

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmaceutické technologie



## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Vliv rychlosti přísunu suroviny na vlastnosti sprejově  
sušené laktosy**

*Influence of the feed rate on the properties of spray-dried lactose*

**Hradec Králové, 2018**

**Barbora Pokorná**

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

Hradec Králové, 2018

Barbora Pokorná

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za její cenné rady a trpělivost při vedení mé diplomové práce. Rovněž bych chtěla poděkovat Ing. Vladimíru Špačkovi a Lence Svobodové za vstřícnost a pomoc při realizaci této práce.

# OBSAH

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | ABSTRAKT .....   | 5  |
| 2     | ABSTRACT.....  | 6  |
| 3     | ZADÁNÍ A CÍLE .....                                    | 7  |
| 4     | ÚVOD.....  | 8  |
| 5     | TEORETICKÁ ČÁST .....                                  | 9  |
| 5.1   | Sprejové sušení .....                                  | 9  |
| 5.1.1 | Historie sprejového sušení .....                       | 9  |
| 5.1.2 | Fáze sprejového sušení .....                           | 10 |
| 5.1.3 | Základní prvky sprejové sušárny .....                  | 12 |
| 5.1.4 | Výhody a nevýhody sprejového sušení .....              | 13 |
| 5.1.5 | Vliv různých faktorů na sprejové sušení.....           | 15 |
| 5.1.6 | Fyzikální vlastnosti sprejově sušeného prášku .....    | 18 |
| 5.1.7 | Využití sprejového sušení.....                         | 20 |
| 5.2   | Laktosa.....   | 26 |
| 5.2.1 | Laktosa bezvodá .....                                  | 27 |
| 5.2.2 | Laktosa monohdrát .....                                | 28 |
| 5.2.3 | Laktosa pro inhalační použití.....                     | 28 |
| 5.2.4 | Laktosa sprejově sušená.....                           | 29 |
| 5.2.5 | Laktosa součástí koprocesovaných pomocných látek ..... | 33 |
| 5.3   | Sprejově sušené materiály pro přímé lisování .....     | 35 |
| 5.4   | Mikroskopie jako metoda měření velikosti částic .....  | 38 |
| 5.4.1 | Optická mikroskopie.....                               | 40 |
| 5.4.2 | Elektronová mikroskopie.....                           | 41 |
| 5.5   | Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) .....       | 44 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 5.5.1 | Skelný přechod .....   | 45 |
| 6     | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....  | 46 |
| 6.1   | Použité přístroje .....  | 46 |
| 6.2   | Použité suroviny .....   | 46 |
| 6.3   | Metody přípravy .....  | 47 |
| 6.3.1 | Sprejové sušení .....  | 47 |
| 6.3.2 | Měření vlhkosti .....  | 47 |
| 6.3.3 | Mikroskopie .....  | 48 |
| 6.3.4 | Diferenciální skenovací kalorimetrie .....                         | 48 |
| 7     | DISKUZE A VÝSLEDKY .....   | 50 |
| 7.1   | Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům .....                            | 51 |
| 7.2   | Vliv výkonu pumpy sprejové sušárny na velikost a tvar částic ..... | 52 |
| 7.3   | Hodnocení tepelných charakteristik pomocí DSC .....                | 75 |
| 8     | ZÁVĚR .....  | 84 |
| 9     | LITERATURA .....   | 85 |

# 1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Barbora Pokorná

Název diplomové práce: Vliv rychlosti přísunu suroviny na vlastnosti sprejově sušené laktosy

Sprejové sušení je rychlá metoda přeměny suroviny z kapalného stavu na suchou pevnou částicovou formu. Má široké spektrum použití v různých průmyslových odvětvích. Vlastnosti částic, produkovaných tímto způsobem, mohou být regulovány a ovlivňovány nastavením různých parametrů během sušícího procesu, a výsledný produkt tak může splnit specifikace, které jsou nejžádanější pro jeho následné zpracování nebo přímé použití.

Cílem práce bylo hodnocení vlivu rychlosti přísunu suroviny na velikost a tvar částic sprejově sušené laktosy a na jejich tepelné charakteristiky. V této práci byla připravena sprejově sušená laktosa sušením 15% a 20% roztoku laktosy monohydrátu. Sušení probíhalo při různém výkonu peristaltické pumpy (4 %, 7 %, 10 %, 13 % a 16 %). Tvar a velikost částic byly zkoumány pomocí optické mikroskopie a analýzy obrazu. Tepelné vlastnosti se hodnotily využitím diferenciální skenovací kalorimetrie.

Z hodnocení velikosti a tvaru částic vyplynulo, že většina připravených vzorků obsahovala nejvíce částic v rozmezí 2,5 – 5  $\mu\text{m}$ . S rostoucí rychlostí přísunu suroviny došlo k mírnému nárůstu velikosti částic a také se zvýšil počet částic ve vyšších velikostních třídách. Všechny sprejově sušené částice laktosy byly sférické. S rostoucí rychlostí přísunu suroviny došlo k mírnému zvýšení ploch píků dehydratace materiálu a v případě 15% roztoku také k poklesu hodnot ploch píků tání laktosy.

## 2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Barbora Pokorná

Title of Thesis: Influence of the feed rate on the properties of spray-dried lactose

Spray drying is a quick method of converting the material from a liquid state into a dry solid particle form. It has a wide range of application in various industries. The properties of the produced particles can be controlled and influenced by setting of different parameters during the drying process, and the resultant product can thus meet the most desirable specifications for its subsequent processing or direct application.

The aim of this diploma thesis is to evaluate the influence of the feed rate on the size and shape of spray-dried lactose particles and their thermal characteristics. In this work, the spray-dried lactose was prepared by drying 15% and 20% lactose monohydrate solution. Drying was performed at different peristaltic pump outputs (4 %, 7 %, 10 %, 13 % and 16 %). The shape and size of particles were examined by optical microscopy and image analysis. Thermal properties were evaluated by using differential scanning calorimetry.

From the particle size and shape evaluation results that major part of the prepared samples contained most of the particles in the range of 2.5 – 5  $\mu\text{m}$ . As the feed rate of the material increased, the particle size raised slightly, and the number of particles in higher size classes increased too. All spray-dried lactose particles were of spherical. With increasing feed rate, there was a slight increase in the areas of dehydration peaks, and in case of 15% solution the values of the areas of the lactose melting peaks decreased.

### 3 ZADÁNÍ A CÍLE

Cílem diplomové práce je hodnocení vlivu rychlosti přísunu suroviny na vlastnosti sprejově sušené laktosy. Hodnotit se bude především vliv na velikost a tvar částic a také vliv na tepelné charakteristiky sprejově sušeného materiálu.

Teoretická část se bude zabývat charakterizací a průběhem procesu sprejového sušení, vlivy různých faktorů na vlastnosti sušeného materiálu a využití tohoto procesu v oboru farmacie. Dále budou popsány různé typy laktosy, koprocesované pomocné látky s obsahem laktosy a další sprejově sušené materiály, mikroskopie a její využití při hodnocení velikosti částic a diferenciální skenovací kalorimetrie.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu sprejově sušené laktosy z roztoků o koncentraci 15 % a 20 % při teplotě 180 °C a rychlosti přísunu suroviny 4, 7, 10, 13 a 16 % výkonu pumpy. U připravených částic bude mikroskopicky hodnocena jejich velikost a pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie budou hodnoceny tepelné charakteristiky.

## 4 ÚVOD

Sprejové sušení je rychlá přeměna suroviny z kapalného stavu na suchou pevnou částicovou formu. Děje se tak rozprašováním suroviny do horkého sušícího média. V závislosti na počáteční surovině a provozních podmínkách se pomocí sprejového sušení produkuje velmi jemný prášek, hrubší prášek, granulát nebo aglomerát.<sup>1</sup>

Sprejové sušení je metoda, která má široké spektrum použití v různých průmyslových odvětvích: chemickém, biotechnologickém, potravinářském nebo farmaceutickém. Technika sprejového sušení je široce používána pro sušení tepelně citlivých potravin, léčiv a jiných látek, kvůli rychlému odpařování rozpouštědla z kapiček atomizované suroviny. Odstraňování vody pomocí sprejového sušení roztoků je již běžnou technickou praxí. Snížením obsahu a aktivity vody se zajistí mikrobiologická stabilita produktů, zabrání se riziku chemických a biologických degradací, sníží se skladovací a přepravní náklady, a získá se produkt se specifickými vlastnostmi, jako je například lepší rozpustnost. Vlastnosti částic, produkovaných tímto způsobem, mohou být regulovány a ovlivňovány nastavením různých parametrů při sprejovém sušení. Produkt z tohoto procesu tak může snadno splnit specifikace, které jsou nejžádanější pro jeho následné zpracování nebo přímé použití. Proto se sprejové sušení ve farmaceutickém průmyslu úspěšně používá, jak při zpracování primárních léčivých látek, jako jsou API (aktivní farmaceutické substance), tak i při zpracování konečných farmaceutických přípravků.<sup>2,3,4</sup>

V rámci této práce byl sprejově sušen roztok monohydrátu laktosy. Laktosa je jednou z nejvíce používaných pomocných látek farmaceutických přípravků. Úprava vlastností laktosy sprejovým sušením umožňuje přímé lisování tablet, a lze ji také použít jako nosič do inhalátorů se suchým práškem.

## 5 TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 Sprejové sušení

Sušení je proces, při kterém dochází k odstraňování vody z tuhého materiálu tak, aby se volný obsah vlhkosti snížil na přijatelnou hodnotu. Obecně se jedná o odpařování vlhkosti v proudu sušícího plynu pod teplotou varu kapaliny. Tím se sníží vodní aktivita a zabrání se tak mikrobiálnímu růstu a jinému poškození zprostředkovanému vlhkostí. Sušení je jednou z nejstarších technologií konzervování potravin, protože výrazně snižuje náklady na balení, skladování a přepravu produktu. Technologie sušení zahrnuje různé druhy a typy sušáren: skříňové, bubnové, fluidní, sprejové, tunelové a vakuové. Výběr vhodného způsobu sušení závisí na typu suroviny a požadovaných vlastnostech konečného produktu.<sup>1,2</sup>

Sprejové sušení je proces, při kterém dochází k přeměně látky z kapalného stavu (roztok, suspenze, emulze) na stav pevný, ve formě částic. Děje se tak nástřikem látky do horkého sušícího média. Vzniklé částice mohou být velmi jemné nanočásticové prášky (210-280 nm), jemné prášky (10-50  $\mu\text{m}$ ) nebo aglomeráty (až 3 mm), v závislosti na složení suroviny a provozních podmínkách.<sup>1,3</sup>

Sprejové sušení je jeden z nejvýhodnějších způsobů sušení, díky tomu, že je tento proces hygienický, vysoce automatizovaný a relativně neškodný pro termolabilní látky. Navíc ve srovnání s lyofilizací je sprejové sušení i výrazně levnější z hlediska provozních i investičních nákladů. Hlavním cílem sušení tímto způsobem ve farmaceutické technologii je získat suché částice s požadovanými vlastnostmi – velikost částic, obsah zbytkové vlhkosti, sypná hustota, tvar částic.<sup>1,3</sup>

#### 5.1.1 Historie sprejového sušení

První zmínka o použití této metody sušení pochází z roku 1860 a první patent týkající se sprejového sušení byl zaregistrován v roce 1872. Sprejové sušárny z té doby byly primitivní zařízení s nedostatečnou efektivitou procesu a nedostatečnou bezpečností. Časem se ale vyvíjely a zdokonalovaly, a v roce 1901 byla technologie sprejového sušení úspěšně použita pro výrobu sušeného mléka. Bylo to první

průmyslové využití této metody. Velký vzestup v rozvoji sprejového sušení byl zaznamenán v průběhu druhé světové války, během níž byla nutnost transportovat obrovské množství potravin. Metodou sprejového sušení se snížila hmotnost i objem potravin, navíc se potraviny tak i lépe uchovávaly. V poválečném období se sprejové sušení začalo používat i ve farmaceutickém průmyslu. Zpočátku však měl produkt vyrobený sprejovým sušením špatnou sypanost, byl chemicky nestabilní, příliš jemný a špatně se skladoval. I přesto však bylo dosaženo lepších vlastností výsledného produktu než u jiných metod sušení. Díky nepřetržitému pokroku v technologii se metoda sprejového sušení postupem času stala silným technologickým nástrojem a jedním z nejčastěji používaných způsobů sušení.<sup>1,3,4</sup>

### **5.1.2 Fáze sprejového sušení**

Sprejové sušení je konvektivní proces sušení, protože jako zdroj tepla využívá proudění (konvekci). Proces sprejového sušení zahrnuje čtyři hlavní fáze:<sup>5</sup>

- atomizace
- sušení
- tvorba částic
- regenerace

#### **5.1.2.1 Atomizace**

První z nich je atomizace, kdy je výchozí surovina v kapalném stavu rozprašována do jemných kapiček pomocí trysky nebo rotačního atomizéru. Atomizace je nejdůležitějším krokem k dosažení lepší provozní ekonomiky a vysoké kvality produktu. Rozložení velikosti kapiček kapaliny a distribuce velikosti částic produktu závisí na typu použitých atomizérů a provozních parametrech, jako je rychlost otáčení, pokles tlaku a rychlost průtoku kapalně látky.<sup>6,7</sup>

#### **5.1.2.2 Sušení a tvorba částic**

V další fázi jsou kapičky podrobeny vzájemné interakci se sušícím horkým plynem. Sušícím médiem je typicky vzduch, ale může se použít i inertní plyn, například dusík, pokud je kapalina hořlavá nebo je produkt citlivý na kyslík. Díky atomizaci vznikne velmi velká plocha kapiček výchozí suroviny, která je vystavena

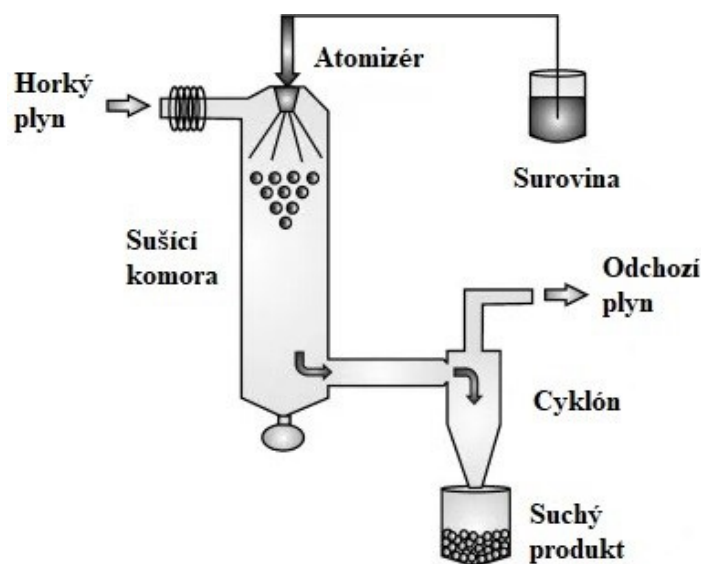
vysoušecímu plynu. Tento velký povrch usnadňuje přenos tepla z horkého sušícího plynu na atomizované částice kapaliny, což vede k odpaření rozpouštědla za několik málo sekund. Výchozí surovina tak nikdy nedosáhne vstupní teploty sušícího média. Proto je to vhodná metoda sušení například pro termolabilní látky, jako jsou proteiny. V ideálním případě by vzniklé částice měly být dostatečně suché ještě před dopadem na stěnu sušící komory, aby na ní neulpívaly a nevznikaly tak ztráty.<sup>1,3,6</sup>

### 5.1.2.3 Regenerace

Vytvořené pevné částice produktu padají na dno komory a následuje konečná fáze procesu sprejového sušení – regenerace. V průběhu této fáze musí být usušené částice odděleny od sušícího vzduchu pomocí cyklónu nebo filtru, umístěného mimo sušící komoru. Konečný produkt je shromážděn do vhodné nádoby. Separace částic od sušícího média závisí na hustotě částic a jejich rychlosti usazování.<sup>6</sup>

Každá z výše uvedených fází, stejně jako podmínky, za nichž jsou prováděny, má obrovský vliv na účinnost procesu sušení a konečné vlastnosti produktu (vzhled, tokové vlastnosti, stlačitelnost, hustotu, rozpustnost, stabilitu při skladování).<sup>1,3</sup>

Na Obr.1 je schematický diagram procesu sprejového sušení.



Obr. 1: Diagram sprejového sušení<sup>8</sup>

### 5.1.3 Základní prvky sprejové sušárny

Sprejová sušárna se skládá z atomizéru, rozprašovače vzduchu, sušící komory, přívodu a odvodu sušícího vzduchu a separačního zařízení.<sup>5</sup>

#### 5.1.3.1 Atomizér

Existují různé typy atomizérů: rotační atomizéry (atomizace odstředivou silou), hydraulické trysky (atomizace tlakem), pneumatické trysky (atomizace kinetickou energií) a ultrazvukové atomizéry (atomizace ultrazvukovou energií).<sup>1</sup> Výběr atomizéru je dán vlastnostmi sušeného materiálu a požadavky na vysušený produkt. Převaha látky do atomizačního zařízení je usnadněna různými čerpadly. Nejčastěji jsou používány peristaltické pumpy. Z toho důvodu existují jistá omezení pro látky, které mohou být tímto způsobem sušené. Příliš viskózní látky by mohly totiž způsobit zanášení až ucpání přívodních hadiček a trubek.<sup>3,4,6,7</sup>

#### 5.1.3.2 Sušící komora

Ihned po atomizaci jsou kapky sušené látky vystaveny působení sušícího plynu. Bývá to nejčastěji atmosférický vzduch, který je přiveden přímo z atmosféry přes systém filtrů a následně je přehřát. Tvar sušící komory je vybírán podle typu atomizéru.<sup>3</sup>

Sušící komora může mít horizontální nebo vertikální konstrukci. Horizontální komora má tvar obdélníkové krabice, jejíž dno je ploché nebo ve tvaru „V“. Surovina je rozprašována v horizontálním směru a vzniklé částice klesají na dno, odkud mohou být odstraněny, například pomocí dopravníku. Tyto sušárny jsou obvykle malé a vyžadují trysky s nízkým průtokem. Nejčastěji se používají sušící komory vertikální, ve tvaru válce sbíhajícího se ve spodní části do převráceného kužele. Dělí se dle své výšky na vysoké a nízké. Vysoké sušící komory jsou charakterizovány poměrem výšky a průměru 5:1, zatímco nízké poměrem 2:1. Nízké komory jsou používány častěji hlavně proto, že umožňují použití rotačního a tryskového atomizéru. Od tvaru komory jsou odvozeny důležité specifikace, například rozložení teploty podél osy komory a disperzní dráha kapiček.<sup>3,6,9,10</sup>

Podle vzájemné polohy přívodu sušícího vzduchu a atomizéru rozlišujeme tři typy sprejových sušáren: *souproudé* (směr proudění vzduchu a sušeného materiálu v sušící komoře je shodný), *protiproudé* (směr proudění vzduchu a sušeného materiálu v sušící komoře je opačný) a *kombinované* (sušený materiál je atomizován ve směru k horní části komory a vzduch směřuje opačným směrem).<sup>3,4,6</sup>

### 5.1.3.3 *Separční zařízení*

Po vysušení začínají částice produktu sestupovat směrem ke spodní části komory. Mohou se usadit na dně a být shromážděny vhodnými zařízeními, nebo mohou opustit komoru spolu s odváděným vzduchem. Potom dochází k oddělení částic pomocí cyklónu nebo vakuových filtrů. Cyklóny jsou nejpoužívanější separační zařízení, která oddělují pevné částice od vzduchu pomocí odstředivé síly. Některé sprejové sušárny mají na vnitřní straně cyklónu speciální povrchovou úpravu, která znemožňuje tvorbu shluků vzniklého prášku.<sup>3</sup>

Mimo tyto základní prvky najdeme u sprejové sušárny ještě přídatná zařízení pro následné operace, jako například fluidní sušení nebo chlazení, aglomerace, odsátí prachu nebo dopravník.<sup>3</sup>



*Obr. 2: Sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290<sup>11</sup>*

### 5.1.4 **Výhody a nevýhody sprejového sušení**

Sprejové sušení je jednou z nejpoužívanějších metod sušení. Je široce využíváno k výrobě prášků s různými funkčními vlastnostmi. Navzdory svým četným výhodám má tato technologie i několik nevýhod.

#### **5.1.4.1 Výhody<sup>1,6</sup>**

- sušení je okamžité a vznikají při něm více či méně rovnoměrné a sférické částice (od nanočástic až po milimetrové aglomeráty)
- rychlost přísunu suroviny lze upravovat, pohybuje se od několika kilogramů za hodinu až po více než 100 tun za hodinu
- vlastní proces sprejového sušení je velmi rychlý, proto jsou zachovány původní vlastnosti materiálu (chemické složení, rozpustnost, bobtnavost, barva, chuť) a dochází k minimální tepelné degradaci, denaturaci a ztrátě živin suroviny
- provoz je kontinuální a přizpůsobený plnému automatickému řízení
- existují různé konstrukce sprejových sušáren dle požadavků na vlastnosti produktu
- touto metodou lze sušit suroviny v různé podobě – roztoky, emulze, gely, suspenze a dokonce i taveniny
- umožňuje kontrolu velikosti částic, sytné hustoty a stupně krystalinity
- je ekonomičtější než jiné druhy sušení (např. ve srovnání s lyofilizací je sprejové sušení 4 - 7x ekonomičtější)
- umožňuje simultánní a in-situ mísení, potahování a sušení dvou různých roztoků surovin
- sušení při nižší teplotě
- malý obsah zbytkové vlhkosti
- možnost sušení v atmosféře dusíku a oxidu uhličitého
- zlepšení biodostupnosti sušeného materiálu
- proces může být aseptický

#### **5.1.4.2 Nevýhody<sup>1,6</sup>**

- propracované průmyslové sprejové sušárny mají velké pořizovací náklady
- tepelná účinnost procesu sprejového sušení je relativně nízká, pokud není významný rozdíl mezi vstupní a výstupní teplotou
- ztráta produktu v důsledku úniku jemných částic spolu s odváděným vzduchem, nebo v důsledku ulpívání produktu na stěnách sušící komory
- potřeba speciálně vyškolených pracovníků pro obsluhu a pravidelnou údržbu

### **5.1.5 Vliv různých faktorů na sprejové sušení**

Sprejové sušení je považováno za jedno z nejkomplicovanějších typů sušení, při kterém můžeme přímo ovlivňovat hned několik faktorů: vstupní teplotu sušícího vzduchu, rychlost průtoku sušícího vzduchu, rychlost přívodu suroviny a tlak a množství atomizovaného plynu. Další parametry procesu, jako například výstupní teplota sušícího vzduchu, velikost kapek anebo fyzikální vlastnosti vysušeného produktu, jsou závislé na vzájemných vztazích parametrů nastavených operátorem, na vlhkosti sušícího vzduchu a na vlastnostech dané výchozí látky. Sít' vzájemných vztahů mezi parametry sprejového sušení je uvedena v Tab. 1, nicméně nemůže být považována za zjednodušený seznam pokynů pro sušení, kvůli velké heterogenitě chování sušených látek.<sup>3,6</sup>

Tab. 1: Vztahy mezi parametry sprejového sušení<sup>3</sup>

| Parametry                                    | Výstupní teplota  | Velikost částic                          | Vlhkost produktu   | Účinnost  |
|--|---|--|--|---|
| <b>Rychlost průtoku sušícího vzduchu (↑)</b> | ↑↑ nižší tepelné ztráty na základě celkové energie      | —  | ↓↓ nižší parciální tlak vodní páry                                 | ↑↑ lepší separace v cyklónu   |
| <b>Vlhkost vzduchu (↑)</b>                   | ↑ vyšší energie obsažená ve vlhkosti                    | —  | ↑↑ vyšší parciální tlak sušícího vzduchu                           | ↓ větší vlhkost může vést k přilnutí produktu ke stěnám sušící komory |
| <b>Vstupní teplota (↑)</b>                   | ↑↑↑ jednoduchý vztah                                    | —  | ↓↓ nižší relativní vlhkost vzduchu                                 | (↑) může zabraňovat slepení produktu                                  |
| <b>Atomizační proud vzduchu (↑)</b>          | ↓ vyšší množství chladného vzduchu, který se musí ohřát | ↓↓↓ vyšší množství energie pro atomizaci | —  | —   |
| <b>Rychlost přísunu suroviny (↑)</b>         | ↓↓ více rozpouštědla, které musí být odpařeno           | ↑ více dispergované kapaliny             | ↑↑ vyšší množství vody vedoucí k vyššímu parciálnímu tlaku         | ↑↓ závisí na aplikaci   |
| <b>Organické rozpouštědlo místo vody</b>     | ↑↑↑ méně energie potřebné pro odpařování                | ↓ nižší povrchové napětí                 | ↓↓↓ nedostatek vody ve výchozí látce vede k velmi suchému produktu | ↑↑ sušení je snadnější, když látka není hygroskopická                 |
| <b>Koncentrace suroviny (↑)</b>              | ↑↑ méně vody, která se musí odpařit                     | ↑↑↑ více pevných látek k tvorbě částic   | ↓ méně odpařené vody, nižší parciální tlak                         | ↑ větší částice se v cyklónu lépe oddělují                            |

Vstupní teplota sušícího vzduchu je teplota sušícího média v okamžiku prvního kontaktu se surovinou. Tato teplota ovlivňuje množství rozpouštědla, které se odpaří za jednotku času. Je měřena před vstupem do sušící komory a významně ovlivňuje vlastnosti vzniklého produktu.<sup>1,4,6</sup>

Výstupní teplota sušícího vzduchu je odvozena od vstupní teploty, rychlosti průtoku sušícího vzduchu, entalpie odpařování rozpouštědla a koncentrace výchozí látky. Je to důsledek výměny tepla mezi sušícím vzduchem a surovinou. V praxi se jedná o nejvyšší teplotu, na kterou může být produkt zahřát. Měří se před vstupem do separačního zařízení.<sup>3,4</sup>

V sušící komoře se disperzní kapičky pohybují v různých proudech vzduchu, a proto je každá kapička vystavena odlišné teplotě vzduchu a vlhkosti. Z toho se dá vyvodit, že každá kapička ztrácí rozpouštědlo za jiných podmínek a mohou se tak tvořit různé druhy vysušených částic. Vstupní teplota má významný vliv na odstraňování kapaliny z disperze. Je nastavena tak, aby umožňovala co nejlepší tepelnou účinnost procesu, bez rizika spálení produktu. Teplota sušícího vzduchu a vlhkost vzduchu současně ovlivňuje konečný obsah rozpouštědla v produktu. Avšak teplota je jediná proměnná, kterou lze kdykoli měnit.<sup>3</sup>

Rychlost průtoku sušícího plynu může být popsán jako množství nebo objem sušícího vzduchu dodávaného do systému za jednotku času. Sprejová sušárna pracuje ve dvou režimech – režimu nasávání sušícího vzduchu nebo v režimu vstřikování. Při režimu nasávání vzniká v systému mírný podtlak. Rychlost přívodu sušícího vzduchu také určuje úroveň sušení produktu a jeho separaci v cyklónu. Čím je tato rychlost nižší, tím pomalejší je přesun částic produktu systémem sušárny, a tím delší dobu na ně sušící vzduch působí. Aby se docílilo nejlepší účinnosti cyklónu je nejvhodnější nastavit průtok vzduchu na maximum.<sup>3,6</sup>

Stlačený plyn se přivádí tryskou společně se surovinou, aby došlo k atomizaci suroviny. Vyšší množství plynu má za následek lepší atomizaci kapalného proudu, protože vzniknou menší kapičky, a v důsledku toho i menší částice produktu. Tlak, pod kterým je plyn dodáván závisí na konstrukci trysky.<sup>3</sup>

Vyšší obsah pevných látek ve výchozí surovině (vyšší koncentrace) snižuje množství vody nebo jiného rozpouštědla, které musí být odpařeno, a tím se zlepšuje energetická účinnost.<sup>1,6</sup>

Přestože vzduch vstupuje do sušící komory při velmi vysoké teplotě, zůstává teplota atomizovaných kapek stále chladnější, z důvodu chlazení odpařováním. Ale

jak sušení postupuje, zvyšuje se pevný obsah kapek, což snižší difúzi vody z jejich povrchu a teplota kapiček se začíná zvyšovat. Ke konci sušení je teplota částic téměř stejná jako teplota výstupního vzduchu. A některé částice se díky recirkulaci zdrží v této teplotě déle. Bylo pozorováno, že je zapotřebí 2-10 minut k znovuzískání veškerého sušeného prášku ze sušicí komory. Nepříznivý vliv sprejového sušení na bioaktivní sloučeniny závisí na citlivosti biomolekul na teplo, složení suroviny a podmínkách sprejového sušení. V procesu pomalého konvekčního sušení, které vyžaduje delší dobu, bylo zjištěno, že hydrofobní skupina syrovátkového proteinu  $\beta$ -laktoglobulinu je více citlivá na denuraci ve srovnání s  $\alpha$ -laktalbuminem a bovinním sérovým albuminem. Sekundární struktura syrovátkového proteinového izolátu (WPI) se výrazně změnila po sprejovém sušení se vstupní teplotou 180°C. Po provedení mnoha experimentů se zjistilo, že denaturace se zvyšuje mnoha faktory, jako je například vysoká výstupní teplota, vysoký retenční čas a vysoký obsah pevných látek v surovině. Navíc také rozsah denaturace bílkovin závisí i na strukturální konfiguraci látky. Například proteiny, které mají více hydrofobních zbytků (valin, isoleucin) a obsahují více disulfidových vazeb jsou obecně během sušení stabilnější.<sup>1,12,13,14</sup>

### **5.1.6 Fyzikální vlastnosti sprejově sušeného prášku**

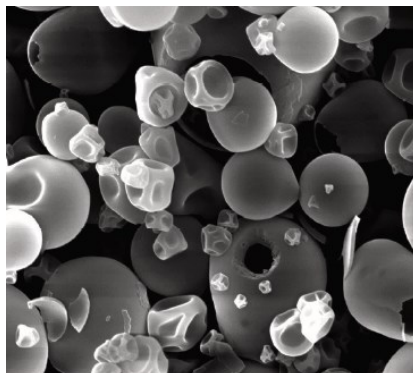
Fyzikální vlastnosti sprejově sušených prášků, jako je tvar částic, velikost, objemová hmotnost, krystalická nebo amorfní povaha, mají významný dopad na kvalitu produktu. Tyto vlastnosti regulují možnosti manipulace, přepravy a rekonstituce prášku. Určité kontroly nad těmito vlastnostmi lze dosáhnout úpravou provozních podmínek sprejové sušárny a složení suroviny.<sup>1,6</sup>

#### **5.1.6.1 Tvar a povrch částic**

Sprejové sušení obvykle produkuje sférické částice. Tento tvar se ale může měnit v závislosti na povaze suroviny, její koncentraci a podmínkách sušení. V závislosti na složení suroviny a parametrech sušení mohou být usušené částice duté, nahuštěné, pokroucené, svraštělé nebo s mnoha záhyby na povrchu.<sup>1</sup>

Na Obr. 3 je například snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu se sprejově sušeným koncentrátem mléčného proteinu (15%), který byl sušen při teplotě

180 °C/ 90 °C (vstup / výstup). Celkový vzhled částic je sférický, ale na povrchu jsou viditelné četné záhyby a prohlubně. Z toho vyplývá, že se kolem částic bohatých na bílkoviny vytvořila tlustá vrstva, a kvůli vnitřnímu vypařování a expanzi částec je částice dutá. Odolná vrstva na povrchu částic také způsobila, že vnitřní pára nemohla volně unikát, což zapříčinilo vnější tlak na částici. Proto vznikly na povrchu záhyby a dutiny.<sup>1</sup>



*Obr. 3: SEM mikrofotografie sprejově sušeného koncentrátu mléčného proteinu<sup>1</sup>*

#### **5.1.6.2 Objemová hmotnost a hustota částic**

Zvýšená koncentrace pevných látek v surovině zvyšuje hustotu práškových částic. Vyšší teplota sušení způsobuje naplnění částic vzduchem. Obvyklé je to obzvláště u materiálů, které tvoří na svém povrchu krustu. Tento jev snižuje objemovou hmotnost prášku. Ale objemovou hmotnost ovlivňují i další faktory, jako například obsah zbytkové vlhkosti, viskozita a průtok suroviny. Zjistilo se, že vyšší průtoková rychlost atomizačního stlačeného vzduchu a vyšší tlak v trysce produkovaly menší velikost částic a vedly k vyšší objemové hmotnosti. Zvýšením množství vzduchu v průběhu rotační atomizace se objemová hmotnost i hustota výsledného prášku sniží.<sup>1</sup>

#### **5.1.6.3 Krystalická nebo amorfní povaha**

Sprejově sušené prášky typicky obsahují amorfní i krystalický podíl. Je známo, že amorfní forma má určité lepidivé vlastnosti, kvůli kterým prášek ulpívá na stěnách sušárny. Lepivost a amorfní povaha často závisí na teplotě skelného přechodu materiálu a sušících podmínkách. Ale lepidivost ovlivňuje i přítomnost dalších složek, jako jsou bílkoviny a tuky. Převedení amorfních prášků na krystalické během sprejového sušení by mohlo tuto vlastnost a související problémy snižovat.<sup>1,15</sup>

Dlouhým skladováním mají prášky tendenci ke krystalizaci. Zjistilo se, že v různých materiálech dochází ke změně amorfního a krystalického stavu v různých poměrech v závislosti na relativní vlhkosti a molekulové hmotnosti. Krystalizace je tedy ovlivněna vlhkostí, časem a teplotou.<sup>15</sup>

#### **5.1.6.4 Rozpustnost sprejově sušeného prášku**

Rozpustnost je jedním z klíčových ukazatelů kvality sprejově sušeného prášku. Amorfní prášky mají lepší rozpustnost, jsou však během zpracování a skladování méně stabilní. Rozpustnost také ovlivňují koncentrace a vlastnosti pomocných látek užitých při sušení, výstupní teplota, zbytková vlhkost a koncentrace výchozí suroviny.<sup>1,16</sup>

Yousefi a kol.<sup>17</sup> sprejově sušili šťávu granátového jablka a používali při tom různé pomocné látky s různou koncentrací. Zjistili, že smícháním šťávy s maltodextrinem a arabskou gumou je produkován amorfní prášek, který vede k lepší rozpustnosti. Naopak při použití škrobu vznikal prášek částečně krystalický s nižší rozpustností. Anandharamakrishnan a kol.<sup>14</sup> popsali, že výstupní teplota nad 80 °C a vysoká koncentrace výchozí suroviny (nad 20 %) negativně ovlivnila rozpustnost prášku syrovátkové bílkoviny v důsledku agregace proteinů. Podle pokusů, které provedl Goula a Adamopoulos<sup>18</sup>, se ukázalo, že vyšší zbytková vlhkost sprejově sušeného prášku rajčat vede k prodloužení procesu rozpouštění.

### **5.1.7 Využití sprejového sušení**

Jednou z nejvýznamnějších výhod sprejového sušení je jeho schopnost zpracovávat různé druhy materiálů k výrobě sušeného produktu s předem specifikovanými vlastnostmi. Proto je tato technologie široce využívána v potravinářském, farmaceutickém, biotechnologickém a chemickém průmyslu. Tímto způsobem se suší mnoho biologických a tepelně citlivých materiálů, jako je mléko, ovocné šťávy a ovocná dužina, bylinné extrakty, enzymy, éterické oleje, aromatické sloučeniny, ale i různé farmaceutické přípravky.<sup>1,19</sup>

#### **5.1.7.1 Využití v potravinářství**

Sprejové sušení je velmi běžně a široce využíváno v mlékárenském průmyslu. Mléko nejdříve prochází různými úpravami, jako je pasterizace, mikrofiltrace a

odpařování, z důvodu zvýšení pevného obsahu v mléce. Toto koncentrované mléko se následně sprejově suší na prášek. Mlékárenský průmysl produkuje velké množství bílkovin, například koncentrát nebo izolát syrovátkové bílkoviny. Ty jsou součástí dětské výživy a dalších potravinářských produktů.<sup>12</sup>

Sprejové sušení se také používá k výrobě prášků z ovoce a zeleniny, jako je například prášek z manga, rajčat a ananasu. Kromě toho lze sprejové sušení využít i k výrobě rostlinných bílkovinných prášků, například koncentrátu bílkovin z podzemnice olejná nebo izolátu bílkovin z čočky.<sup>1,19</sup>

Dalším využitím sprejového sušení v potravinářství je enkapsulace potravinových přísad, jako jsou příchutě, barva, bylinné výtažky.<sup>19</sup>

#### ***5.1.7.2 Využití ve farmacii***

##### Přímé lisování

Sprejovým sušením můžeme získat produkt s vhodnými vlastnostmi pro následné zpracování, jako je přímé lisování. Jednou z nejběžněji používaných pomocných látek pro přímé lisování je sprejově sušená laktosa. Vnitřní struktura sprejově sušené laktosy propůjčuje suchému prášku vynikající plastičnost a vazebnost během procesu lisování. Díky tomu se získávají tablety s nižším oděrem a zvýšenou pevností. Přímé lisování je žádoucí pro výrobce léčiv, protože prášek, který je vhodný k přímému lisování nevyžaduje další zpracování k výrobě tablet. Mezi další přímo lisovatelné pomocné látky patří například sprejově sušená dextrosa nebo sprejově sušený sorbitol. Existuje i několik komerčně dostupných koprocesovaných směsí pro přímé lisování, jako je Prosolv® (mikrokrytalická celulóza a oxid křemičitý) nebo Starlac® (monohydrát  $\alpha$ -laktosy a kukuřičný škrob).<sup>19,20,21,22,23</sup>

##### Zvýšení rozpustnosti a biologické dostupnosti

V současné době má přibližně 40 % nových chemických substancí nízkou rozpustnost ve vodě a špatnou biologickou dostupnost. Lepší absorpce a rychlejšího rozpouštění lze dosáhnout pomocí sprejového sušení. Obvykle k tomu dochází prostřednictvím tvorby komplexů nebo vývojem pevných disperzí.<sup>22</sup>

K tvorbě komplexů jsou často používány cyklodextriny. Koester a kol.<sup>24</sup> při porovnání fyzikální směsi karbamazepinu s  $\beta$ -cyklodextrinem a identického komplexu vytvořeného sprejovým sušením zjistili, že komplexy připravené sprejovým sušením vykazovaly rychlejší uvolňování léčiva ve srovnání s fyzikální směsí, kvůli zlepšení rozpustnosti.

Obecný postup přípravy pevné disperze pomocí sprejového sušení spočívá v rozpuštění léčiva a polymerního nosiče v organickém rozpouštědle, například ethanolu, chloroformu nebo směsi ethanolu a dichlormethanu, a následném sušení v proudu horkého dusíku. Nevýhodou jsou vysoké náklady na organická rozpouštědla a obtíže při jejich odstraňování. Ambike a kol.<sup>25</sup> vyvinuli společným sprejovým sušením pevnou disperzi valdekoxybu a hydrofilního polymeru. Hydrofilními nosiči byly polyvinylpyrrolidon (PVP) a hydroxypropylcelulosa (HPC). Všechny vzorky sušené sprejovým sušením, stejně jako fyzikální směsi látek naznačovaly zvýšenou rozpustnost bezprostředně po zpracování. Avšak pomocí DSC (diferenciální skenovací kalorimetrie) se zjistilo, že sprejově sušená pevná disperze vytvořila amorfní formu léčiva, která je stabilnější a více rozpustná. Paradkar a kol.<sup>26</sup> použili sprejové sušení pro přípravu pevné disperze kurkuminu s PVP v různých poměrech. Výsledné látky porovnávali s jejich odpovídajícími fyzikálními směsmi. Vlastnosti sprejově sušených prášků se díky tvorbě amorfní formy zlepšily.

### Mikroenkapsulace

Díky vysokému výkonu, hygienickému a uzavřenému procesu a schopnosti sušit i termolabilní látky, se sprejové sušení může použít i k mikroenkapsulaci důležitých a nestabilních sloučenin. Cílem mikroenkapsulace ve farmaceutickém průmyslu je stabilizace aktivních sloučenin, maskování chuti léčivé látky nebo tvorba farmaceutických formulací s modifikovaným uvolňováním. Při výběru vhodných pomocných látek a vstupních rozpouštědel jsou aktivní látky zapouzdřeny polymerním obalem, který látku chrání. Například takto může být chráněna antioxidační schopnost flavonoidů.<sup>27</sup>

U hořkých léčivých látek maskování chuti významně podpoří compliance pacienta. Je zvláště důležité u tablet dispergovatelných v ústech. Bora a kol.<sup>28</sup> použili

sprejové sušení k přípravě mikrotobolek s maskovanou chutí intenzivně hořké látky, ondansetronu hydrochloridu. Hořkou chuť maskovali pomocí chitosanu a Eudragitu E100. Sollohob a kol.<sup>29</sup> také použili sprejové sušení pro získání roxithromycinu obaleného Eudragitem L30D-55.

Eratte a kol.<sup>30</sup> sprejové sušení použili pro výrobu tobolek omega-3 mastných kyselin, které jsou dobře známé zejména pro udržení normální mozkové funkce, snížení rizika rakoviny a prevence kardiovaskulárních onemocnění. Proto mají potenciální využití v potravinářském a nutraceutickém průmyslu. Olej z tuňáků bohatý na omega-3 mastné kyseliny byl mikroenkapsulován komplexní koacervací a následně se sušil za použití sprejového sušení a lyofilizace. Díky sušení je výsledný produkt trvanlivější a má širší aplikovatelnost. Použití různých technik sušení však může ovlivnit stabilitu a další vlastnosti prášku. U konečného produktu se proto stanovovaly různé vlastnosti a zjistilo se, že pevné mikrotobolky sušené sprejovým sušením mají lepší oxidační stabilitu, vyšší účinnost mikroenkapsulace oleje a nižší obsah povrchového oleje ve srovnání s lyofilizovanými mikrotobolkami. Navíc povrch sprejově sušeného produktu nevykazoval mikroskopické póry, zatímco lyofilizovaný produkt byl porézní mnohem více. Mikroenkapsulace je zde nutná, aby byla zachována nutriční a organoleptická kvalita, protože rybí oleje jsou vysoce náchylné k oxidaci v důsledku vysoce nenasycené struktury omega-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. Tato studie naznačuje, že pevné formulace omega-3 mastných kyselin mohou být vyráběny pomocí sprejového sušení a mohou být poměrně stabilní vůči oxidaci.

### Sprejové sušení proteinů

Sprejové sušení je důležitou metodou pro zpracování tepelně citlivých materiálů, jako jsou například proteiny. Proteiny, pocházející z různých přírodních zdrojů, se většinou převádějí na suchou práškovou formu, aby byla zvýšena jejich stabilita a dlouhodobé skladování. Dokonce terapeuticky využívané proteiny, jako jsou protilátky, které jsou obvykle dodávány pro rekonstituci, jsou nejprve také usušeny na prášek. Pro bílkovinné roztoky jsou nejvhodnějšími způsoby sušení lyofilizace nebo sprejové sušení. Proteiny sušené lyofilizací jsou podrobeny menšímu tepelnému namáhání než ty, které se suší sprejově. Nicméně lyofilizace má i řadu nevýhod, jako

menší velikost sušárny, delší dobu zpracování, dávkový režim, poškození spojené s mrazem a vysoké investiční a provozní náklady. Proto se mnohem častěji využívá sprejového sušení, které je u těchto látek dobře zavedenou metodou s mnoha přednostmi, avšak proces přeměny proteinových roztoků na suchý prášek je složitý, kvůli své citlivosti na teplo. U mnoha bílkovin dojde k nevratnému poškození sekundární struktury, což negativně ovlivní vlastnosti výsledného produktu. Ve farmaceutickém průmyslu existuje několik ochranných látek k minimalizaci této denaturace. Jsou to zejména nízkomolekulární cukry (trehalosa, sacharosa a laktosa) nebo povrchově aktivní látky s nízkou molekulovou hmotností.<sup>12</sup>

### Inhalační přípravky

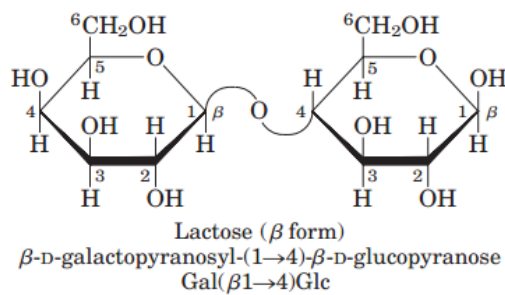
Makromolekulární léky, které umožňují terapii mnoha dříve neléčitelných nebo špatně léčitelných onemocnění (cystická fibróza, syndrom respirační tísně, astma, plicní emfyzém) se kvůli špatné perorální absorpci a biologické dostupnosti makromolekul podávaly pouze injekčně. To však bylo drahé a pro některé pacienty nepohodlné. Proto byl nalezen alternativní způsob. Jedná se o podání léčiva přes plíce do krevního řečiště nebo přímo do lokální tkáň plic – inhalace. Toto podání je bezpečné, reprodukovatelné, neinvazivní, pohodlné a má vysokou biologickou dostupnost. Na rozdíl od jiných formulací, pro aerosolové formulace jsou mimořádně důležité vlastnosti částic, které určují jejich terapeutickou účinnost. Částice z procesů sprejového sušení nemusí být vždy sférické, mohou mít na povrchu nerovnosti, otvory a dutiny. Vlastnosti, které určují tvar usušených částic jsou rychlost sušení, povrchové napětí a viskozita kapaliny. Cesta částic léčiva do dýchacího ústrojí je ovlivněna právě jejich velikostí, inhalační technikou a zdravotním stavem pacienta a systémem pro inhalační podání. Inhalátory suchého prášku obsahují jemné částice léčiva nebo jemné částice léčiva s inertním nosičem, kterým je obvykle laktosa. Obecně přijatelná velikost částic pro inhalační podání je 1-5  $\mu\text{m}$ . Takové jemné prášky lze připravit sprejovým sušením. Touto metodou byl vyroben například první inhalační inzulínový přípravek – Exubera®, pro diabetes typu 1 a 2.<sup>31,32</sup>

Využití sprejového sušení pro inhalační podání léčiv zkoumali například Forrester a Boardman<sup>33</sup>, kteří takto připravili inhalační prášky kromoglykátu sodného. Durrani a kol.<sup>34</sup> sprejově sušili roztoky lipidů s ve vodě rozpustnými léčivy za vzniku

liposomové formulace pro inhalační podání s prodlouženým uvolňováním. A Naini a kol.<sup>35</sup> zjistili, že sprejově sušená laktosa, sacharosa, mannitol a trehalosa mohou být použity jako potenciální nosiče pro formulace makromolekulárních léků. Patton a kol.<sup>36</sup> připravili inhalační insulinový prášek sprejovým sušením roztoku léčiva s citrátem sodným a mannitolem. Průměrná velikost takto připravených částic byla v rozmezí 2,0-2,8  $\mu\text{m}$ . Malé množství prášku bylo dispergováno ve vysokorychlostním proudění vzduchu a jemný aerosol byl zachycen v komoře, z níž prášek inzulínu inhalovali lidské subjekty pomalým, hlubokým vdechem. Zjistilo se, že takto podaný insulinový aerosol měl za následek rychlejší absorpci inzulínu a reakci na glukosu než při podkožním podání. Linna Wu a kol.<sup>37</sup> ve své studii zkoumají sprejově sušenou laktosu jako nosič pro inhalátory suchého prášku. Výsledky naznačují, že získaná sprejově sušená laktosa by měla být skladována při přísně kontrolované vlhkosti a udržována nejlépe pod 30 %, aby si zachovala amorfni povahu, důležitou pro inhalační podání.

## 5.2 Laktosa

Laktosa (monohdrát 4-O- $\beta$ -D-galaktopyranosyl-D-glukopyranosy) je unikátní přírodní disacharid, který se vyskytuje v mléce savců. Izoluje se z kravského mléka, jako vedlejší produkt mlékárenského průmyslu. Tvoří přibližně 2-8 % hmotnosti mléka. Proto je laktosa běžně označována jako mléčný cukr. Chemicky se jedná o cukr složený z D-galaktosy a D-glukosy. Tyto dva cukry jsou spojeny  $\beta$ -1,4 glykosidickou vazbou. Laktosa existuje ve dvou izomerních formách:  $\alpha$ -laktosa a  $\beta$ -laktosa, které se liší pouze konfigurací hydroxylové skupiny na hemiacetalovém uhlíku.  $\alpha$ -Laktosa má hydroxyl v axiální poloze, zatímco  $\beta$ -laktosa má hydroxyl v poloze ekvatoriální.<sup>38,39,40,41,42</sup>



**Obr. 4: Struktura  $\beta$ -laktosy<sup>43</sup>**

Krystalická  $\alpha$ -laktosa se vyskytuje v podobě monohdrátu a anhydrátu, kdežto krystalická  $\beta$ -laktosa existuje pouze jako anhydrát.  $\beta$ -Isomer je získáván krystalizací při teplotě nad 93,5 °C jako nehygrokopická bezvodá forma.  $\alpha$ -Isomer, získaný krystalizací při nižších teplotách, vytváří monohdrát, který může být dehydratací přeměněn na stabilní nehygrokopickou bezvodou formu při teplotě 130 °C. Amorfní laktosa je hygrokopická a v přítomnosti vlhkosti rekrystalizuje.<sup>42,44</sup>

Laktosa je bílá, v lihu prakticky nerozpustná, ve vodě dobře rozpustná, nehygrokopická pevná látka bez zápachu, s mírně sladkou chutí. Má široké uplatnění v potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Laktosa, která se využívá ve farmacii je vysoce čistá a musí splňovat určité standardy stanovené lékopisem. Je často používána jako plnivo pro přípravu granulátu i pro přímé lisování, a jako plnivo do tobolek, protože je ve styku s léčivými velmi stálá. Pouze v přítomnosti aminů a alkalických kluzných látek může změnit barvu z bílé na hnědou. Tablety s laktosou jako plnivem se dobře rozpadají a léčivo se z nich uvolňuje velmi rychle. V omezenější

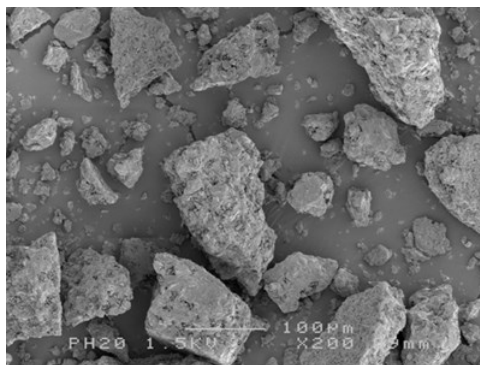
míře se laktosa využívá i pro výrobu lyofilizovaných tablet nebo může fungovat jako nosič u inhalátorů pro práškové formy léčiv.<sup>2,38,39,41</sup>

Laktosa je dostupná v různých formách, které se od sebe liší různými fyzikálními vlastnostmi, jako je distribuce velikosti částic a tokové vlastnosti.<sup>2,41</sup>

### 5.2.1 Laktosa bezvodá

Bezvodá laktosa se skládá z mikroskopických krystalů převážně bezvodé  $\beta$ -laktosy (70-80 %) dohromady s bezvodou  $\alpha$ -laktosou (20-30 %). Vznikne rychlým vysušením roztoku laktosy při vysoké teplotě. Poté se rozele a proseje na požadovanou velikostní distribuci částic. Ačkoli se jedná o bezvodou látku, bezvodá laktosa vykazuje poměrně nízkou hygroskopicitu. Přesto by se měla skladovat v dobře uzavřeném obalu na chladném a suchém místě. Bezvodá laktosa má ze všech druhů laktosy nejlepší lisovatelnost a je vhodná pro přímé lisování. Díky nepřítomnosti krystalické vody se může použít u přípravků obsahující látky citlivé na vlhkost. Bezvodá laktosa je doporučena forma laktosy pro suchou granulaci, protože její křehká povaha umožňuje opětovné ztuhnutí bez ztráty tabletovatelnosti. Je však inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, a jelikož se jedná o redukující sacharid, může interagovat s primárními a sekundárními aminy.<sup>40,45,46</sup>

Na trhu je dostupných několik různých značek bezvodé laktosy. DFE Pharma nabízí bezvodou laktosu pod obchodními názvy Lactopress<sup>®</sup> Anhydrous a SuperTab<sup>®</sup> AN. Sheffield Bio-Science poskytuje laktosu Lactose Anhydrous DT a společnost Meggle vyrábí DuraLac<sup>®</sup> H.<sup>45,47,48</sup>



**Obr. 5: Částice SuperTab<sup>®</sup> 21 AN<sup>45</sup>**

## 5.2.2 Laktosa monohydrát

Monohydrát laktosy je přirozený disacharid, získaný z mléka. Český lékopis ho popisuje jako monohydrát O-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)-α-D-glukopyranosy, jehož fyzikální vlastnosti mohou být modifikovány a může obsahovat různé podíly amorfní laktosy. Komerčně se laktosa vyrábí ze syrovátky z kravského mléka. Surovátka je zbytkovou kapalinou mléka po výrobě sýra a kaseinu. Monohydrát α-laktosy se připravuje krystalizací z přesycených roztoků při teplotě pod 93,58 °C. Jednotlivé krystalky mají různé tvary v závislosti na způsobu srážení a krystalizace. Existují různé druhy laktosy s rozdílnými fyzikálními vlastnostmi, což umožňuje výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Jemná laktosa je vhodná pro přípravu tablet vlhkou granulací nebo lze použít při mletí, protože jemná velikost jejích částic umožňuje lepší mísení s ostatními látkami. Pro přímé lisování je nutné ji upravit aglomerací/granulací nebo sprejovým sušením, aby měla lepší sypnost a lisovatelnost. Monohydrát laktosy se často kombinuje s jinými pomocnými látkami, například se škrobem nebo mikrokrystalickou celulosou (MCC).<sup>20,39,40</sup>

Komerčně dostupné monohydráty laktosy (sítované nebo mleté) vyrábí DFE Pharma pod názvy Pharmatose® a Lactochem®. Meggle nabízí například laktosy CapsuLac®, SpheroLac® nebo GranuLac®, společnost Sheffield Bio-Science poskytuje například monohydrát laktosy Foremost® a společnost Armor Pharma vyrábí Armor Pharma™ lactose monohydrate.<sup>49,50,51,52,53</sup>

## 5.2.3 Laktosa pro inhalační použití

Stále roste počet nemocí, které se léčí inhalačními léky. Inhalační laktosa je široce používaná jako nosič nebo plnivo v inhalátorech suchého prášku (DPI). Je důkladně vyčištěna tak, aby splňovala přísné požadavky pro inhalační použití. Každý inhalátor je jiný a často potřebuje specifický druh laktosy, aby správně fungoval. Pro optimální plicní podání by částice léčiva měly mít aerodynamický tvar a neměly by být menší než 5 μm. Kvůli vysokému poměru povrchu a hmotnosti částic jsou prášková léčiva kohezivní. Proto je potřebný větší nosič, jako například laktosa, která částice léčiva oddělí a optimalizuje ukládání léku v plicích. Pokud má laktosa vhodnou velikost částic, může být také použita pro přípravu měkkých pelet suchého prášku do

inhalátorů. Inhalační laktóza se vyrábí mletím, síťováním, mikronizací nebo smísením laktosy farmaceutické jakosti ve speciálních zařízeních.<sup>40,54</sup>

Na trhu jsou dostupné různé značky inhalačních laktos od společností DFE Pharma (Lactohale®, Respitose®), Meggle (InhaLac®), Sheffield Bio.Science (Lactose Monohydrate Inhalation, Lactose Anhydrous Inhalation) a Armor Pharma (ExciPure™).<sup>51,53,54,55</sup>



*Obr. 6: Částice InhaLac®<sup>51</sup>*

#### **5.2.4 Laktosa sprejově sušená**

Krystalický monohdrát  $\alpha$ -laktosy o velikosti 150  $\mu\text{m}$  má sice dobrou sypnost, ale špatnou lisovatelnost. Jedná se o křehký materiál, který při lisování fragmentuje. Když se částice zmenší alespoň na 45  $\mu\text{m}$ , lisovatelnost se zlepší, ale zhorší se naopak sypnost. Proto bylo potřeba tuto formu laktosy modifikovat procesem sprejového sušení. Sprejově sušená laktosa obsahuje směs krystalů monohdrátu  $\alpha$ -laktosy (80-90 %), které způsobují dobrou sypnost, a amorfni podíl laktosy (10-20 %), který zapříčiňuje stlačitelnost produktu. Poprvé byla uvedena na trh v šedesátých letech jako pomocná látka, která umožňuje přímé lisování, a dodnes je jednou z nejvíce používaných pomocných látek farmaceutických přípravků. Sprejově sušenou laktosu je možno také použít do inhalátorů se suchým práškem.<sup>20,40,44,56,57</sup>

Suspenze jemně rozemletých krystalů monohdrátu  $\alpha$ -laktosy v nasyceném vodném roztoku laktosy se atomizuje a suší ve sprejové sušárně, čímž vznikají obvykle sférické částice. Výsledný produkt se poté prosívá. Tím se získá úzká velikostní distribuce. Lisovatelnost vzniklého prášku a jeho tokové vlastnosti závisí na primární velikosti částic monohdrátu laktosy a množství amorfni laktosy.<sup>40,56,57</sup>

Lisovatelnost sprejově sušené laktosy je ovlivněna i obsahem vlhkosti. Ta je absorbována převážně hygroskopickou termodynamicky nestabilní amorfni laktosou,

a tím dojde k její rekrystalizaci. Sníží se tak obsah  $\beta$ -laktosy ve sprejově sušené laktose, ale hlavně se sníží lisovatelnost. Proto je tento jev nežádoucí. Řešením by mohla být stabilizace sprejově sušené laktosy technikou rychlé rekrystalizace. Krystalizace na  $\alpha$ -laktosu, jak bylo popsáno výše, je relativně pomalý proces. Bylo zjištěno, že za určitých podmínek teploty a vlhkosti dojde k rychlé krystalizaci amorfní laktosy na stabilní smíšenou  $\alpha/\beta$  krystalickou formu laktosy, ve které je zachována i  $\beta$ -laktosa v amorfní formě.<sup>56,57</sup>

S nestabilní amorfní laktosou ve sprejově sušeném prášku souvisí i problémy s jeho skladováním. Sorpcí vlhkosti se zhorší kvalita produktu a sníží se jeho trvanlivost při skladování. Proto je snaha o zvýšení krystalinity sprejově sušené laktosy. Zvýšená krystalinita byla zjištěna například při zvýšení vstupní teploty ze 134 °C na 210 °C, v jiné studii se krystalinita sprejově sušené laktosy zvýšila, když vzrostla koncentrace laktosy v podávaném roztoku z 10 g/100 ml na 40 g/100 ml. Ale i přidání dalších látek k podávanému roztoku laktosy může mít vliv na chování laktosy během skladování. Například přidáním rozpustného sójového polysacharidu se významně zpomaluje krystalizace amorfní laktosy ve sprejově sušeném prášku, a může proto být použit jako přísada ke zlepšení kvality sprejově sušené laktosy.<sup>58</sup>

Během sprejového sušení má na produkt vliv mnoho parametrů. Průměr rozprašovací trysky sprejové sušárny a průtok atomizačního vzduchu má vliv na velikost kapiček během atomizace, se zvýšenou koncentrací přiváděné suroviny se zase u vytvořených dutých částic zvyšuje tloušťka krusty. Fyzikální vlastnosti sprejově sušené laktosy jsou také ovlivněny poměrem množství ethanolu a vody v přivodném roztoku. Sprejově sušená laktosa připravená z roztoku laktosy v čistém ethanolu byla zcela krystalická, zatímco laktosa sušená z roztoku čisté vody byla zcela amorfní. Navíc v závislosti na množství amorfního obsahu se zvyšuje povrch sprejově sušené laktosy. Přidáním polyethylenglykolu při sprejovém sušení bylo prokázáno urychlení rychlosti a rozsahu krystalizace laktosy.<sup>40</sup>

V Tab. 2 jsou uvedeny příklady komerčně dostupné sprejově sušené laktosy od různých firem.

**Tab. 2: Komerčně dostupná sprejově sušená laktosa**

| <b>DFE Pharma</b>           | <b>Meggle</b> | <b>Sheffield Bio-Science</b> | <b>Armor Pharma</b> |
|-----------------------------|---------------|------------------------------|---------------------|
| Lactopress® Spray Dried     | FlowLac® 90   | Foremost® Lactose 315        | EXCIPRESS™ SD2      |
| Lactopress® Spray Dried 250 | FlowLac® 100  | Foremost Fast Flo® 316       |                     |
| Lactopress® Spray Dried 260 |               |                              |                     |
| SuperTab® 11SD              |               |                              |                     |
| SuperTab® 14SD              |               |                              |                     |

#### **5.2.4.1 Lactopress® Spray Dried a SuperTab® SD**

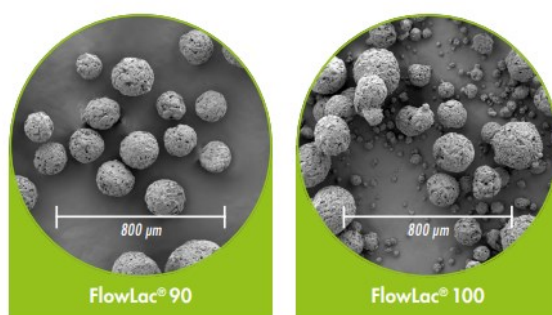
DFE Pharma nabízí sprejově sušenou laktosu pod značkami Lactopress® Spray Dried a SuperTab® SD. Oba produkty vyhovují požadavkům Evropského, Amerického i Japonského lékopisu pro monohydrát laktosy. Typické sférické částice sestávají z jemně mletého monohydrátu  $\alpha$ -laktosy v matrici amorfni laktosy. Kulovitý tvar a úzká distribuce velikosti částic poskytují vynikající tokové vlastnosti. SuperTab® SD se vyrábí ve dvou variantách 11SD a 14SD, které se od sebe liší primární velikostí částic. 11SD laktosa má velikost částic 35  $\mu\text{m}$  a 14SD laktosa má částice jemnější, o velikosti 23  $\mu\text{m}$ . SuperTab® 14SD má lepší lisovatelné vlastnosti než ostatní, což je výsledkem optimalizace jak velikosti částic krystalické složky, tak úrovně amorfni laktosy. Sprejově sušená laktosa zlepšuje pevnost tablet, a může být proto užitečná pro formulace, které vyžadují dostatečnou stlačitelnost. Navíc snižuje opotřebení nástrojů, kvůli nižší lisovací síle, která je potřebná k výrobě dané tablety.<sup>59</sup>

#### **5.2.4.2 FlowLac®**

Meggle je vedoucím výrobcem sprejově sušené laktosy se svou značkou FlowLac®. Vyrábí se sprejovým sušením suspenze jemně mletých krystalů monohydrátu  $\alpha$ -laktosy v roztoku laktosy. Ve srovnání s krystalickým monohydrátem  $\alpha$ -laktosy má FlowLac® výrazně lepší vlastnosti při přímém lisování. Na rozdíl od monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a bezvodé  $\beta$ -laktosy, které vykazují křehké vlastnosti během lisování, amorfni laktosa se plasticky deformuje. Proto, díky synergické plastické a křehké povaze amorfni a krystalických forem ve sprejově sušené laktose, má FlowLac® vynikající lisovatelnost. Navíc má kulovitý tvar a úzkou distribuci velikosti částic, a tak vykazuje vynikající tokové vlastnosti. FlowLac® 100 je standartní sprejově sušená laktosa, poskytující vynikající sypnost a mimořádnou lisovatelnost ve

srovnání s jinými druhy laktosy. FlowLac® 90 byl vyvinut pro lepší lisovatelnost ve srovnání s FlowLac® 100, díky optimalizaci obsahu amorfní laktosy. Navíc má užší distribuci velikosti částic a neobsahuje prachové částice.<sup>60,61</sup>

Velikost částic, a hlavně jejich tvar ovlivňují sypanost prášku. Částice, které jsou menší než 100 µm mají tendenci být soudržnější s horší sypaností, zatímco větší, hustší částice mají sypanost lepší. Tvar a struktura částic je mnohdy důležitější než samotná distribuce velikosti částic. Díky sférickému tvaru má sprejově sušená laktosa nejlepší sypanost ze všech dostupných typů laktosy.<sup>60,61</sup>



**Obr. 7: Částice sprejově sušené laktosy FlowLac®<sup>51</sup>**

#### **5.2.4.3 Foremost®**

Sheffield Bio-Science vyrábí sprejově sušenou laktosu ve dvou provedeních: Foremost® 315 a Foremost Fast Flo® 316. Obvykle se používají pro přímé lisování, ale mohou být také použity k plnění tobolek. Foremost Fast Flo® 316 je navržen pro optimální průtok vysokorychlostními tabletovými lisami.<sup>62</sup>

#### **5.2.4.4 EXCIPRESS™SD2**

EXCIPRESS™ SD2 je sprejově sušená laktosa, kterou poskytuje společnost Armor Pharma. Obsahuje jemné primární částice laktosy vázané v matrici amorfní laktosy. Kombinuje dobré lisovatelné vlastnosti jemných laktosových krystalů a amorfní laktosy a velmi dobrou sypanost sférických částic. Proto je to pomocná látka volby při přímém lisování tablet, šumivých tablet a produkci sladidel. Používá se také při výrobě tvrdých tobolek.<sup>63</sup>

### 5.2.5 Laktosa součástí koprocesovaných pomocných látek

Koprocesované materiály jsou pomocné látky pro přímé lisování tablet, které jsou schopny nahradit dvě a více pomocných látek. Přípravují se společným zpracováním tzv. co-processingem, aby dosáhly lepší sypnosti a lisovatelnosti než běžná suchá pojiva. Výhodou je především jejich multifunkčnost, díky které se sníží počet nutných používaných pomocných látek a celý proces výroby se tak urychlí. Koprocesované materiály se vyrábí nejčastěji ze dvou látek, z čehož jedna je obvykle plastická, a druhá je křehká. Co-processing je zajímavý, protože výchozí látky spolu interagují na submolekulární úrovni a dochází k fyzikálním modifikacím, avšak bez změny chemické struktury. Pro všechny produkty platí, že zpracovaný konečný materiál má lepší vlastnosti než fyzikální směs jeho výchozích složek. Hlavní nevýhodou koprocesovaných materiálů je pevný poměr složek, který nemusí být optimální při vývoji formulace s novou účinnou látkou. Pro přípravu společně zpracovaných pomocných látek se nejčastěji využívá metoda sprejového sušení.<sup>20,64,65,66</sup>

Laktosa je jednou ze základních pomocných látek, která se používá v kombinaci s dalšími suchými pojivy do koprocesovaného produktu pro přímé lisování tablet. Koprocesované materiály na bázi laktosy jsou například<sup>64</sup>:

#### **StarLac<sup>®</sup>**

StarLac<sup>®</sup> je sprejově sušená směs, tvořená z 85 % monohydrátem  $\alpha$ -laktosy a z 15 % kukuřičným škrobem, který je zabudován do amorfnní laktosy. Při lisování škrob vytváří jemnou síť, zatímco částice laktosy vykazují fragmentaci. Tlaková deformace StarLacu je závislá na vlastnostech laktosy. Škrob má vliv na změnu těchto vlastností pouze při vysoké maximální hustotě. Ve srovnání se sprejově sušenou laktosou má StarLac vyšší plastickou deformovatelnost. Navíc má, na rozdíl od jednoduché směsi obou pomocných látek, lepší sypnost, čas rozpadu tablet a rychlost rozpouštění léku.<sup>40,66,67</sup>

## **Cellactose®**

Cellactose® je společně zpracovaný produkt, který obsahuje 75 % monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a 25 % práškové celulosy získané sprejovým sušením. Vykazuje duální konsolidační chování, protože obsahuje fragmentační složku (laktosu) a složku, která je zodpovědná za plastickou deformaci (celulosu). Díky tomu má kromě vynikající sypnosti i výbornou lisovatelnost. Během sprejového sušení laktosa pokrývá celulosová vlákna, proto je sorpce vlhkosti mnohem nižší než u samotné celulosy.<sup>20,40,67</sup>

## **MicroceLac®**

MicroceLac® je sprejově sušená sloučenina obsahující 75 % monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a 25 % mikrokrytalické celulosy (MCC). Má střední velikost částic, okolo 150  $\mu\text{m}$ . Na rozdíl od Cellactose®, která obsahuje práškovou celulosu, má MicroceLac® lepší sypnost a vazebné vlastnosti. Navíc v částicích MicroceLacu jsou vlákna mikrokrytalické celulosy kratší a lépe včleněny, proto je výsledný tvar částic více sférický.<sup>40,66,67</sup>

## **Ludipress®**

Ludipress® se skládá z 93,4 % monohydrátu  $\alpha$ -laktosy, z 3,2 % povidonu a z 3,4 % krosopovidonu. Monohydrát  $\alpha$ -laktosy zde funguje jako plnivo, povidon jako pojivo a krosopovidon jako dezintegrační činidlo. Má dobrou sypnost díky sférickému tvaru částic, které obsahují velké množství malých krystalků laktosy s jemným povrchem. I přesto, že obsahuje dezintegrační činidlo, doba rozpadu tablet trvá delší dobu než u tablet obsahující samotný monohydrát  $\alpha$ -laktosy,  $\beta$ -laktosu nebo sprejově sušenou laktosu. Je to kvůli přítomnosti povidonu. Ludipress® má horší lisovatelnost než Cellactose®, ale lepší než Avicel® a také má dobré vlastnosti pro tabletování farmaceutických léčivých látek s nízkou dávkou.<sup>20,67</sup>

### 5.3 Sprejově sušené materiály pro přímé lisování

Procesem sprejového sušení vzniká produkt s požadovanými vlastnostmi pro následné zpracování, jako je například přímé lisování. Přímé lisování je preferovaný způsob přípravy tablet. Dosud zůstává nejoblíbenější pomocnou látkou při tomto procesu laktosa, ale existují i další přímo stlačitelné pomocné látky vyráběné technologií sprejového sušení. Zde jsou příklady některých z nich:<sup>21</sup>

#### **Emdex<sup>®</sup>**

Emdex<sup>®</sup> je komerčně dostupný produkt společnosti JRS Pharma, který se vyrábí sprejovým sušením roztoku, který obsahuje 92 % dextrosy, 4 % maltosy a 4 % maltodextrinu. Emdex<sup>®</sup> je ze 74 % sladký jako sacharosa a skládá se z porézních sférických částic o průměrné velikosti 190-220 µm. Poréznost částic zlepšuje rozpustnost a absorpční kapacitu a umožňuje také rovnoměrnou obsahovou stejnoměrnost i pro mikronizované účinné látky s nízkou dávkou. Emdex<sup>®</sup> má také vynikající sypanost, lisovatelnost a kluznost, vysokou objemovou hustotu, není hygroskopický, má kontrolovanou velikost částic s úzkou distribucí, je snadno a rychle rozpustný ve vodě a má dobrou stabilitu vůči teplu a vlhkosti. Používá se jako pojivo a plnivo při přímém lisování různých druhů tablet včetně pastilek, žvýkacích, rozpustných a šumivých tablet. Takto vyrobené tablety poté vykazují velmi nízký oděr, a díky tomu, že Emdex<sup>®</sup> neobsahuje laktosu, jsou vhodné i pro pacienty s laktosovou intolerancí. Navíc mají pro pacienty příjemnou sladkou chuť a způsobují chladivý pocit v ústech. Sférické porézní granule Emdexu se skládají z plochých mikrokrystalů, které jsou spojeny vyššími sacharidy. Bylo popsáno, že tablety vyrobené z Emdexu přímým lisováním vykazovaly nízkou elastickou práci a nízké ejekční síly a vyžadovaly méně zvlhčení než tablety vyrobené vlhkou granulací.<sup>67,68</sup>

#### **Avicel<sup>®</sup> HFE**

Tato koprocesovaná pomocná látka od firmy FMC Biopolymers se vyrábí sprejovým sušením směsi MCC (90%) a mannitolu (10%). Společné zpracování MCC a mannitolu má synergický účinek, který poskytuje vynikající výhody oproti použití jednotlivých komponent. MCC přináší výslednému produktu lepší lisovatelnost a stlačitelnost. Na druhé straně mannitol poskytuje sladkou chuť, chladivý pocit

v ústech, nízkou plasticitu, nízkou zrnitost, nízkou citlivost na vlhkost a způsobuje lepší rozpouštění. Výsledný produkt, Avicel® HFE, nabízí zlepšení sypnosti, lisovatelnosti a dezintegrace ve srovnání s klasickou formou MCC. Krystaly mannitolu jsou rovnoměrně distribuovány v matici MCC, na rozdíl od fyzikální směsi. Zjistilo se, že sprejové sušení způsobuje dílčí amorfizaci a tvorbou submikronových částic rozpustného mannitolu na povrchu matrice MCC, což vede k rychlé dezintegraci tablet. Avicel® HFE má navíc vyšší porozitu než fyzikální směs a tento účinek se také odráží v rychlejším rozpadu. Proto je Avicel® HFE ideální pro výrobu rychle rozpustných tablet.<sup>67,69</sup>

### **Sorbitol Instant**

Sorbitol Instant je zvláštní typ sprejově sušeného sorbitolu, který lze využít pro přímé lisování pro různé tabletové formulace. Průměrná velikost jeho částic je 500 µm. Má jedinečné tabletovací vlastnosti, které jsou výsledkem krystalické struktury. Ta se skládá z velkého množství náhodně orientovaných a propletených vláknitých krystalů. Díky vysoké lisovatelnosti Sorbitolu Instant jsou formulace tablet pro léky s nízkou dávkou i vysokou dávkou poměrně jednoduché. I když je rozpad tablet pomalejší než u standartních formulací na bázi laktosy, rozpustnost léčiv lze ve většině případů optimalizovat výběrem správného rozvolňovačla. Ve srovnání s krystalickým sorbitolem je Sorbitol Instant univerzálnější tabletové plnivo.<sup>70</sup>

### **Advantose® 100**

Advantose® 100 je sprejově sušená maltosa, kterou poskytuje společnost SPI Pharma. Maltosa je dobře známá svým bezpečným užíváním a často se používá při výrobě žvýkacích tablet a pastilek. Prostřednictvím sprejového sušení vznikne stabilní produkt, který má stlačitelnost podobnou MCC a lepší rozpustnost než laktosa, přičemž je zachována sladkost maltosy. Advantose® 100 má sférické částice s optimální kombinací jemných a hrubých částic, které přispívají k vynikající sypnosti a rozpustnosti. Ve srovnání s MCC může sprejově sušená maltosa tolerovat výrazně větší lisovací sílu a má nižší hygroskopicitu a reaktivitu. Díky nízké hygroskopicitě se Advantose 100 vhodně používá u aktivních látek citlivých na vlhkost.<sup>20,71</sup>

## **TRI-CAFOS S**

Dalším sprejově sušeným materiálem pro přímé lisování je fosforečnan vápenatý, který je komerčně dostupný pod názvem TRI-CAFOS S od firmy Budenheim. Sprejovým sušením vznikají velmi jemné a porézní primární částice s průměrnou velikostí 2,2  $\mu\text{m}$ .<sup>72</sup>


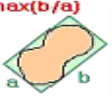



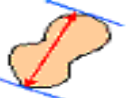
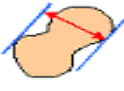
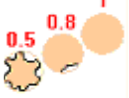
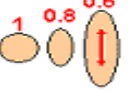


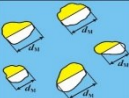
## 5.4 Mikroskopie jako metoda měření velikosti částic

Velikost je vlastnost částic v prostoru, která udává jejich rozměr v jednotkách délky. K velikosti částic neodmyslitelně patří i jejich tvar. Tyto dva parametry jsou důležité pro formulaci, výrobu a předpoklad stability léčivých přípravků, protože mají vliv na jejich fyzikální, chemické, mechanické a biofarmaceutické vlastnosti (hustotu, adsorpční schopnost a sypnost prášku, pevnost a rozpadavost tablet). Z farmaceutického hlediska je velikost částic pokládána za jeden z nejdůležitějších fyzikálních faktorů, protože ovlivňuje rychlost uvolňování účinných látek z lékové formy, a tím i biologickou dostupnost léčiva.<sup>2,73</sup>

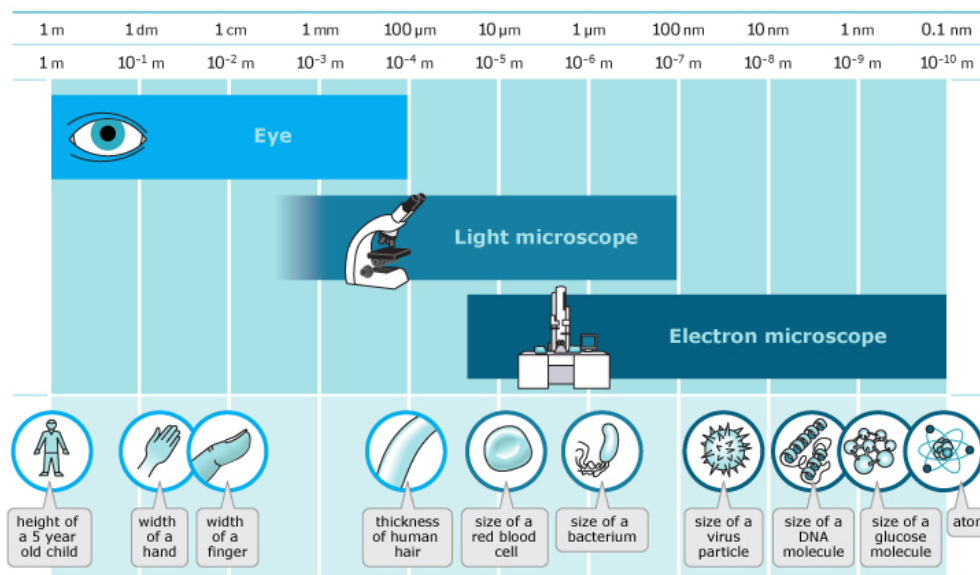
Nejjednodušší je měření velikosti u kulovitých částic, které jsou definovány průměrem. Nepravidelné částice průměr, který by je jednoznačně identifikoval, nemají. Lze u nich použít aproximace na ekvivalentní průměr, který závisí na metodě měření. Dalším problémem při měření velikosti částic je sklon k agregaci, zvláště u jemných prášků o velikosti do 100  $\mu\text{m}$ . Agregáty lze však při mikroskopické analýze obejít. Prášky většinou nebývají monodisperzní, ale polydisperzní, o určitém velikostním rozpětí. Proto se hodnotí pomocí stanovení distribuce velikosti částic, které vyjadřuje procentuální rozložení částic podle velikosti.<sup>2,73</sup>

Velikost částic lze hodnotit na základě různých parametrů (viz. Tab. 3).

Tab. 3: Parametry analýzy obrazu<sup>74</sup>

|   |                                  |   |
|---|----------------------------------|---|
|    | Plocha                           | Plocha částice v jednotce aktuální kalibrace obrazu. Vypočítá se vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory os X a Y.                          |
|    | Poměr stran                      | Poměr maximální šířky a výšky obdélníku, který ohraničuje částici.  |
|    | Konvexita                        | Podíl plochy částice a plochy jejího konvexního obalu.  |
|    | Střední průměr                   | Aritmetický průměr všech průměrů částic   |
|   | Plošně ekvivalentní průměr (ECD) | Průměr kruhu s ekvivalentní projekční plochou   |
|  | Feretův průměr maximální         | Největší vzdálenost mezi dvěma imaginárními paralelními tečnami   |
|  | Feretův průměr minimální         | Nejmenší vzdálenost mezi dvěma imaginárními paralelními tečnami   |
|  | Tvarový faktor                   | Tvarový faktor nás informuje o tom, jak moc je částice kulatá. Tvarový faktor kulaté částice je 1. Ostatní tvary mají tvarový faktor menší než 1. |
|  | Sféricita                        | Popisuje zakulacení částic  |
|  | Max X                            | Nejdelší rozměr všech horizontálních vzdáleností v částici  |
|  | Max Y                            | Nejdelší rozměr kolmý k Max X   |
|  | Martinův průměr                  | Délka průměru, který rozděljuje částici na dvě části s ekvivalentní projekční plochou   |

Aby se správně stanovila velikost a tvar částic, musí být připraven reprezentativní vzorek zkoumaného materiálu, který lze analyzovat s dostatečnou opakovatelností. Také musí být vybrán vhodný typ mikroskopu. Mikroskopy se dělí na optické a elektronové. Typ mikroskopu, který lze použít k měření částic v určitém vzorku, závisí na velikostním rozmezí částic, jak je znázorněno na Obr.8.<sup>76</sup>



*Obr. 8: Porovnání pozorovatelných objektů různými typy mikroskopů<sup>75</sup>*

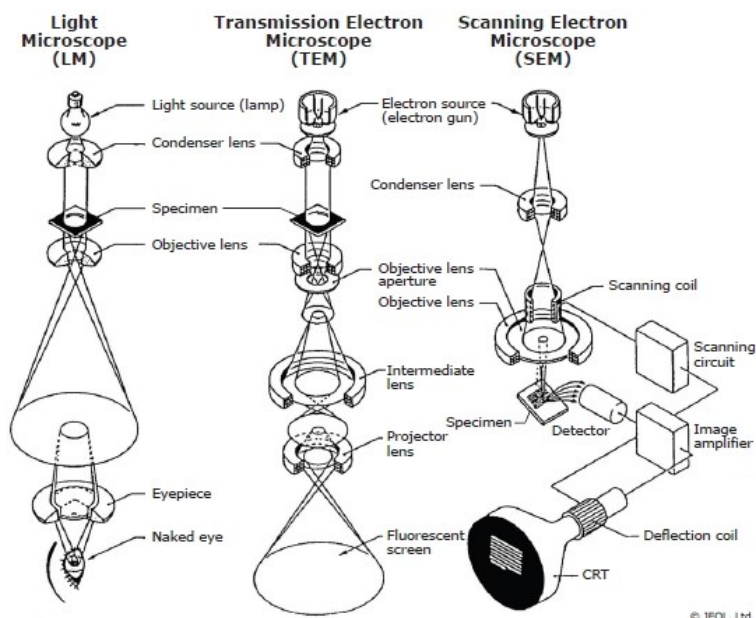
## 5.4.1 Optická mikroskopie

Měření velikosti částic prášku se provádí mnoha metodami s rozdílným principem, technikou a citlivostí. Měření optickým mikroskopem patří k nejšetnějším z nich. Touto metodou se charakterizují částice o velikosti 0,5-1000 μm. Optický mikroskop je schopen 100-1000 násobného zvětšení a má rozlišovací schopnost 0,2 μm. Mezi významné výhody této metody patří rychlost procesu a spotřeba malého množství materiálu. Na jeden preparát stačí přibližně pouze 0,1 g vzorku. Optická mikroskopie dále umožňuje posoudit nejen velikost částic, ale také jejich tvar. Hodnocení a výsledky lze doložit fotografií preparátu. Nejkritičtější krokem měření částic je příprava vzorku, protože nereprezentativní vzorek bude mít nereprezentativní výsledky. Proto se při přípravě preparátu musí dbát, aby byly hodnocené částice nerozpustné v daném médiu, aby měly dostatečný kontrast a měly by být rovnoměrně rozptýleny v jedné rovině. Poté se preparát pozoruje nejčastěji v procházejícím světle. Důležité je proměřovat celý preparát systematicky a nesoustředit se pouze na jedno

místo. To umožňuje například Bürkerova komůrka. Při přesné práci poskytuje optická mikroskopie dobré výsledky, pokud je proměřeno minimálně 100 částic vzorku.<sup>2,76,77</sup>

## 5.4.2 Elektronová mikroskopie

Elektronová mikroskopie je založená na vlastnostech elektronů. Místo zdroje světla používá elektronové trysky, a místo optické čočky obsahuje čočky elektromagnetické. Princip elektronové mikroskopie spočívá v zaostření proudu elektronů na plošku tuhého vzorku. Elektrony vycházejí z vhodného zdroje a jsou urychleny napětím až 50 kV. Při dopadu elektronů na vzorek dochází současně k několika procesům: část elektronů je absorbována, část odražena, dochází k emisi sekundárních elektronů a k emisi rentgenového záření. Elektronová mikroskopie dosahuje srovnatelných výsledků jako optická mikroskopie, ale na rozdíl od optické mikroskopie nabízí několikanásobně větší zvětšení, velmi vysokou hloubku ostroty a vysokou rozlišovací schopnost (až 0,0025 nm). Proto umožňují pozorovat i částice, které jsou pod hranicí rozlišitelnosti optického mikroskopu. Navíc lze pozorovat i jejich povrch v prostorovém zobrazení. Existují dva typy elektronových mikroskopů: skenovací elektronový mikroskop (SEM) a transmisní elektronový mikroskop (TEM).<sup>73,76,77,78</sup>



**Obr. 9: Schéma optického mikroskopu, transmisního elektronového mikroskopu a skenovacího elektronového mikroskopu<sup>79</sup>**

#### 5.4.2.1 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM)

První komerční skenovací elektronový mikroskop byl dostupný v roce 1965 a měl prostorové rozlišení asi 50 nm. Od té doby se SEM vyvinul z nástroje, který vyžadoval značné technické a odborné znalosti pro provoz a údržbu, do velmi všestranného, počítačem řízeného nástroje, který se používá v mnoha laboratořích pro akademické a průmyslové účely. A proto je dnes jedním z hlavních dostupných nástrojů pro zkoumání a analýzu jemných detailů na široké škále materiálů. SEM generují řadu signálů, které poskytují cenné informace o většině typů vzorků i při nízkých zvětšeních, kterých lze dosáhnout i optickým mikroskopem. Při zkoumání neznámého vzorku je výhodná právě kombinace SEM a optické mikroskopie, protože poskytuje ucelené informace umožňující lepší zkoumání materiálu.<sup>76</sup>

Pomocí SEM můžeme pozorovat detaily na povrchu vzorků, jako například nerovnosti, praskliny povrchu a krystalové plochy. Na rozdíl od optického mikroskopu má SEM tři hlavní výhody: umožňuje zvětšení až 250 000x, má mnohokrát větší hloubku ostrosti a prostorové rozlišení lepší než 3 nm.<sup>76</sup>

Skenovací elektronový mikroskop využívá k analýze struktury látek elektronového svazku. Elektronový paprsek je urychlený v elektrickém poli a je velmi dobře stabilizován. SEM pracuje tak, že na vzorek dopadá tenký svazek tzv. primárních elektronů, který postupně skenuje všechna místa a povrch vzorku řádek po řádku. Působením těchto primárních elektronů jsou z povrchu preparátu vybudeny signály (sekundární elektrony, zpětně odražené elektrony, Augerovy elektrony, fotony, charakteristické rentgenové záření), které přináší užitečné informace o topografii, materiálovém a chemickém složení zkoumaného materiálu. Vzniklé elektrony jsou v detektorech zpracovávány a převáděny na viditelný obraz.<sup>78</sup>

Až do konce 80. let byly vzorky v SEM zkoumány pouze ve vysokém vakuu. To omezilo typy vzorků, které mohou být pozorovány, pouze na suché a elektricky vodivé, nebo musely být potaženy tenkou vrstvou kovu nebo napařeny uhlíkem. Za poslední dvě desetiletí se vyvinula technologie SEM, která pracuje s částečným vakuem, nebo dokonce s kontrolovanou vlhkou atmosférou, takže se mohou zkoumat i nevodivé a vlhké vzorky bez potřeby úpravy potažením.<sup>76,78</sup>

Použití SEM je rozšířeno v celém farmaceutickém průmyslu zejména ke zkoumání účinných farmaceutických látek, pomocných látek, obalových materiálů a kontaminace cizími látkami. SEM má také zvláštní význam pro optimalizaci výrobních procesů většiny pevných lékových forem, jako jsou tablety, práškové směsi pro perorální suspenzi, pelety, tablety s řízeným uvolňováním, aerosolové prášky pro inhalaci, sprejově sušené prášky a lyofilizované výrobky.<sup>76</sup>

#### **5.4.2.2 *Transmisní elektronová mikroskopie (TEM)***

Dalším typem elektronového mikroskopu používaného pro studium materiálů je transmisní elektronový mikroskop, který umožňuje získávat obrazy tvarů i vnitřní mikrostruktury vzorků v měřítku od několika mikronů až po atomové rozlišení. TEM se nejčastěji používá ke studiu biologických vzorků a anorganických materiálů, jako jsou kovy, polovodiče a minerály.<sup>76,80</sup>

Transmisní elektronová mikroskopie využívá k zobrazení vzorku prošlých elektronů. Celý vzorek se prozařuje najednou a elektrony se detekují na fluorescenčním stínítku. Proud urychlených elektronů o napětí 50-200 kV je vysílán z rozžhavené katody a prochází tzv. elektronovou čočkou. Tato čočka je tvořena magnetickým polem cívkou, nebo elektrickým polem zvláštního kondenzátoru, a díky ní, jsou procházející elektrony soustředěny na preparát. Poté elektrony prochází další elektronovou čočkou (objektivem) a vytvoří se první elektronový obraz. Dále je část obrazu zvětšena elektronovou čočkou (projektivem) a výsledný obrazec se detekuje na fluorescenčním stínítku, případně se zachytí na fotografickém filmu nebo desce. Na rozdíl od SEM se tedy celý vzorek prozařuje najednou.<sup>78,80</sup>

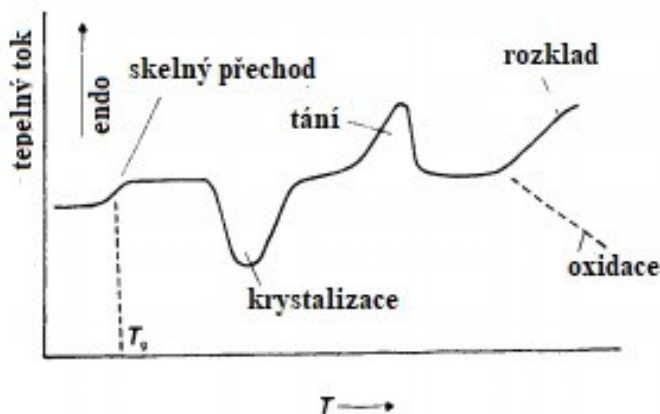
Při TEM je nutné, aby byly vzorky velmi tenké (méně než 100 nm) a aby nepohlcovaly elektrony. Zatímco vzorky, které se zkoumají v SEM, musí být v silnějších vrstvách (typicky větší než 10  $\mu\text{m}$ ), aby bylo možné vidět detaily povrchu. Z toho důvodu TEM není nutně nejvhodnějším nástrojem, který se používá pro zkoumání a charakterizaci vlastností farmaceutických materiálů v pevném stavu.<sup>76</sup>

## 5.5 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Termická analýza je skupina technik, při kterých je měřena změna složení a vlastností látky v závislosti na tepelném zatížení, které může být dynamické (zahřívání a ochlazování) nebo statické (při konstantní teplotě v závislosti na čase). Metody termické analýzy zahrnují zahřívání vzorku za kontrolovaných podmínek a pozorování fyzikálních a chemických změn, které se vyskytnou. Přispívají k poznání a charakterizaci chování účinných i pomocných látek. Tyto metody měří řadu různých vlastností, jako je teplota tání, tepelná kapacita, reakční teplo, kinetika rozkladu a změny reologických vlastností, čistota a stabilita z hlediska polymorfních a skelných přechodů nebo případné interakce mezi jednotlivými složkami biochemických, farmaceutických a zemědělských materiálů a potravin. Podle vlastnosti, jejíž změna je pozorována jako funkce teploty se nazývá i příslušná analýza. Mezi nejpoužívanější metody termické analýzy patří diferenciální tepelná analýza (DTA), termogravimetrická analýza (TGA) a diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).<sup>77,81,82,83</sup>

Diferenciální skenovací kalorimetrie je důležitým výzkumným a analytickým nástrojem, který se používá k charakterizaci farmaceutických pevných látek a ke stanovení jejich polymorfního chování. Využívá se k určení teploty tání, teploty skelného přechodu, krystalizace a oxidační stability. Tato metoda se vyvinula z DTA přibližně okolo roku 1962. Principem DSC je udržení stejné teploty vzorku a referenční látky, které jsou zahřívány pod stejným teplotním programem. DSC lineárně ohřívá nebo ochlazuje vzorek a měří rozdíl teplot nebo energii, kterou je nutné dodat, aby byl teplotní rozdíl mezi vzorkem a referenční látkou nulový. Udržení nulového teplotního rozdílu se dosahuje buď dodáním energie do vzorku, pokud v něm probíhá endotermní děj, nebo dodáním energie do referenční látky, pokud ve vzorku probíhá děj exotermní. Mezi děje endotermní patří například desolvatace, termický rozklad, tání, rozpouštění, změna modifikace, polymorfní přeměny, a mezi děje exotermní lze řadit oxidaci a krystalizaci.<sup>77,82,83</sup>

Graficky se průběh DSC zaznamenává pomocí DSC-křivky, kde je znázorněna závislost energie na teplotě. Na záznamu z DSC lze poté hodnotit, zda se jedná o exotermní nebo endotermní děj, ale také tvar píků. Plocha píků je přímo úměrná teplu uvolněnému nebo spotřebovanému při reakci a výška píků je přímo úměrná rychlosti reakce.<sup>82,83</sup>



Obr. 10: Typická DSC křivka a základní typy změn v materiálu<sup>84</sup>

Metoda DSC je výhodná kvůli potřebě velmi malého množství vzorku, okolo 3-10 mg, které se vloží do hliníkové nádoby s víčkem. Jako srovnávací vzorek se téměř vždy používá prázdná nádoba. Podle typu analýzy se poté zvolí rychlost ohřevu. Nejčastěji se používá rychlost ohřevu 10 °C/min. Přístroje pokrývají rozsah teplot experimentálního měření od - 150 °C do 1500 °C.<sup>82</sup>

### 5.5.1 Skelný přechod

Skelný přechod je fázový přechod druhého řádu probíhající u amorfních látek. Jedná se o reverzibilní přechod amorfních materiálů z pevného stavu do roztaveného, gumovitého stavu. Po skelném přechodu může docházet k rekrystalizaci a následnému tání krystalické formy. Tento přechod je provázen snížením tepelné kapacity a změnou hodnoty příslušné křivky, v závislosti na směru exotermického a endotermického děje. Skelný přechod je děj více endotermní. Rozsah teplot, během kterých dochází k tomuto přechodu je charakterizován teplotou skelného přechodu, značenou T<sub>g</sub>. Pro měření skelného přechodu je vhodné využívat větší rychlosti ohřevu, protože při příliš pomalé rychlosti ohřevu nemusí být skelný přechod detekován.<sup>82,84</sup>

## 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 6.1 Použité přístroje

**Váhy Kern 573** (Kern&Sohn GmbH, Německo), váživost do 6500 g, d = 0,1 g

**Váhy CAHN 26** (Cahn instruments Inc, USA), výr. č. 39562

**Ultrazvuk Kvaintek** (Kvaintek s.r.o., Slovensko), výr. č. 1/98/12

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

**Mikroskop Olympus BX 51** (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)

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

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

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

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

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

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

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

### 6.2 Použité suroviny

**Čištěná voda**

**Tekutý parafín** – Míča a Hašta s.r.o., č. šarže: 133693

**Laktosa monohdrát** – Armor Pharma™ Lactose monohydrate 200M, č. šarže: P1100MX1

## 6.3 Metody přípravy

Experimentální část sestávala ze dvou hlavních bodů: přípravy sprejově sušené laktosy a následného hodnocení velikosti a tvaru částic a tepelných charakteristik, pomocí mikroskopie a diferenciální skenovací kalorimetrie.

### 6.3.1 Sprejové sušení

Pro sprejové sušení je nutné mít výchozí surovinu v kapalném stavu. Proto jsem si nejprve připravila 200 ml 15% nebo 20% roztoku laktosy. Poté jsem na sprejové sušárně nastavila důležité parametry: vstupní teplotu, průtok vzduchu, výkon pumpy a účinnost aspirátoru (viz. Tab.4). Přístroj se nejdříve nahřál na zvolenou teplotu, po jejímž dosažení byl vzorek peristaltickou pumpou přečerpáván z kádinky a tryskou rozptýlen do prostoru sušící komory. Pomocí horkého vzduchu vznikaly pevné částice laktosy, které byly odděleny pomocí cyklónu a jímány do sběrné nádoby. Před každým dalším sušením bylo nutné sprejovou sušárnu nechat vychladnout, rozebrat a důkladně ji umýt.

*Tab. 4: Parametry sprejového sušení*

| Parametry procesu   | Experimentální podmínky    |
|---------------------|----------------------------|
| Vstupní teplota     | 180 °C                     |
| Průtok vzduchu      | 30 mm ~ 439,11 L/h         |
| Výkon pumpy         | 4 %, 7 %, 10 %, 13 %, 16 % |
| Průměr trysky       | 0,7 mm                     |
| Účinnost aspirátoru | 100 %                      |

### 6.3.2 Měření vlhkosti

U sprejově nasušené laktosy jsem stanovovala obsah vlhkosti pomocí sušících vah Kern MLB50-3. Navážila jsem 5 g z každého vzorku a rovnoměrně je rozložila v tenké vrstvě na misku vah a spustila měření. Vzorky jsem sušila při teplotě 105 °C do konstantní hmotnosti a výsledný obsah vlhkosti jsem zaznamenala.

### 6.3.3 Mikroskopie

Po sprejovém sušení monohydrátu laktosy jsem postupně odebírala malé množství každého z produktů do lékovky, kterou jsem doplnila tekutým parafinem. Lékovku jsem poté umístila do ultrazvuku, kde došlo k rozptýlení jednotlivých částic laktosy. Výslednou suspenzi jsem následně nanesla na čisté podložní sklíčko a překryla ho sklíčkem krycím. Takto připravený preparát jsem poté vložila do optického mikroskopu, kde jsem prováděla analýzu obrazu pomocí programu analySIS auto 5,1. U každého preparátu jsem měřila minimálně 200 částic laktosy.

Parametry měření:

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

K hodnocení částic jsem využívala tyto parametry:

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

### 6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie

Pro analýzu DSC bylo nutné si nejdříve připravit vzorek. Prázdný hliníkový kelímek jsem zvažila i s víčkem na kalibrovaných vahách, a následně jsem do něj přidala malé množství sprejově sušené laktosy. Kelímek jsem poté překryla víčkem a pevně ho uzavřela pomocí ručního lisu. Takto uzavřený kelímek jsem znovu zvažila a vložila do komory přístroje pro analýzu DSC společně s referenčním vzorkem, kterým byl prázdný hliníkový kelímek. Komoru přístroje jsem pečlivě uzavřela a zahájila

měřicí program DSC 200. Do tohoto programu je potřeba zadat nezbytné údaje, jako název, hmotnost vzorku, hmotnost kelímku, hmotnost referenčního vzorku, teplotní program a měření s/bez korekce. Parametry použitého teplotního programu jsou uvedeny v Tab. 5. Podle nastavených parametrů se mění teplotní podmínky v komoře přístroje, což má za následek změny i v měřeném vzorku. Průběh těchto změn je graficky zaznamenáván pomocí DSC-křivky.

**Tab. 5: Parametry teplotního programu**

|           |        |           |
|-----------|--------|-----------|
| Start     | 18 °C  |           |
| Chlazení  | -20 °C | 10 °C/min |
| Izoterma  | -20 °C | 5 min     |
| Zahřívání | 260 °C | 10 °C/min |
| Chlazení  | 20 °C  | 40 °/min  |
| Stop      | 20 °C  |           |

## 7 DISKUZE A VÝSLEDKY

Hlavním účelem sprejového sušení je příprava suchých částic s požadovanými vlastnostmi. Můžeme jich dosáhnout optimalizací podmínek, protože tyto vlastnosti jsou závislé na nastavených parametrech sušení. Sprejové sušení je považováno za jedno z nejkomplicovanějších metod sušení, při kterém lze přímo ovlivňovat hned několik faktorů: vstupní teplotu a rychlost průtoku sušícího vzduchu, rychlost přívodu suroviny, tlak a množství atomizovaného plynu. V rámci této práce byl hodnocen vliv rychlosti přísunu suroviny na vlastnosti sprejově sušené laktosy.

Byly připraveny dvě koncentrace roztoku laktosy (15% a 20%), které se sušily ve sprejové sušárně Büchi Mini Spray Dryer B-290 při různém výkonu peristaltické pumpy (4 %, 7 %, 10 %, 13 % a 16 %). S rostoucím výkonem pumpy se zvyšovala rychlost přísunu suroviny do atomizačního zařízení. Vzniklé částice usušené laktosy byly dále pozorovány a zkoumány.

Všechny vzorky sprejově sušené laktosy byly hodnoceny ze dvou hledisek: z hlediska velikosti a tvaru částic a z hlediska tepelných vlastností. Velikost a tvar částic byl sledován metodou optické mikroskopie a vyhodnocen analýzou obrazu, za pomoci počítačového programu analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH). Tepelné charakteristiky částic byly vyhodnoceny prostřednictvím diferenciální skenovací kalorimetrie a měřícího programu DSC 200 F3 NETZSCH Proteus (Netzsch-Geratebau GmbH).

## 7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>L</b>              | Koncentrace roztoku laktosy [%]  |
| <b>P</b>              | Výkon pumpy [%] (např. L20P4 odpovídá vzorku 20% roztoku laktosy sušenému při výkonu pumpy 4 %)  |
| <b>Max Y</b>          | Maximální délka všech vertikálních vzdáleností v částici [ $\mu\text{m}$ ]   |
| <b>Sféricita</b>      | Popisuje zakulacení částice  |
| <b>Tvarový faktor</b> | Slouží k popisu povrchových nerovností částic a podobně jako u sféricity se pohybuje v rozmezí 0 až 1.   |
| <b>ECD</b>            | Plošně ekvivalentní průměr částice. Hodnota ECD je průměr kružnice s ekvivalentní projekční plochou jako má částice [ $\mu\text{m}$ ]                  |
| <b>Feret min</b>      | Feretův průměr minimální. Nejmenší vzdálenost mezi dvěma rovnoběžnými tečnami na protilehlých hranicích částice [ $\mu\text{m}$ ]                      |
| <b>Feret max</b>      | Feretův průměr maximální. Největší vzdálenost mezi dvěma rovnoběžnými tečnami na protilehlých hranicích částice [ $\mu\text{m}$ ]                      |
| <b>Plocha</b>         | Plocha částice v jednotkách aktuální kalibrace obrazu. Plocha se vypočítá vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory osy X a Y. [ $\mu\text{m}^2$ ] |
| <b>x</b>              | Průměr   |
| <b>s</b>              | Směrodatná odchylka  |
| <b>DSC</b>            | Diferenciální skenovací kalorimetrie   |

## **7.2 Vliv výkonu pumpy sprejové sušárny na velikost a tvar částic**

V této práci byl sledován vliv výkonu peristaltické pumpy sprejové sušárny, v rozmezí od 4 % do 16 %, a vliv rozdílné koncentrace na velikost a tvar částic. Tyto vlastnosti lze hodnotit na základě různých parametrů. V rámci této práce jsme pro hodnocení využívaly Max Y, sféricitu, tvarový faktor, Feret max a Feret min, plochu a ECD (plošně ekvivalentní průměr). Výsledky jsou shrnuty na Obr. 11-21, Tab. 6-28 a Grafech 1-11. Pro hodnocení v diskuzi byly vzorky označeny zkratkami, kde L vyjadřuje koncentraci roztoku laktosy a P výkon pumpy v procentech (např. L20P4 odpovídá vzorku 20% roztoku laktosy sušenému při výkonu pumpy 4 %).

### **Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic**

Připravené sprejově sušené částice laktosy byly rozděleny do sedmi velikostních tříd, dle parametru Max Y. Tento parametr vyjadřuje nejdelší rozměr všech vertikálních vzdáleností v měřené částici. Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic v jednotlivých vzorcích jsou uvedeny v Tab. 17-27 a Grafech 1-11. Nejvíce měřených částic (mnohdy až polovina) se u téměř všech vzorků vyskytovalo ve velikostní třídě 2,5 – 5  $\mu\text{m}$ . Výjimkou byly dva vzorky L20P7 a L20P16, kdy se nejvíce částic objevovalo ve velikostní třídě 5 – 7,5  $\mu\text{m}$ . U těchto vzorků byl také nejmenší podíl částic menších než 2,5  $\mu\text{m}$ . S rostoucí velikostní třídou se počet částic dané velikosti zmenšoval. Částice větší než 20  $\mu\text{m}$  se vyskytovaly jen ojediněle, a u L15P7 a L20P10 se nenacházely vůbec. Z průměrných hodnot uvedených v Tab. 28 lze ale pozorovat mírný nárůst velikosti částic s rostoucím výkonem pumpy. Rozdíly jsou však malé a vzhledem k rozmezí v distribuci velikosti částic jsou zde i vyšší hodnoty směrodatných odchylek. S rostoucí rychlostí pumpy se také mírně zvyšoval počet částic ve vyšších velikostních třídách. Rozdíly ve velikosti částic mezi jednotlivými koncentracemi roztoků laktosy jsou velmi malé, ale přesto můžeme pozorovat větší částice u koncentrace 20 %.

## **Sféricita a tvarový faktor**

Všechny pozorované vzorky sprejově sušené laktosy obsahovaly částice pravidelného kulovitého tvaru, čemuž nasvědčují i hodnoty jejich sféricity a tvarového faktoru, které se rovnají 1. Snímky částic jsou na Obr. 11-20. Sféricita je parametr, který popisuje zakulacení částic a nabývá hodnot od 0 do 1. Čím je hodnota blíže k 1, tím více je částice kulatá. Tvarový faktor informuje o tom, jak moc je částice kulatá spíše z pohledu povrchových nerovností. Jeho hodnota se pohybuje ve stejném rozmezí jako sféricita (0 – 1), přičemž dokonale hladké kulaté částice mají tvarový faktor roven 1.<sup>85</sup>

## **Maximální a minimální Feretův průměr**

Velikost a tvar částic lze také hodnotit pomocí maximálního a minimálního Feretova průměru. Tyto parametry určují největší a nejmenší vzdálenost mezi dvěma imaginárními paralelními tečnami měřené částice. Pokud se jedná o sférickou částici, měly by být hodnoty Feret max i Feret min stejné. U námi měřených vzorků se vyskytují malé rozdíly mezi těmito průměry, jsou však zanedbatelné. Vzhledem k tomu, že se jedná o sférické částice, jsou tyto hodnoty stejné nebo podobné hodnotám parametru Max Y.

## **Plocha**

Pro popis velikosti částic lze využít také plochu, kterou částice zabírají. Vypočítá se vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory os X a Y. Plocha se s rostoucí velikostí částic lineárně zvětšuje. Ve velikostní třídě 2,5 – 5  $\mu\text{m}$  mají největší plochu částice vzorku L20P16 (13,73  $\mu\text{m}^2$ ) a L15P16 (11,79  $\mu\text{m}^2$ ). Plocha se tedy zvětšuje se zvyšující se koncentrací roztoku, a také s výkonem peristaltické pumpy, jak ukazuje Tab. 28. Plynulejší nárůst hodnot byl zaznamenán u 15% roztoku laktosy. Poklesy hodnot u 20% roztoku odpovídají také poklesům hodnot parametru Max Y a Feretových průměrů.

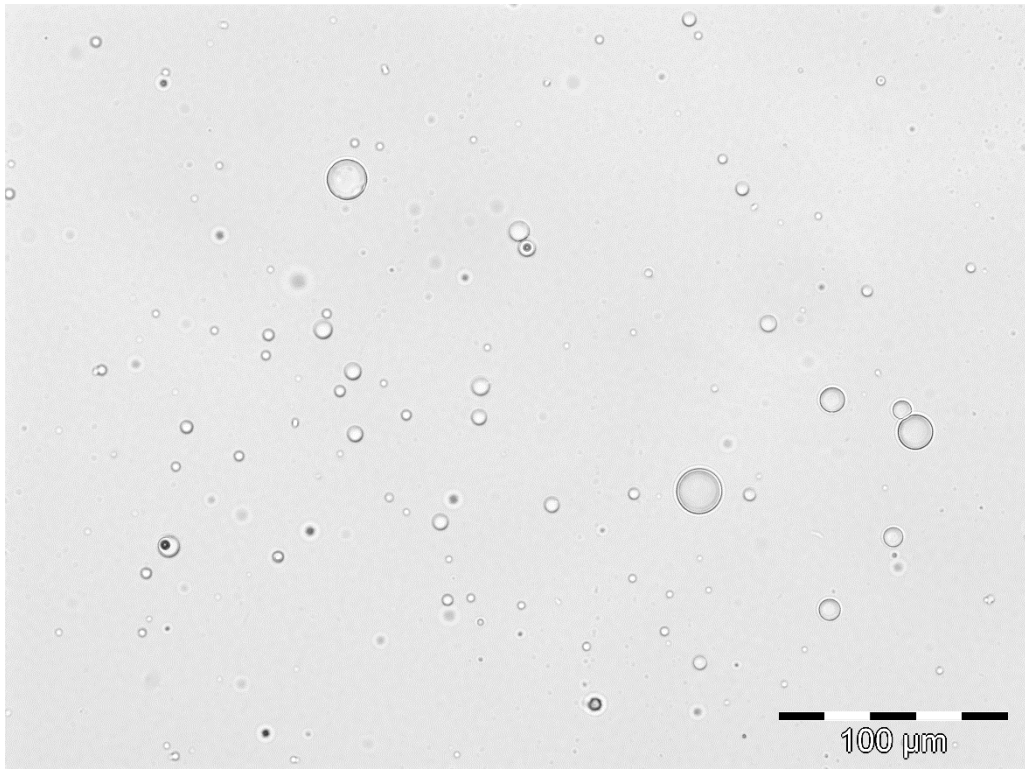
## **Plošně ekvivalentní průměr**

Dalším hodnoceným parametrem je ECD (plošně ekvivalentní průměr). Jedná se o průměr kružnice, která má stejnou plochu jako pozorovaná částice. Tato hodnota

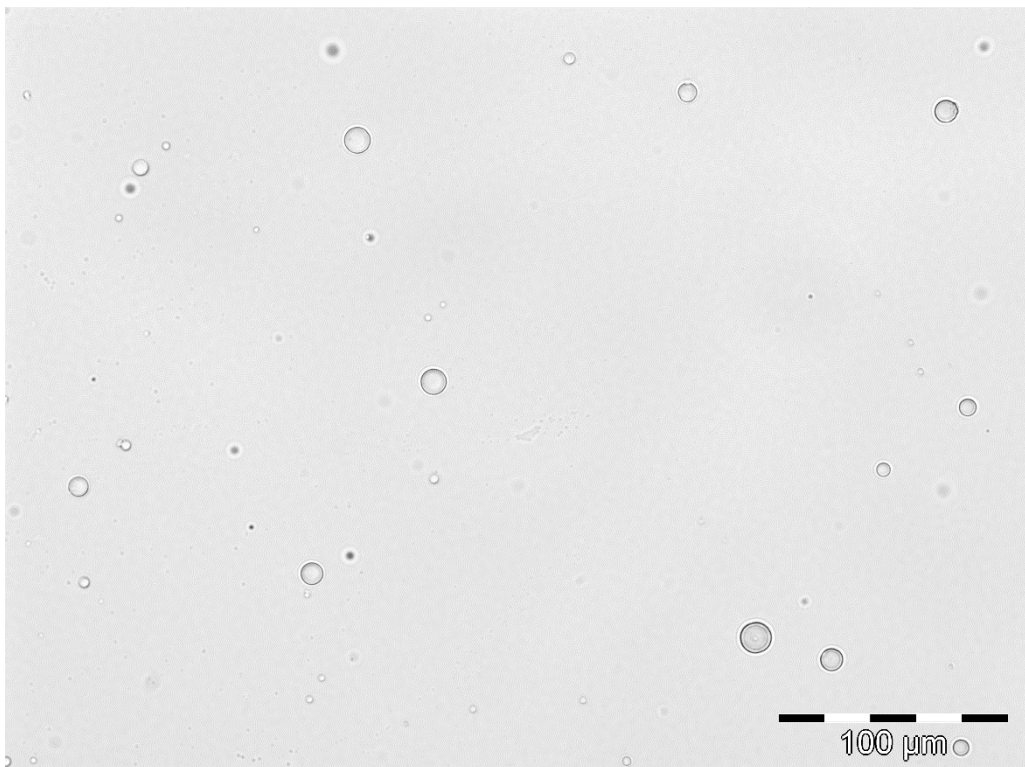
se také zvyšuje s rostoucí velikostí částic. Ve velikostní třídě 2,5 – 5  $\mu\text{m}$  se velikost ECD u 15% koncentrace roztoku pohybuje v rozmezí 3,6 – 3,9  $\mu\text{m}$  a u 20% koncentrace roztoku v rozmezí 3,7 – 4,2  $\mu\text{m}$ . Vliv výkonu pumpy byl podobný jako u parametru plochy a vzhledem ke sféricitě částic jsou hodnoty téměř shodné s hodnotami průměrů (Max Y, Feret max a Feret min).

### **Laktosa monohydrát**

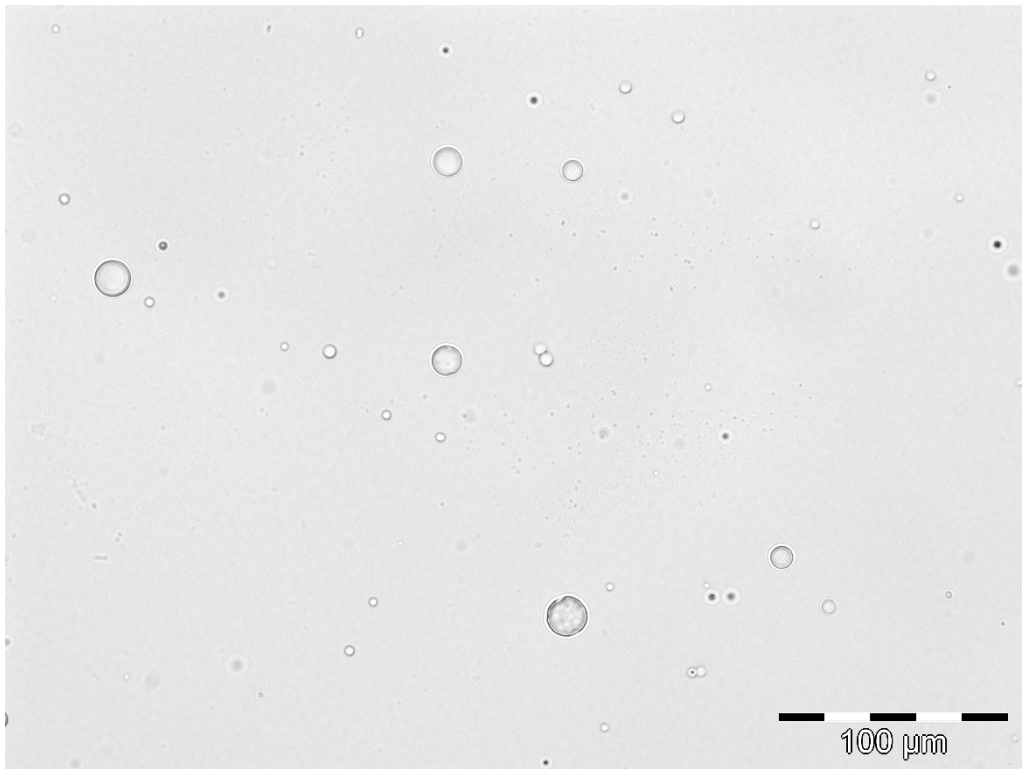
U vzorku laktosy monohydrátu, který nebyl sprejově sušen a byl použit jako výchozí látka pro přípravu roztoků, se největší podíl částic vyskytoval, stejně jako u sprejově sušených vzorků, ve velikostní třídě 2,5 – 5  $\mu\text{m}$ . Na rozdíl od sprejově sušených vzorků se však objevovalo velké množství částic větších než 20  $\mu\text{m}$  a také ve vyšších velikostních třídách, především v rozmezí 15 – 20  $\mu\text{m}$ . Částice laktosy monohydrátu měly nepravidelný tvar a velikost. Průměrná hodnota sféricity a tvarového faktoru byla 0,45 a 0,68. Nejvyšší hodnoty pak sféricita dosahovala ve velikostní třídě 15 – 20  $\mu\text{m}$ . Jelikož se nejedná o kulovité částice, byly rozdílné i maximální a minimální Feretovy průměry. Průměrný Feret min byl 11,45  $\mu\text{m}$  a Feret max 18,36  $\mu\text{m}$ . Hodnota Max Y dosahovala v průměru 13,93  $\mu\text{m}$ . Průměrná plocha (301,65  $\mu\text{m}^2$ ) značně převyšovala všechny hodnoty u ostatních vzorků a průměrná hodnota ECD byla 13,61  $\mu\text{m}$ .



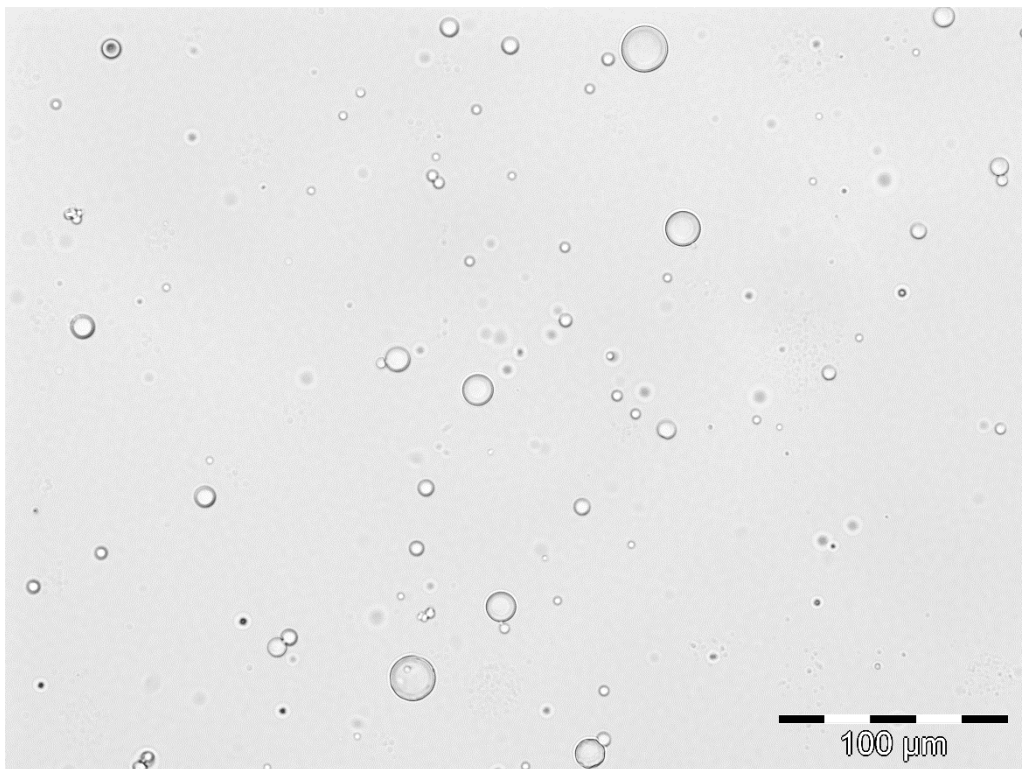
***Obr. 11: Mikročástice laktosy při koncentraci 15 % a výkonu pumpy 4 %***



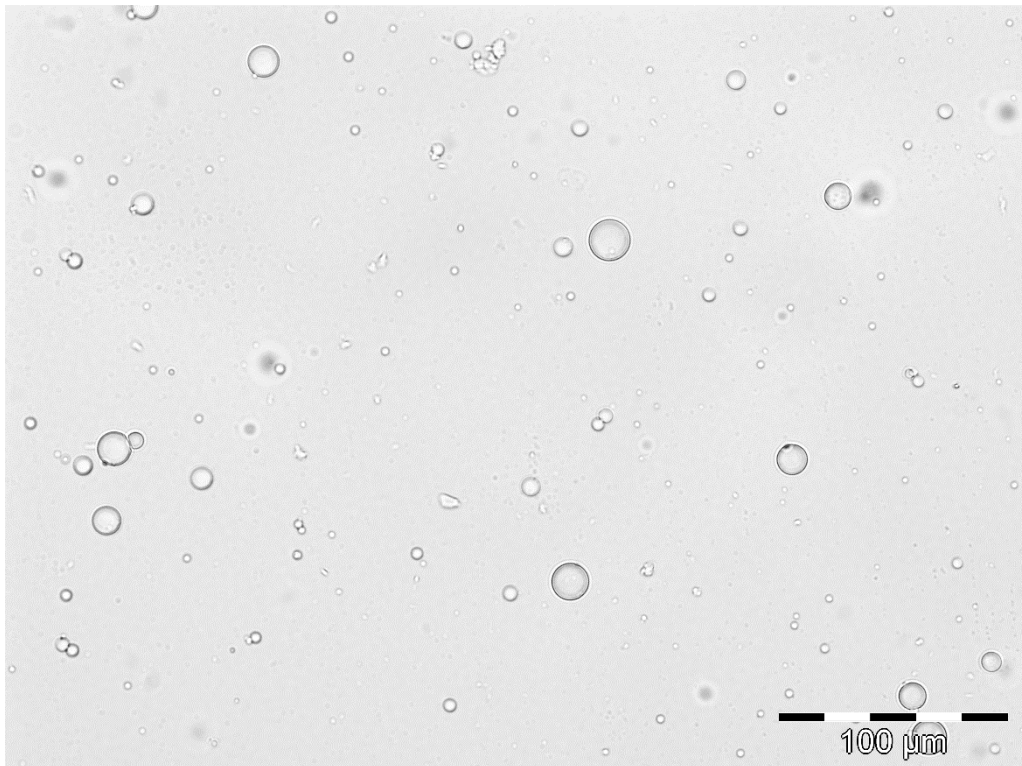
***Obr. 12: Mikročástice laktosy při koncentraci 15 % a výkonu pumpy 7 %***



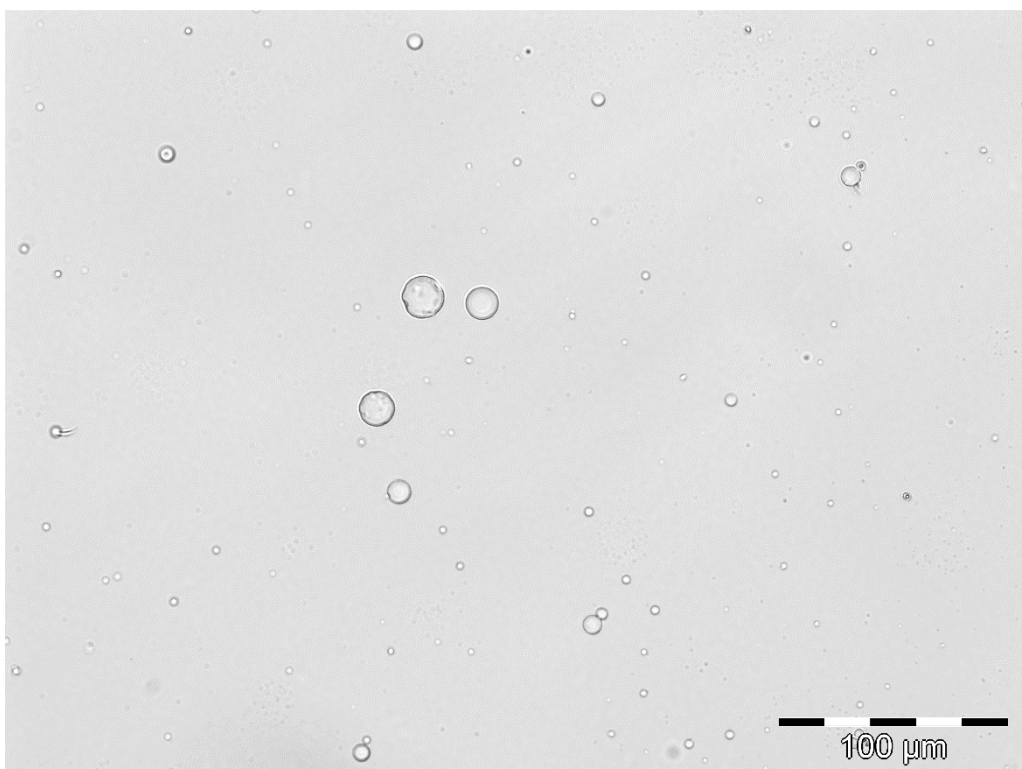
***Obr. 13: Mikročástice laktosy při koncentraci 15 % a výkonu pumpy 10 %***



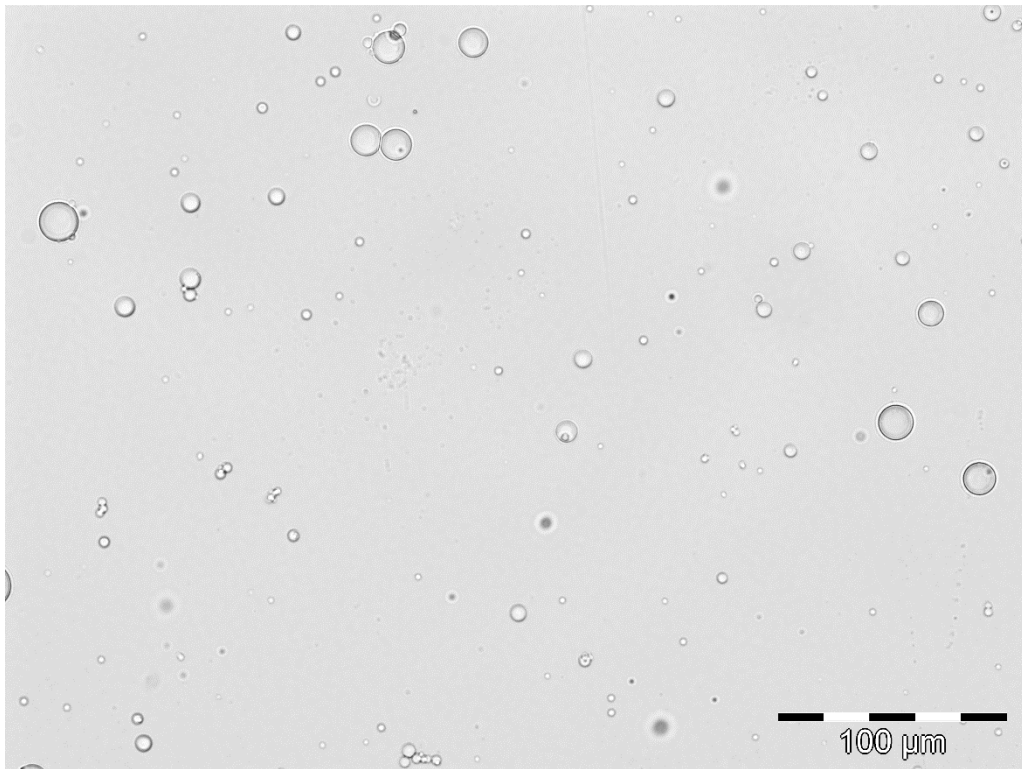
***Obr. 14: Mikročástice laktosy při koncentraci 15 % a výkonu pumpy 13 %***



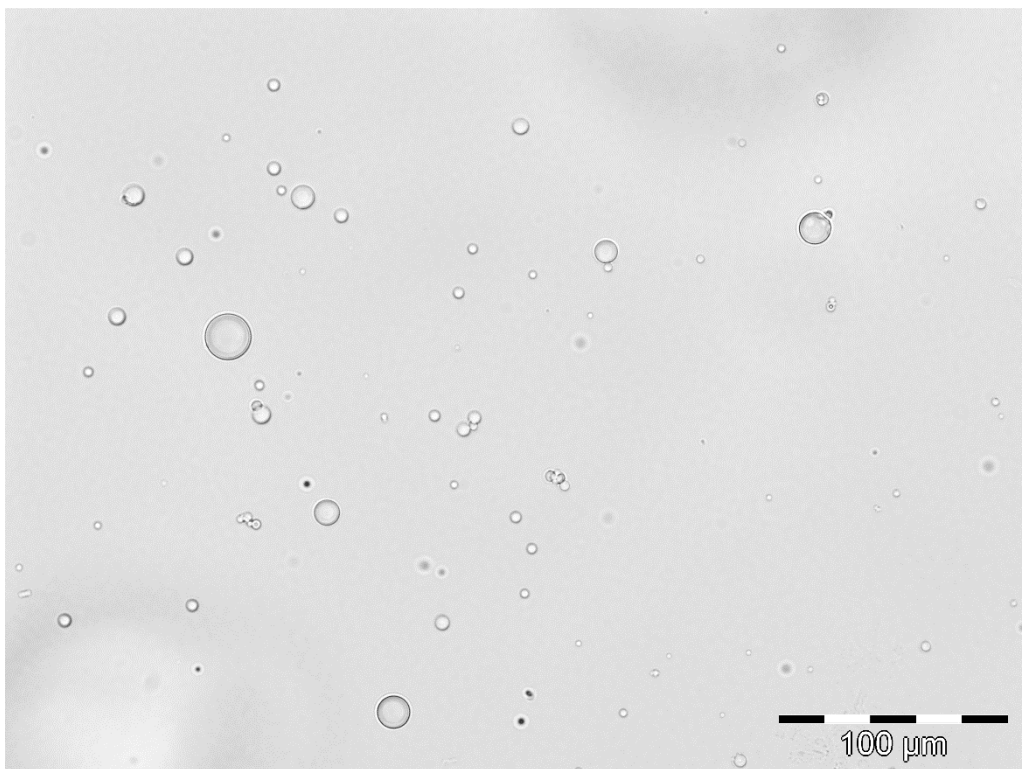
***Obr. 15: Mikročástice laktosy při koncentraci 15 % a výkonu pumpy 16 %***



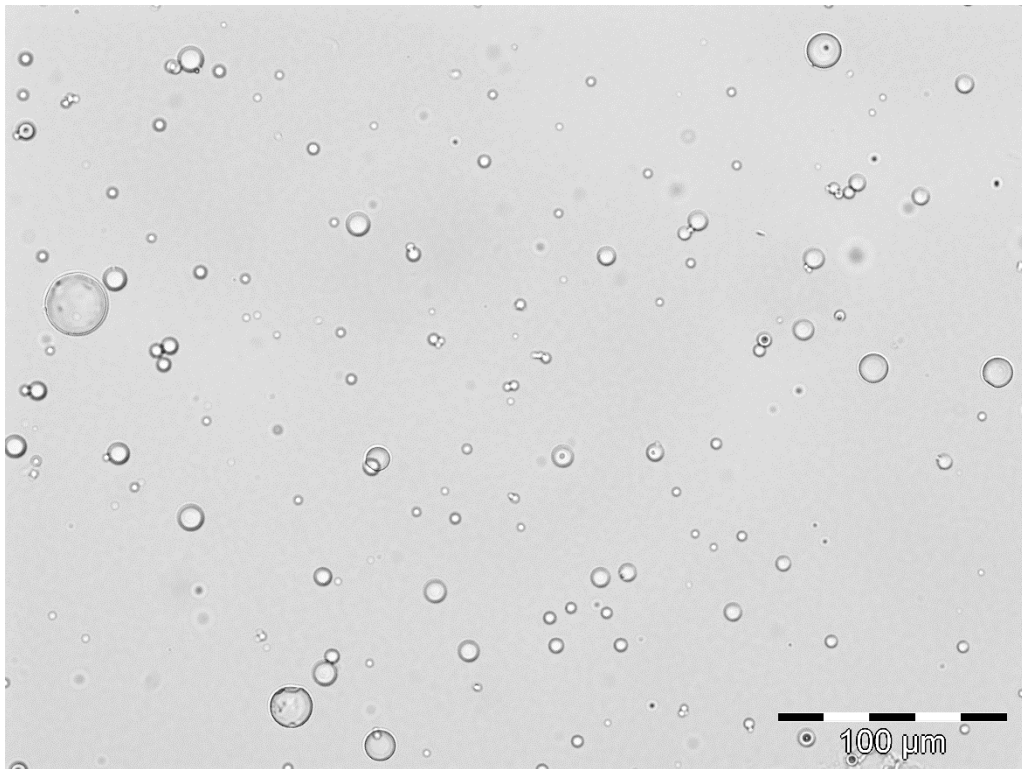
***Obr. 16: Mikročástice laktosy při koncentraci 20 % a výkonu pumpy 4 %***



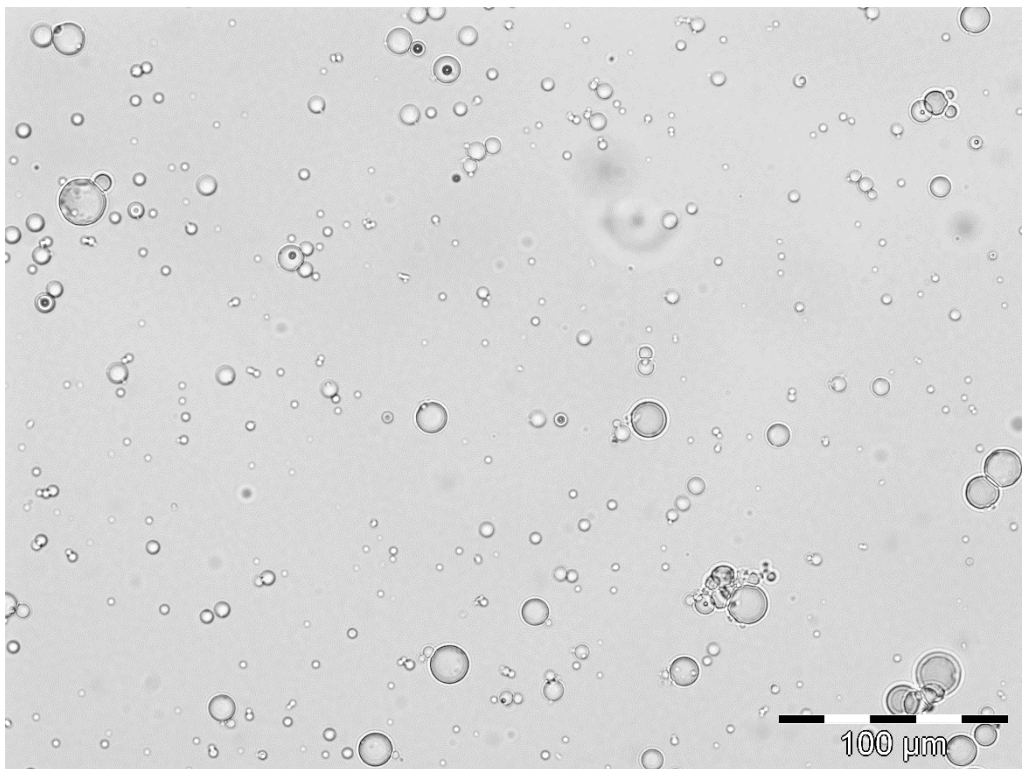
***Obr. 17: Mikročástice laktosy při koncentraci 20 % a výkonu pumpy 7 %***



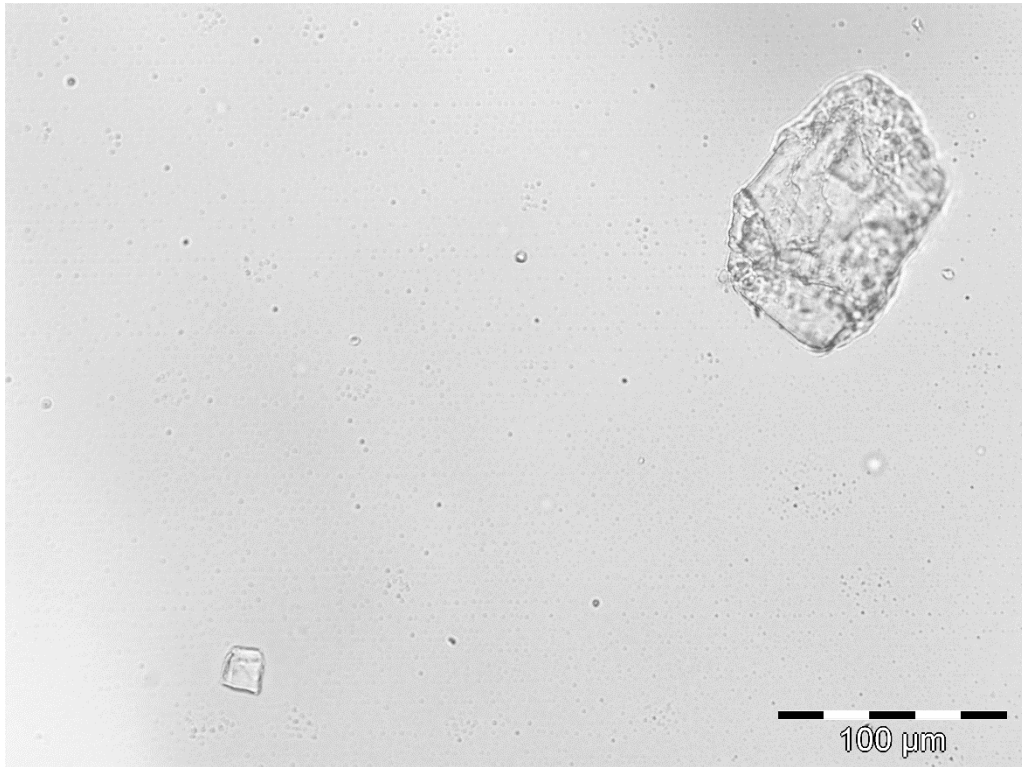
***Obr. 18: Mikročástice laktosy při koncentraci 20 % a výkonu pumpy 10 %***



***Obr. 19: Mikročástice laktosy při koncentraci 20 % a výkonu pumpy 13 %***



***Obr. 20: Mikročástice laktosy při koncentraci 20 % a výkonu pumpy 16 %***



***Obr. 21: Mikročástice monohydrátu D-laktosy***

*Tab. 6: Geometrická charakteristika částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 4 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,29       | 0,30 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,28     | 0,30 | 2,29           | 0,30 | 2,39           | 0,32 | 3,79                      | 0,93  |
| 2,5 - 5               | 3,88       | 0,61 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,87     | 0,61 | 3,88           | 0,61 | 3,97           | 0,61 | 11,49                     | 3,69  |
| 5 - 7,5               | 6,01       | 0,60 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,99     | 0,61 | 6,01           | 0,61 | 6,10           | 0,61 | 27,64                     | 5,80  |
| 7,5 - 10              | 8,59       | 0,58 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,58     | 0,59 | 8,59           | 0,59 | 8,69           | 0,59 | 56,79                     | 7,79  |
| 10 - 15               | 11,86      | 1,25 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 11,85    | 1,26 | 11,86          | 1,26 | 11,97          | 1,26 | 109,79                    | 23,33 |
| 15 - 20               | 17,17      | 0,79 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 17,16    | 0,79 | 17,17          | 0,79 | 17,27          | 0,80 | 229,14                    | 21,65 |
| > 20                  | 24,73      | 0,00 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 24,71    | 0,00 | 24,73          | 0,00 | 24,84          | 0,00 | 476,12                    | 0,00  |

*Tab. 7: Geometrická charakteristika částic 15% roztoku laktosy při výkonu pumpy 7 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,40       | 0,23 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,39     | 0,23 | 2,40           | 0,23 | 2,50           | 0,24 | 4,15                      | 0,72  |
| 2,5 - 5               | 3,67       | 0,58 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,66     | 0,57 | 3,66           | 0,57 | 3,76           | 0,58 | 10,23                     | 3,40  |
| 5 - 7,5               | 6,38       | 0,57 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,36     | 0,58 | 6,38           | 0,58 | 6,47           | 0,58 | 31,13                     | 5,59  |
| 7,5 - 10              | 8,28       | 0,64 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,27     | 0,64 | 8,27           | 0,64 | 8,38           | 0,64 | 52,72                     | 8,46  |
| 10 - 15               | 12,12      | 1,31 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,11    | 1,31 | 12,12          | 1,31 | 12,22          | 1,31 | 114,60                    | 24,83 |
| 15 - 20               | 16,61      | 0,36 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,60    | 0,36 | 16,61          | 0,36 | 16,71          | 0,37 | 214,11                    | 9,44  |
| > 20                  | -          | -    | -         | -    | -              | -    | -        | -    | -              | -    | -              | -    | -                         | -     |

*Tab. 8: Geometrická charakteristika částic 15% roztoku laktosy při výkonu pumpy 10 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,39       | 0,23 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,39     | 0,23 | 2,39           | 0,23 | 2,50           | 0,25 | 4,14                      | 0,72  |
| 2,5 - 5               | 3,87       | 0,61 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,86     | 0,61 | 3,86           | 0,61 | 3,96           | 0,62 | 11,39                     | 3,71  |
| 5 - 7,5               | 6,18       | 0,65 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,16     | 0,65 | 6,17           | 0,65 | 6,26           | 0,66 | 29,25                     | 6,28  |
| 7,5 - 10              | 8,63       | 0,55 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,62     | 0,55 | 8,63           | 0,55 | 8,73           | 0,55 | 57,30                     | 7,39  |
| 10 - 15               | 12,03      | 1,50 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,02    | 1,50 | 12,03          | 1,50 | 12,14          | 1,50 | 113,39                    | 28,98 |
| 15 - 20               | 16,83      | 1,01 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,82    | 1,01 | 16,83          | 1,02 | 16,93          | 1,01 | 220,44                    | 27,06 |
| > 20                  | 20,19      | 0,00 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 20,18    | 0,00 | 20,19          | 0,00 | 20,31          | 0,00 | 316,86                    | 0,00  |

*Tab. 9: Geometrická charakteristika částic 15% roztoku laktosy při výkonu pumpy 13 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,41       | 0,30 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,41     | 0,30 | 2,41           | 0,30 | 2,53           | 0,30 | 4,25                      | 0,76  |
| 2,5 - 5               | 3,87       | 0,69 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,86     | 0,68 | 3,86           | 0,69 | 3,96           | 0,69 | 11,48                     | 4,18  |
| 5 - 7,5               | 6,07       | 0,57 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,05     | 0,79 | 6,06           | 0,58 | 6,15           | 0,58 | 28,15                     | 5,48  |
| 7,5 - 10              | 8,63       | 0,64 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,62     | 0,64 | 8,62           | 0,64 | 8,73           | 0,64 | 57,31                     | 8,50  |
| 10 - 15               | 12,02      | 1,62 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,01    | 1,62 | 12,01          | 1,62 | 12,12          | 1,62 | 113,50                    | 31,06 |
| 15 - 20               | 17,03      | 1,29 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 17,02    | 1,29 | 17,03          | 1,29 | 17,13          | 1,30 | 226,28                    | 35,47 |
| > 20                  | 20,19      | 0,00 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 20,18    | 0,00 | 20,19          | 0,00 | 20,31          | 0,00 | 316,86                    | 0,00  |

*Tab. 10: Geometrická charakteristika částic 15% roztoku laktosy při výkonu pumpy 16 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,33       | 0,31 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,32     | 0,31 | 2,33           | 0,31 | 2,43           | 0,33 | 3,94                      | 0,97  |
| 2,5 - 5               | 3,94       | 0,61 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,92     | 0,60 | 3,93           | 0,61 | 4,03           | 0,61 | 11,79                     | 3,66  |
| 5 - 7,5               | 6,22       | 0,56 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,20     | 0,57 | 6,21           | 0,57 | 6,31           | 0,57 | 29,56                     | 5,42  |
| 7,5 - 10              | 8,26       | 0,58 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,25     | 0,59 | 8,25           | 0,59 | 8,36           | 0,59 | 52,44                     | 7,70  |
| 10 - 15               | 11,92      | 1,52 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 11,91    | 1,52 | 11,92          | 1,52 | 12,02          | 1,52 | 111,39                    | 28,83 |
| 15 - 20               | 16,83      | 0,81 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,82    | 0,81 | 16,83          | 0,81 | 16,93          | 0,81 | 220,15                    | 21,06 |
| > 20                  | 21,76      | 1,20 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 21,75    | 1,20 | 21,76          | 1,20 | 21,87          | 1,19 | 369,32                    | 40,61 |

*Tab. 11: Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktosy při výkonu pumpy 4 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,46       | 0,07 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,45     | 0,07 | 2,46           | 0,07 | 2,57           | 0,07 | 4,34                      | 0,25  |
| 2,5 - 5               | 3,74       | 0,60 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,73     | 0,59 | 3,73           | 0,59 | 3,83           | 0,60 | 10,64                     | 3,56  |
| 5 - 7,5               | 6,21       | 0,60 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,20     | 0,60 | 6,21           | 0,60 | 6,30           | 0,60 | 29,56                     | 5,77  |
| 7,5 - 10              | 8,69       | 0,59 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,69     | 0,60 | 8,69           | 0,60 | 8,80           | 0,60 | 58,16                     | 7,97  |
| 10 - 15               | 12,49      | 1,62 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,48    | 1,62 | 12,48          | 1,63 | 12,59          | 1,62 | 122,44                    | 31,86 |
| 15 - 20               | 17,02      | 0,95 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 17,01    | 0,95 | 17,02          | 0,95 | 17,12          | 0,95 | 225,24                    | 25,47 |
| > 20                  | 22,57      | 0,00 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 22,56    | 0,00 | 22,57          | 0,00 | 22,68          | 0,00 | 396,25                    | 0,00  |

*Tab. 12: Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktosy při výkonu pumpy 7 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,31       | 0,25 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,30     | 0,26 | 2,31           | 0,25 | 2,41           | 0,27 | 3,86                      | 0,81  |
| 2,5 - 5               | 4,10       | 0,62 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 4,09     | 0,61 | 4,09           | 0,62 | 4,19           | 0,62 | 12,79                     | 3,79  |
| 5 - 7,5               | 6,44       | 0,63 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,42     | 0,64 | 6,43           | 0,64 | 6,52           | 0,64 | 31,77                     | 6,15  |
| 7,5 - 10              | 8,57       | 0,59 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,57     | 0,59 | 8,57           | 0,59 | 8,67           | 0,60 | 56,54                     | 7,91  |
| 10 - 15               | 12,91      | 1,47 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,90    | 1,47 | 12,91          | 1,47 | 13,02          | 1,47 | 130,49                    | 29,56 |
| 15 - 20               | 16,70      | 1,12 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,68    | 1,12 | 16,70          | 1,12 | 16,80          | 1,12 | 217,07                    | 30,54 |
| > 20                  | 22,35      | 0,00 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 22,35    | 0,00 | 22,35          | 0,00 | 22,46          | 0,00 | 388,67                    | 0,00  |

*Tab. 13: Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktosy při výkonu pumpy 10 %*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,17       | 0,32 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,17     | 0,32 | 2,17           | 0,32 | 2,27           | 0,34 | 3,43                      | 0,98  |
| 2,5 - 5               | 3,96       | 0,65 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 3,95     | 0,65 | 3,95           | 0,65 | 4,05           | 0,65 | 11,99                     | 3,96  |
| 5 - 7,5               | 6,16       | 0,66 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,15     | 0,66 | 6,16           | 0,66 | 6,25           | 0,67 | 29,14                     | 6,41  |
| 7,5 - 10              | 8,48       | 0,67 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,47     | 0,67 | 8,47           | 0,67 | 8,58           | 0,67 | 55,34                     | 8,87  |
| 10 - 15               | 11,92      | 1,60 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 11,91    | 1,61 | 11,91          | 1,61 | 12,02          | 1,61 | 111,57                    | 30,34 |
| 15 - 20               | 16,95      | 1,50 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,94    | 1,50 | 16,95          | 1,50 | 17,06          | 1,50 | 224,66                    | 41,37 |
| > 20                  | -          | -    | -         | -    | -              | -    | -        | -    | -              | -    | -              | -    | -                         | -     |

Tab. 14: Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktosy při výkonu pumpy 13 %

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |       |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s     |
| < 2,5                 | 2,46       | 0,06 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,46     | 0,06 | 2,46           | 0,06 | 2,57           | 0,07 | 4,36                      | 0,23  |
| 2,5 - 5               | 4,11       | 0,58 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 4,10     | 0,58 | 4,10           | 0,58 | 4,21           | 0,58 | 12,87                     | 3,57  |
| 5 - 7,5               | 6,16       | 0,57 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,15     | 0,58 | 6,16           | 0,58 | 6,25           | 0,58 | 29,04                     | 5,52  |
| 7,5 - 10              | 8,57       | 0,64 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,57     | 0,64 | 8,57           | 0,64 | 8,67           | 0,64 | 56,58                     | 8,56  |
| 10 - 15               | 12,41      | 1,47 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,40    | 1,47 | 12,40          | 1,47 | 12,51          | 1,47 | 120,50                    | 28,58 |
| 15 - 20               | 16,76      | 0,41 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,75    | 0,41 | 16,76          | 0,41 | 16,86          | 0,42 | 217,98                    | 10,78 |
| > 20                  | 21,38      | 1,19 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 21,37    | 1,19 | 21,38          | 1,19 | 21,49          | 1,18 | 356,56                    | 39,69 |

Tab. 15: Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktosy při výkonu pumpy 16 %

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |      | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |      | Feret min (μm) |      | Feret max (μm) |      | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |        |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|----------------|------|----------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------------|--------|
|                       | x          | s    | x         | s    | x              | s    | x        | s    | x              | s    | x              | s    | x                         | s      |
| < 2,5                 | 2,38       | 0,20 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 2,37     | 0,20 | 2,38           | 0,20 | 2,48           | 0,22 | 4,07                      | 0,65   |
| 2,5 - 5               | 4,25       | 0,59 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 4,24     | 0,58 | 4,24           | 0,59 | 4,34           | 0,59 | 13,73                     | 3,67   |
| 5 - 7,5               | 6,19       | 0,68 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,17     | 0,69 | 6,18           | 0,69 | 6,27           | 0,69 | 29,40                     | 6,62   |
| 7,5 - 10              | 8,71       | 0,66 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,71     | 0,67 | 8,71           | 0,67 | 8,82           | 0,67 | 58,50                     | 8,84   |
| 10 - 15               | 12,22      | 1,54 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 12,21    | 1,54 | 12,22          | 1,55 | 12,33          | 1,55 | 117,11                    | 29,54  |
| 15 - 20               | 16,94      | 1,07 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 16,93    | 1,08 | 16,94          | 1,08 | 17,04          | 1,07 | 223,42                    | 28,17  |
| > 20                  | 23,79      | 2,95 | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 23,78    | 2,95 | 23,77          | 2,95 | 23,90          | 2,95 | 447,46                    | 114,69 |

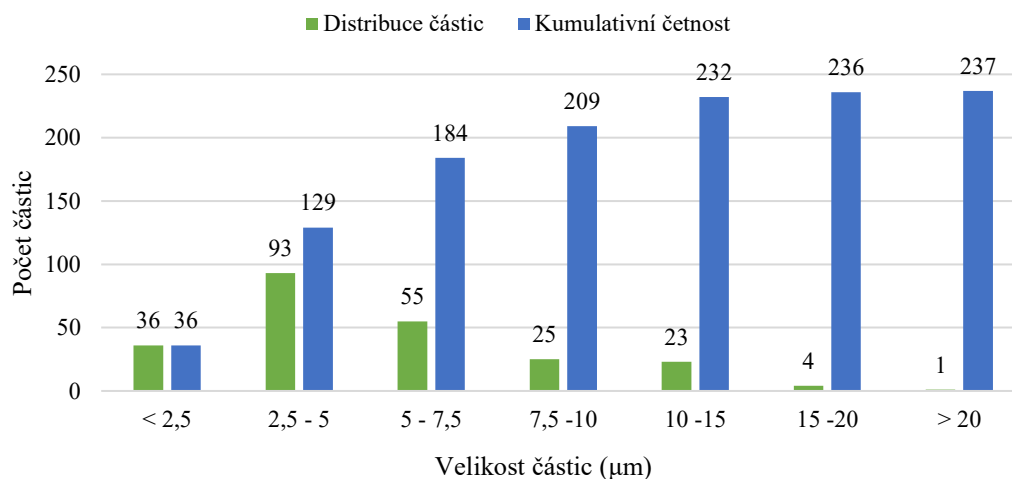
*Tab. 16: Geometrická charakteristika částic monohydrátu D-laktosy*

| Velikostní třída (μm) | Max Y (μm) |       | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |       | Feret min (μm) |       | Feret max (μm) |       | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |         |
|-----------------------|------------|-------|-----------|------|----------------|------|----------|-------|----------------|-------|----------------|-------|---------------------------|---------|
|                       | x          | s     | x         | s    | x              | s    | x        | s     | x              | s     | x              | s     | x                         | s       |
| < 2,5                 | 2,14       | 0,30  | 0,49      | 0,22 | 0,68           | 0,18 | 2,41     | 0,52  | 2,09           | 0,31  | 3,44           | 1,00  | 4,77                      | 2,01    |
| 2,5 - 5               | 3,73       | 0,69  | 0,39      | 0,16 | 0,65           | 0,10 | 4,03     | 0,98  | 3,42           | 0,88  | 5,91           | 1,61  | 13,50                     | 6,28    |
| 5 - 7,5               | 6,06       | 0,78  | 0,50      | 0,19 | 0,70           | 0,11 | 5,73     | 1,24  | 5,01           | 1,27  | 7,90           | 1,62  | 27,00                     | 11,44   |
| 7,5 - 10              | 8,79       | 0,73  | 0,45      | 0,20 | 0,68           | 0,10 | 9,67     | 2,22  | 7,90           | 1,17  | 13,67          | 4,36  | 77,23                     | 38,15   |
| 10 - 15               | 11,98      | 1,50  | 0,39      | 0,16 | 0,66           | 0,07 | 11,83    | 2,56  | 9,71           | 2,27  | 16,82          | 3,95  | 115,16                    | 49,42   |
| 15 - 20               | 17,59      | 1,53  | 0,54      | 0,19 | 0,70           | 0,05 | 18,00    | 3,17  | 15,48          | 2,79  | 23,36          | 4,62  | 262,43                    | 86,40   |
| > 20                  | 37,92      | 20,04 | 0,46      | 0,20 | 0,69           | 0,09 | 35,23    | 17,71 | 29,66          | 15,59 | 46,20          | 22,04 | 1221,21                   | 1392,21 |

**Tab. 17: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 4 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 36    | 93      | 55      | 25       | 23      | 4       | 1    |
| Kumulativní četnost  | 36    | 129     | 184     | 209      | 232     | 236     | 237  |

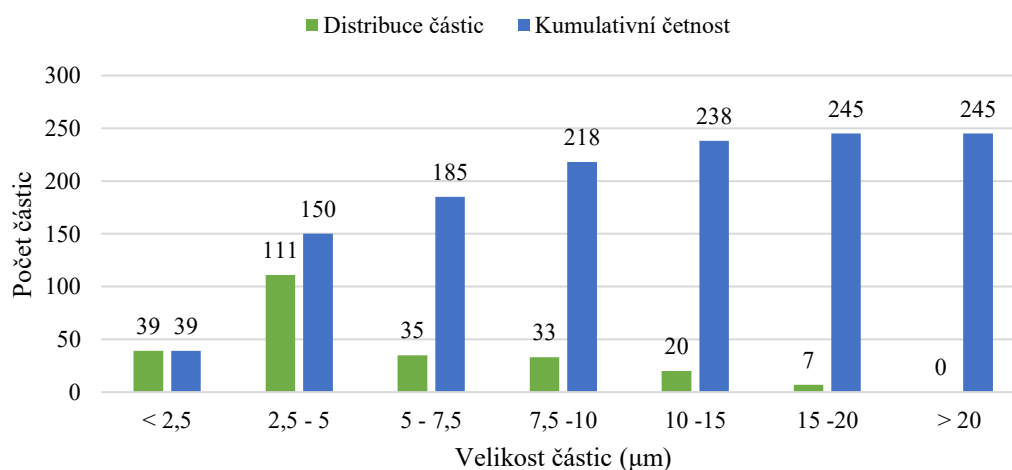
**Graf 1: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 4 %**



**Tab. 18: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 7 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 39    | 111     | 35      | 33       | 20      | 7       | 0    |
| Kumulativní četnost  | 39    | 150     | 185     | 218      | 238     | 245     | 245  |

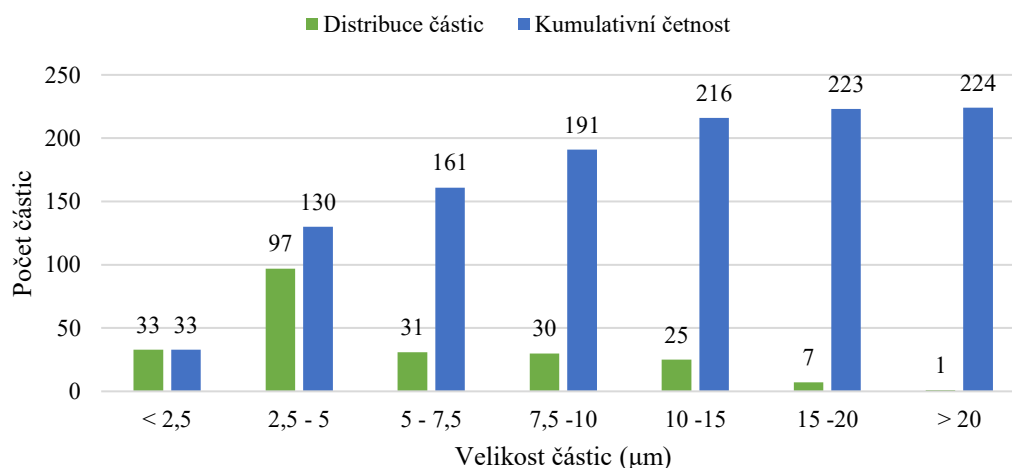
**Graf 2: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 7%**



**Tab. 19: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 10 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 33    | 97      | 31      | 30       | 25      | 7       | 1    |
| Kumulativní četnost  | 33    | 130     | 161     | 191      | 216     | 223     | 224  |

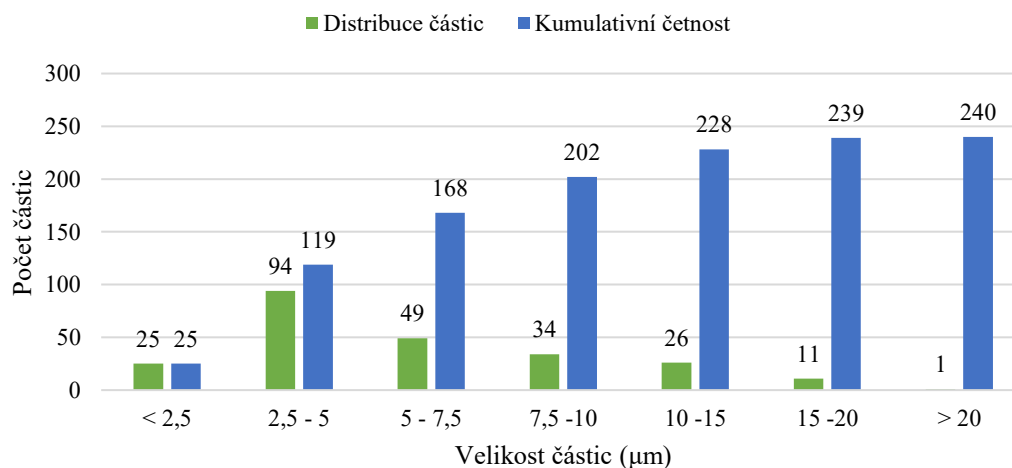
**Graf 3: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 10%**



**Tab. 20: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 13 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 25    | 94      | 49      | 34       | 26      | 11      | 1    |
| Kumulativní četnost  | 25    | 119     | 168     | 202      | 228     | 239     | 240  |

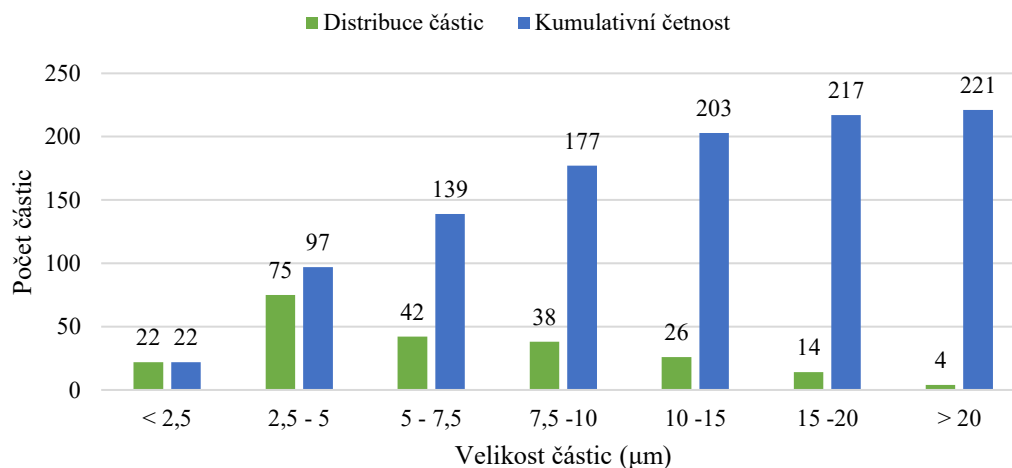
**Graf 4: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 13%**



**Tab. 21: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 16 %**

| Velikost částic (μm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 22    | 75      | 42      | 38       | 26      | 14      | 4    |
| Kumulativní četnost  | 22    | 97      | 139     | 177      | 203     | 217     | 221  |

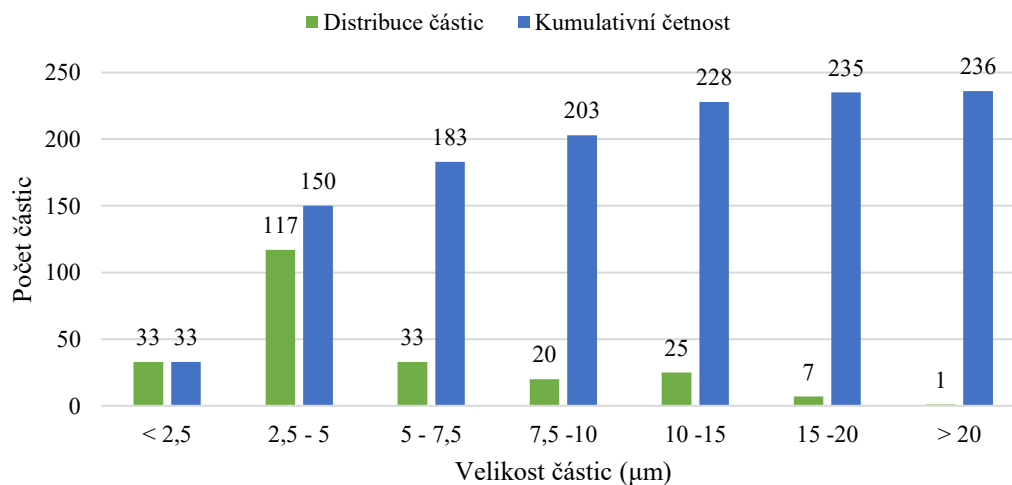
**Graf 5: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 16 %**



**Tab. 22: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 4 %**

| Velikost částic (μm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 33    | 117     | 33      | 20       | 25      | 7       | 1    |
| Kumulativní četnost  | 33    | 150     | 183     | 203      | 228     | 235     | 236  |

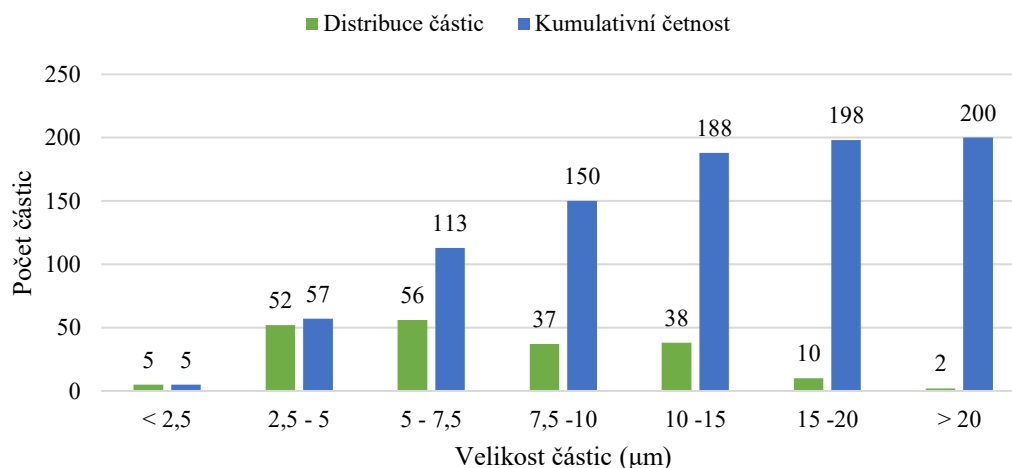
**Graf 6: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 4 %**



**Tab. 23: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 7 %**

| Velikost částic ( $\mu\text{m}$ ) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|-----------------------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic                 | 5     | 52      | 56      | 37       | 38      | 10      | 2    |
| Kumulativní četnost               | 5     | 57      | 113     | 150      | 188     | 198     | 200  |

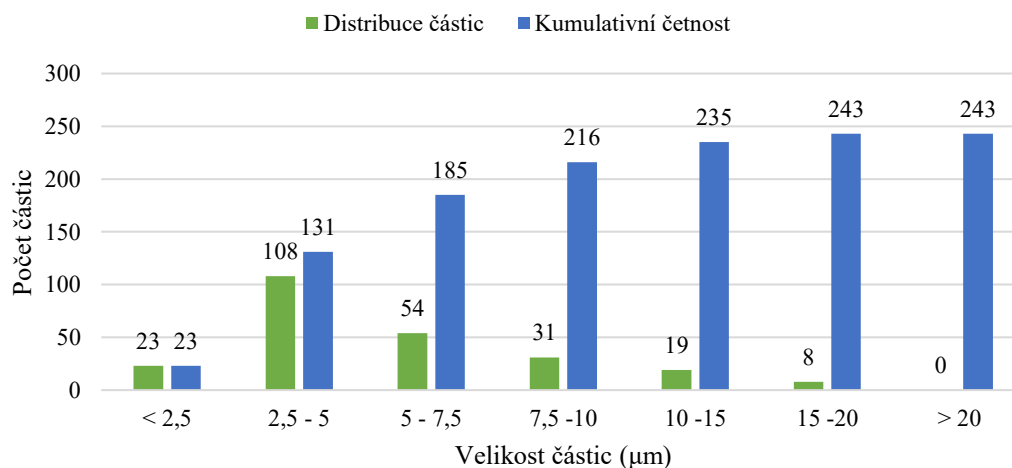
**Graf 7: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 7 %**



**Tab. 24: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 10 %**

| Velikost částic ( $\mu\text{m}$ ) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|-----------------------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic                 | 23    | 108     | 54      | 31       | 19      | 8       | 0    |
| Kumulativní četnost               | 23    | 131     | 185     | 216      | 235     | 243     | 243  |

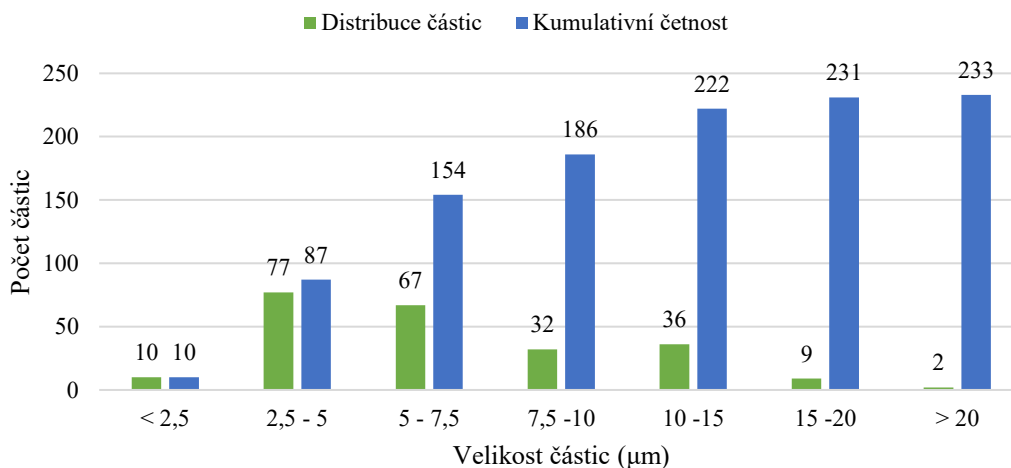
**Graf 8: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 10 %**



**Tab. 25: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 13 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 10    | 77      | 67      | 32       | 36      | 9       | 2    |
| Kumulativní četnost  | 10    | 87      | 154     | 186      | 222     | 231     | 233  |

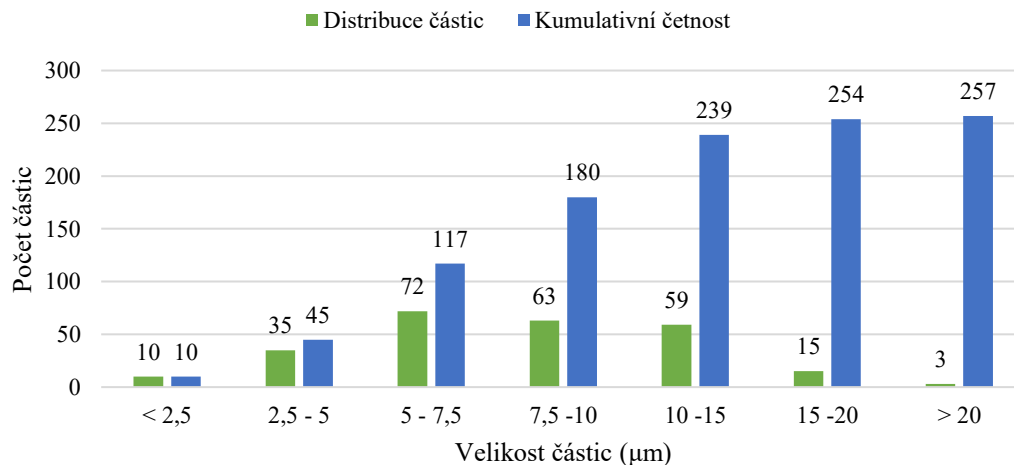
**Graf 9: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 13 %**



**Tab. 26: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 16 %**

| Velikost částic (µm) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 - 10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|----------------------|-------|---------|---------|----------|---------|---------|------|
| Distribuce částic    | 10    | 35      | 72      | 63       | 59      | 15      | 3    |
| Kumulativní četnost  | 10    | 45      | 117     | 180      | 239     | 254     | 257  |

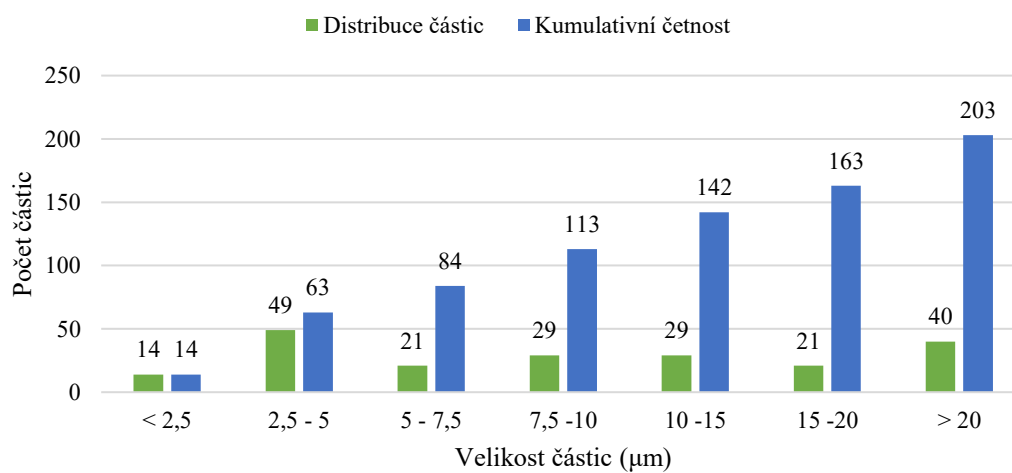
**Graf 10: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktosy sušené při výkonu pumpy 16 %**



**Tab. 27: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic monohydrátu D-laktosy**

| Velikost částic ( $\mu\text{m}$ ) | < 2,5 | 2,5 - 5 | 5 - 7,5 | 7,5 -10 | 10 - 15 | 15 - 20 | > 20 |
|-----------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|------|
| Distribuce částic                 | 14    | 49      | 21      | 29      | 29      | 21      | 40   |
| Kumulativní četnost               | 14    | 63      | 84      | 113     | 142     | 163     | 203  |

**Graf 11: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic monohydrátu D-laktosy**



Tab. 28: Geometrické charakteristiky částic laktosy - souhrn

| Koncentrace (%)     | Výkon pumpy (%) | Max Y (μm) |       | Sféricita |      | Tvarový faktor |      | ECD (μm) |       | Feret min (μm) |       | Feret max (μm) |       | Plocha (μm <sup>2</sup> ) |        |
|---------------------|-----------------|------------|-------|-----------|------|----------------|------|----------|-------|----------------|-------|----------------|-------|---------------------------|--------|
|                     |                 | x          | s     | x         | s    | x              | s    | x        | s     | x              | s     | x              | s     | x                         | s      |
| 15                  | 4               | 5,72       | 3,44  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,71     | 3,44  | 5,71           | 3,44  | 5,81           | 3,45  | 34,02                     | 50,07  |
|                     | 7               | 5,53       | 3,42  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,52     | 3,42  | 5,53           | 3,42  | 5,63           | 3,42  | 32,32                     | 44,42  |
|                     | 10              | 6,00       | 3,74  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,99     | 3,74  | 5,99           | 3,74  | 6,09           | 3,75  | 38,22                     | 51,89  |
|                     | 13              | 6,39       | 3,87  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 6,38     | 3,87  | 6,39           | 3,87  | 6,49           | 3,87  | 42,79                     | 56,53  |
|                     | 16              | 7,03       | 4,39  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 7,02     | 4,39  | 7,03           | 4,39  | 7,13           | 4,39  | 52,76                     | 71,26  |
| 20                  | 4               | 5,73       | 3,82  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,72     | 3,82  | 5,72           | 3,82  | 5,82           | 3,83  | 36,28                     | 55,25  |
|                     | 7               | 8,02       | 4,09  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,01     | 4,09  | 8,02           | 4,09  | 8,12           | 4,09  | 62,31                     | 66,14  |
|                     | 10              | 5,91       | 3,37  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 5,90     | 3,36  | 5,90           | 3,37  | 6,00           | 3,37  | 35,31                     | 46,77  |
|                     | 13              | 7,16       | 3,84  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 7,15     | 3,84  | 7,16           | 3,84  | 7,26           | 3,84  | 50,66                     | 59,23  |
|                     | 16              | 8,61       | 4,06  | 1,00      | 0,00 | 1,00           | 0,00 | 8,60     | 4,06  | 8,61           | 4,06  | 8,71           | 4,07  | 69,75                     | 71,23  |
| Monohdrát D-laktosy |                 | 13,93      | 15,50 | 0,45      | 0,19 | 0,68           | 0,10 | 13,61    | 14,10 | 11,45          | 12,05 | 18,36          | 18,07 | 301,65                    | 772,10 |

## Vlhkost

U všech vzorků sprejově sušené laktosy byl stanoven obsah vlhkosti. Výsledné hodnoty jsou uvedeny v Tab. 29. U vzorků s 15% roztokem laktosy se vlhkost pohybovala v rozmezí 1,8-3,54 % a u vzorků s 20% roztokem laktosy v rozmezí 2,25-2,59 %. Výkon pumpy nemá zásadní vliv na vlhkost, kromě vzorků L15P4 kde byl obsah vlhkosti nižší a L15P7 kde byla vlhkost vyšší v porovnání s ostatními sprejově sušenými částicemi. Tyto výjimky mohly být zapříčiněny procesními parametry, které se nastavovaly a standardizovaly při sušení prvních dvou vzorků (např. průtok vzduchu).

*Tab. 29: Vlhkost jednotlivých vzorků*

| Koncentrace (%) | Výkon pumpy (%) | Vlhkost (%) |
|-----------------|-----------------|-------------|
| 15              | 4               | 1,81        |
|                 | 7               | 3,54        |
|                 | 10              | 2,74        |
|                 | 13              | 2,58        |
|                 | 16              | 2,61        |
| 20              | 4               | 2,69        |
|                 | 7               | 2,42        |
|                 | 10              | 2,35        |
|                 | 13              | 2,25        |
|                 | 16              | 2,50        |

### 7.3 Hodnocení tepelných charakteristik pomocí DSC

U sprejově sušených částic laktosy, ale i u laktosy, která nebyla sprejově sušena, se vyhodnocovaly změny jejich vlastností v závislosti na tepelném zatížení pomocí metody diferenciální skenovací kalorimetrie. Získané termogramy všech vzorků jsou na Obr. 22-32.

Na DSC-křivkách se vyskytují píky, které naznačují krystalizaci, dehydrataci a tání  $\alpha$ -laktosy a  $\beta$ -laktosy. Skelný přechod u vzorků sprejově sušené laktosy nebyl zaznamenán.

První pík na pozorovaných termogramech je endotermní a nachází se v rozmezí 50 – 130 °C. Můžeme ho pozorovat u všech sprejově sušených materiálů. Patrně by se mohlo jednat o dehydrataci – ztrátu krystalicky vázané vody. Ale nemusí se jednat pouze o krystalicky vázanou vodu. Pík je totiž široký a začíná u poměrně nízkých teplot. To nasvědčuje tomu, že by se ve vzorcích mohla vyskytovat i amorfni forma laktosy, ze které se voda vypařuje. V předchozí práci byly při teplotě přibližně 50 °C zaznamenány u vzorků sprejově sušené laktosy skelné přechody<sup>86</sup>, což naznačuje přítomnost amorfni formy laktosy. V našem případě však tyto skelné přechody nebyly zaznamenány. Maxima píků se pohybují v rozmezí 77,3 – 94,6 °C a jejich plochy jsou v rozmezí 13,12 – 78,96 J/g. Rychlost pumpy neměla zásadní vliv na maxima píků, ale zjistil se rozdíl mezi koncentracemi roztoků. U vzorků sušených z 20% roztoku byly naměřeny vyšší teploty maxim. U tepla (plochy píků) se v případě 15% roztoku hodnoty s rostoucí rychlostí pumpy mírně zvýšily. U 20% roztoku nebyla tato závislost pozorována. Při porovnání koncentrací jsou hodnoty tepla vyšší u 15% roztoku.

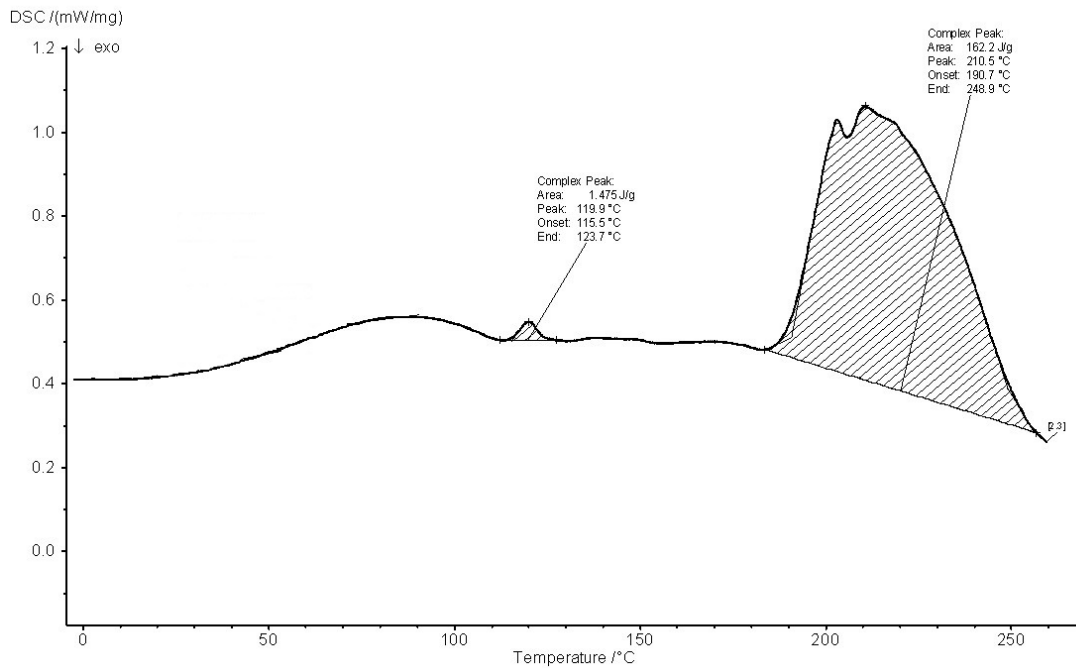
Přítomnost exotermního píku v rozmezí teplot 170 – 190 °C poukazuje nejspíše na krystalizaci nebo rekrystalizaci. Vyskytuje se však pouze u vzorků s 20 % roztokem laktosy. Teplota krystalizace souvisí s obsahem vlhkosti v materiálu a s rostoucím obsahem vlhkosti se snižuje. Vzhledem k podobnému obsahu vlhkosti u těchto vzorků se teploty píků pohybují v úzkém rozmezí 181,3 – 184,9 °C. Nejvyšší teplota krystalizace byla zaznamenána u vzorku L20P7. Rychlost pumpy nemá na tyto hodnoty vliv. Plochy se pohybují v rozmezí -38,52 a -22,1 J/g. Výjimkou je vzorek

L20P13, kde je plocha píku pouze -2,8 J/g. Také v tomto případě nebyl zaznamenán vliv rychlosti pumpy na získané hodnoty.

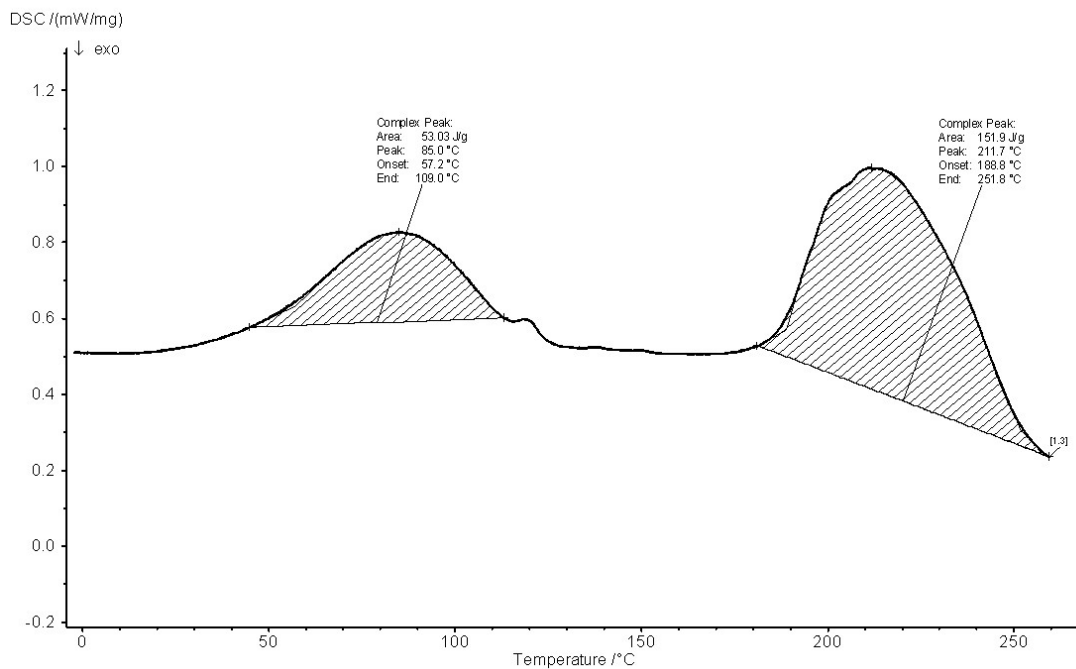
Poslední pík na termogramech je endotermní a nachází se v rozmezí 203,1–214,3 °C. Jedná se o tání vzniklých krystalů  $\alpha$ -laktosy a  $\beta$ -laktosy. Vzhledem k tomu, že pík  $\beta$ -laktosy se pohybuje v rozmezí teplot přibližně 210 – 260 °C (Obr. 33), bude nejspíše tato krystalická forma zastoupena v malé míře. Teplota je v tomto případě dána teplotou tání laktosy a tak se zde neprojevuje vliv rychlosti přísunu suroviny. Teplo tání laktosy je v rozmezí 142,5 J/g u vzorku L20P7 a 189,6 J/g u vzorku L20P10. V případě 15% koncentrace roztoku došlo s rostoucí rychlostí přísunu suroviny k poklesu hodnot. U roztoku o koncentraci 20 % tento vliv zaznamenán nebyl.

Na termogramu monohydrátu D-laktosy (Obr. 32) se nachází 3 píky. První z nich značí dehydrataci při teplotě 153,4 °C. Další pík při teplotě 221,5 °C odpovídá tání  $\alpha$ -laktosy a poslední pík při teplotě 239,8 °C znázorňuje tání  $\beta$ -laktosy. Skelný přechod se u monohydrátu laktosy nevyskytuje. V porovnání se sprejově sušenými vzorky je teplota maxima píku tání u monohydrátu D-laktosy vyšší.

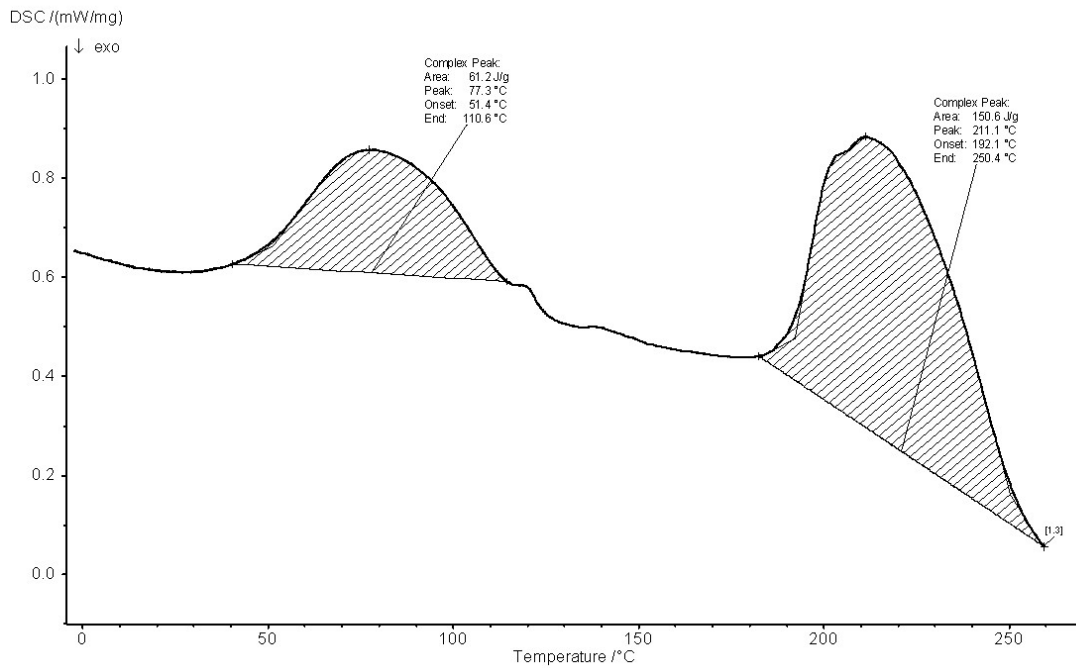
Všechny vzorky byly měřeny teplotním programem DSC 200 za podmínek uvedených v experimentální části práce (Tab. 5). DSC-křivky však nevycházely zcela jasně. Píky nebyly příliš ostré, a proto byl proveden ještě pomalý ohřev rychlostí 1 °C/min, kde by se dalo očekávat např. rozdělení píku tání laktosy. Termogram získaný z pomalého ohřevu je na Obr. 34. Nedošlo však k zásadním změnám ani oddělení píků, a proto byl tento ohřev proveden pouze u jednoho vzorku. Dále byl proveden ještě druhý ohřev za původních podmínek teplotního programu. Křivka z tohoto pokusu je na Obr. 35 (křivka s píky znázorňuje 1. ohřev, rovná křivka znamená 2. ohřev). Na termogramu však opět není vidět žádný pík, pravděpodobně z důvodu, že při prvním ohřevu došlo k rozkladu laktosy a její struktura nebyla po vychladnutí obnovena. Tento druhý ohřev byl proto také proveden pouze u jednoho vzorku.



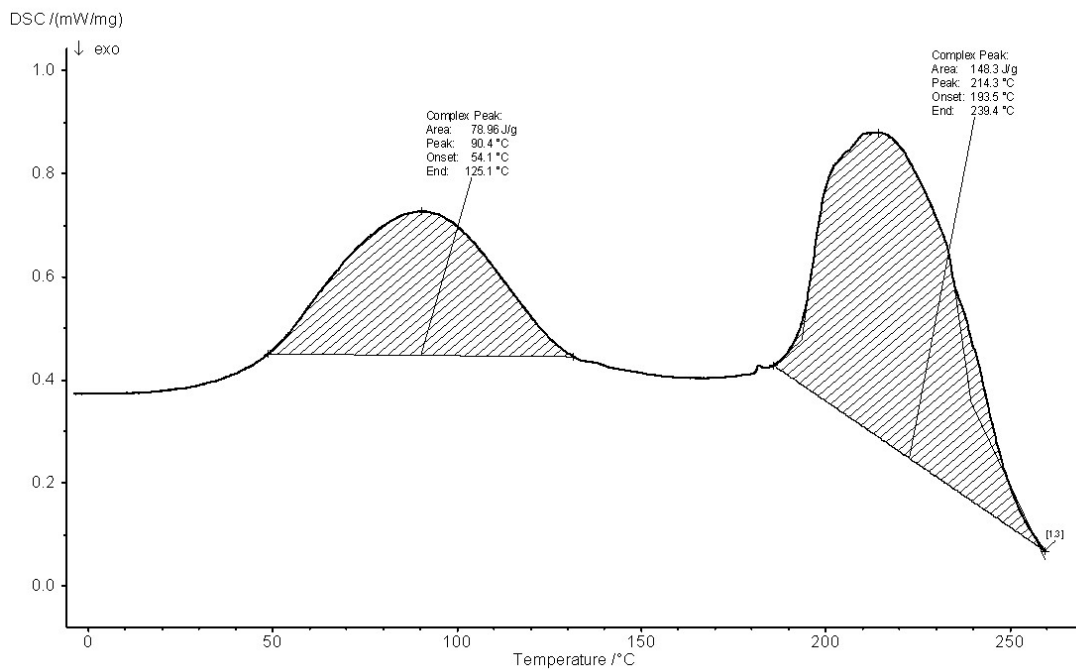
**Obr. 22: Termogram vzorku o koncentraci 15 % sušeného při výkonu pumpy 4 %**



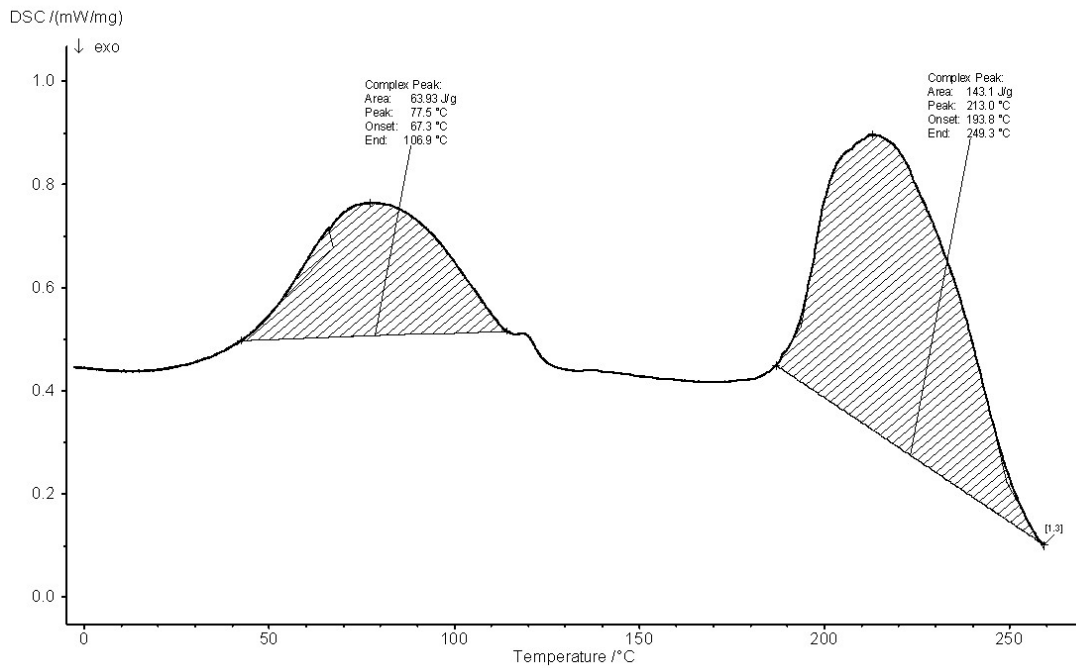
**Obr. 23: Termogram vzorku o koncentraci 15 % sušeného při výkonu pumpy 7 %**



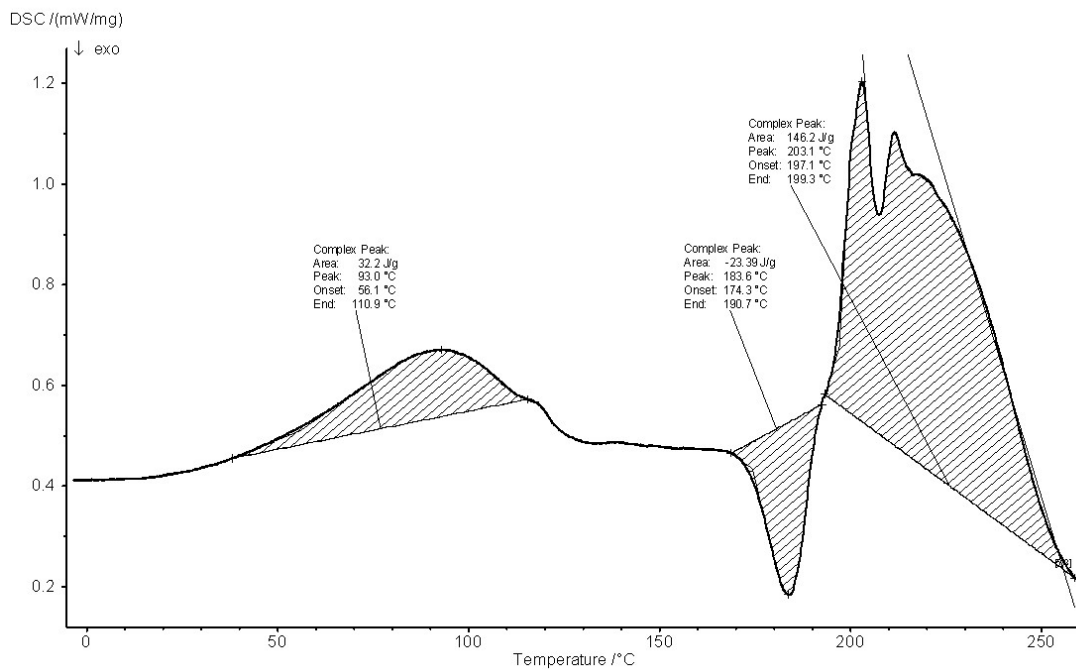
**Obr. 24: Termogram vzorku o koncentraci 15 % sušeného při výkonu pumpy 10 %**



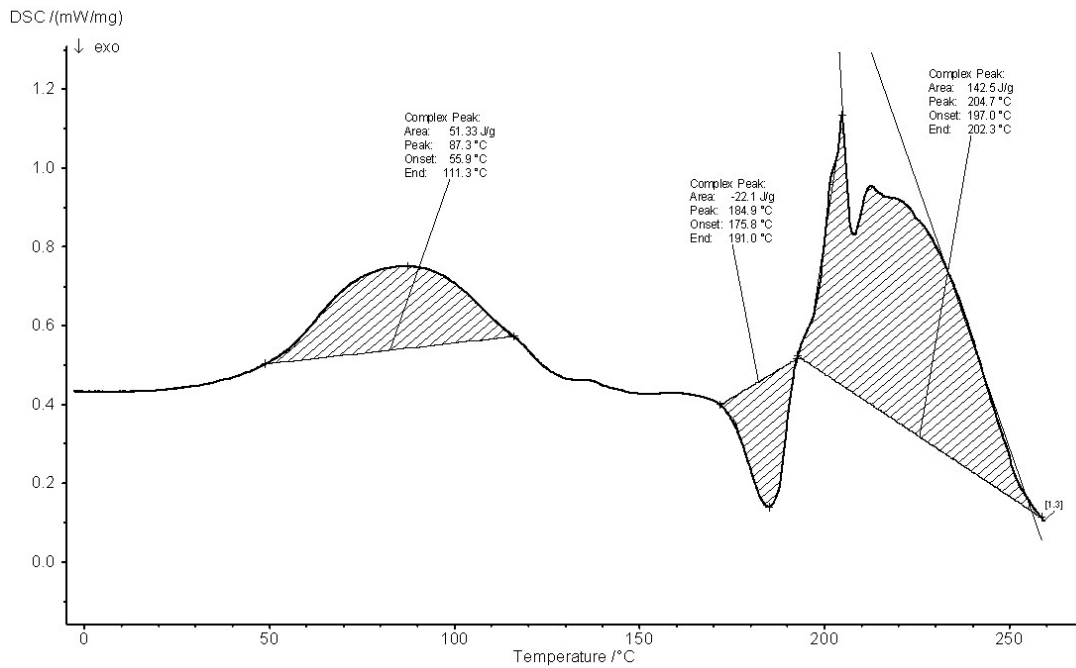
**Obr. 25: Termogram vzorku o koncentraci 15 % sušeného při výkonu pumpy 13 %**



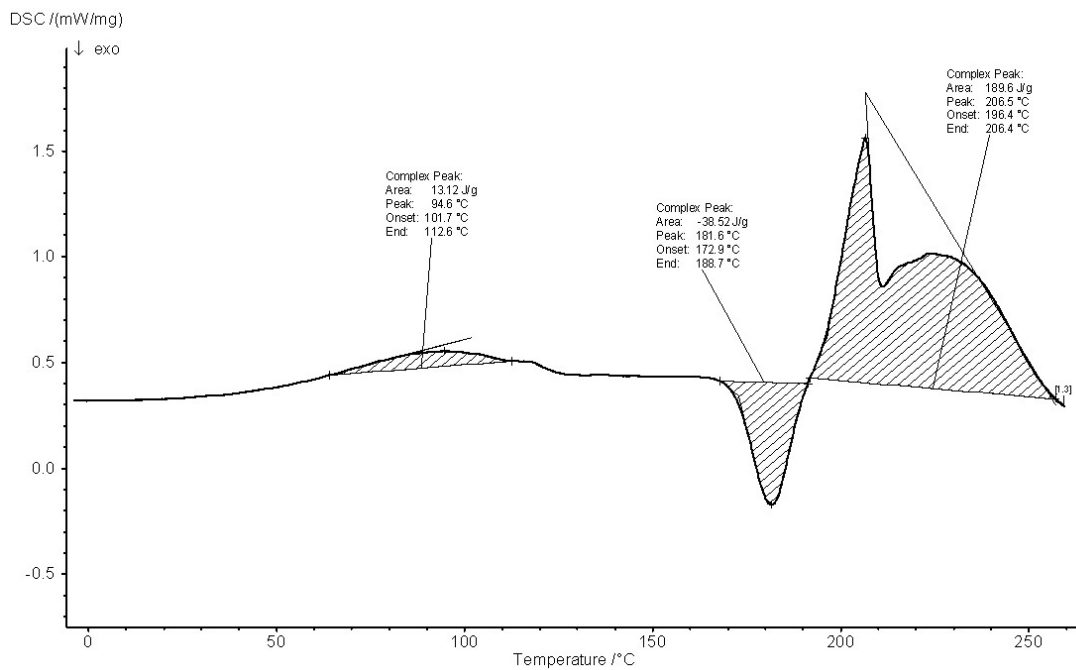
**Obr. 26: Termogram vzorku o koncentraci 15 % sušeného při výkonu pumpy 16 %**



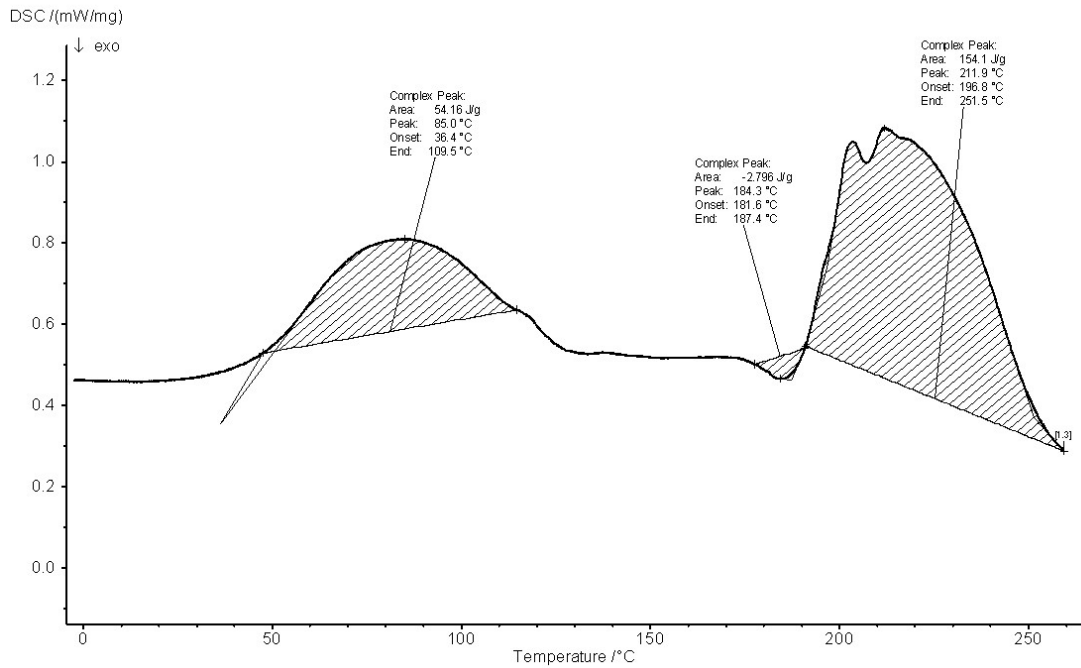
**Obr. 27: Termogram vzorku o koncentraci 20 % sušeného při výkonu pumpy 4 %**



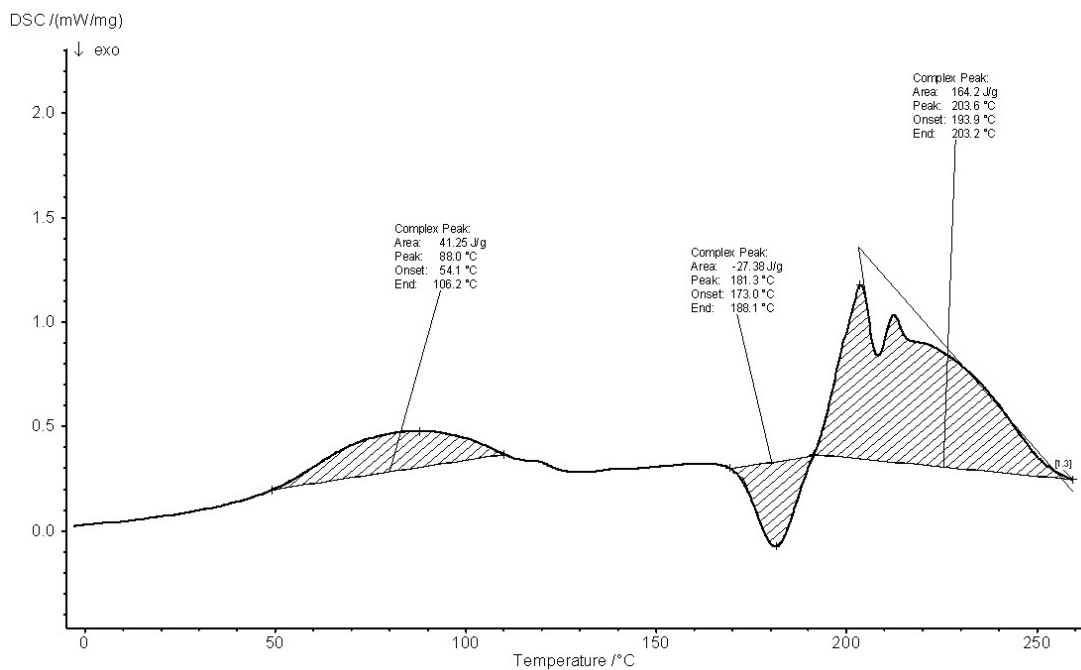
**Obr. 28: Termogram vzorku o koncentraci 20 % sušeného při výkonu pumpy 7 %**



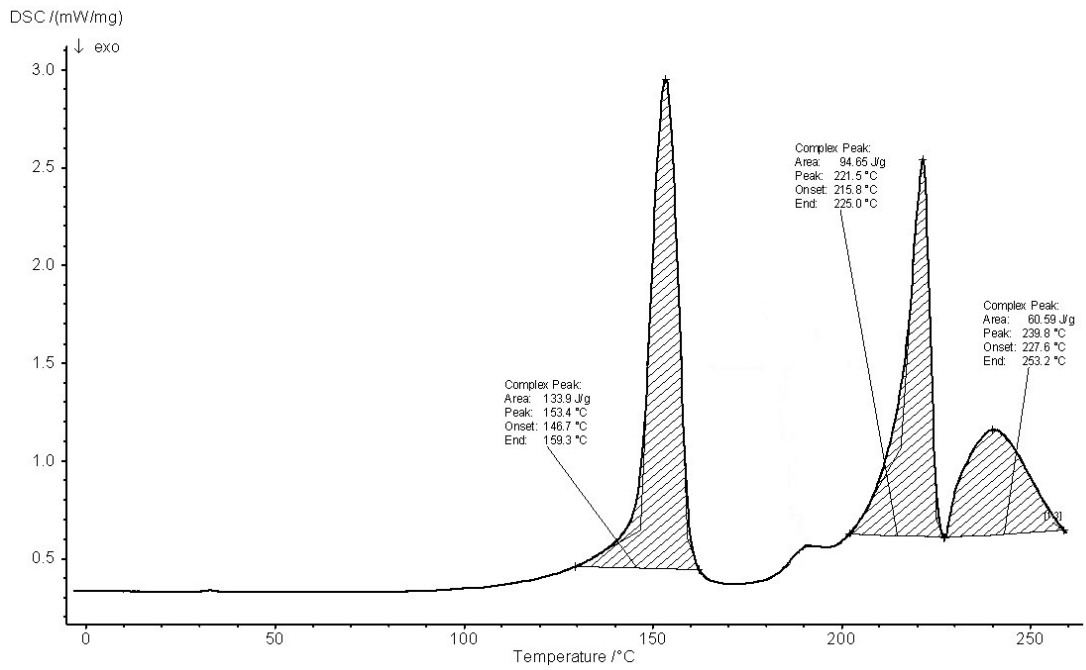
**Obr. 29: Termogram vzorku o koncentraci 20 % sušeného při výkonu pumpy 10 %**



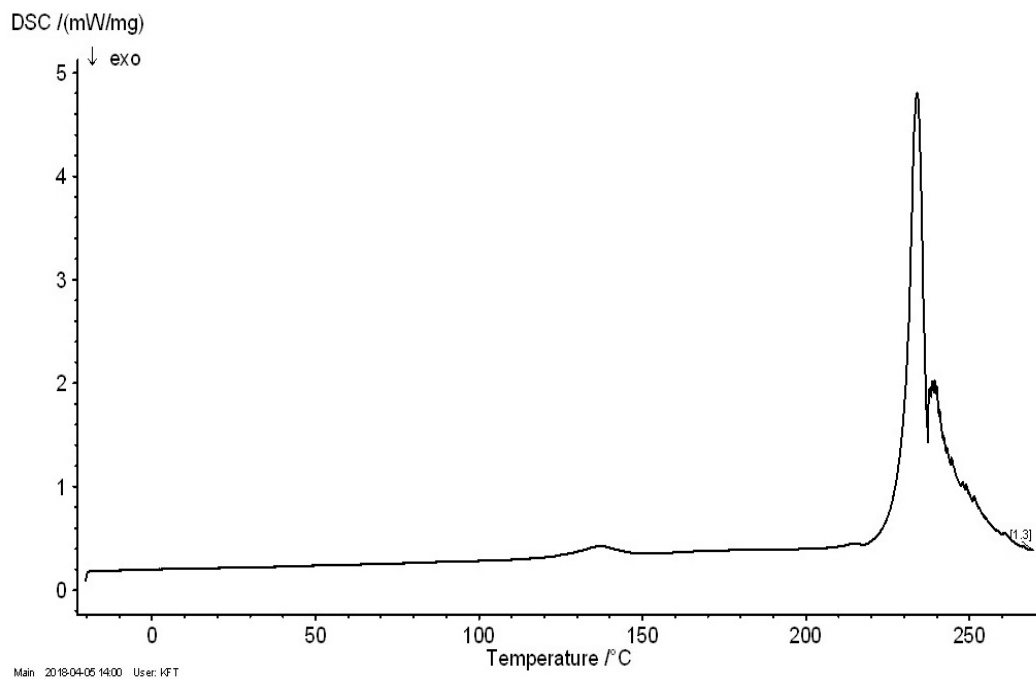
**Obr. 30: Termogram vzorku o koncentraci 20 % sušeného při výkonu pumpy 13 %**



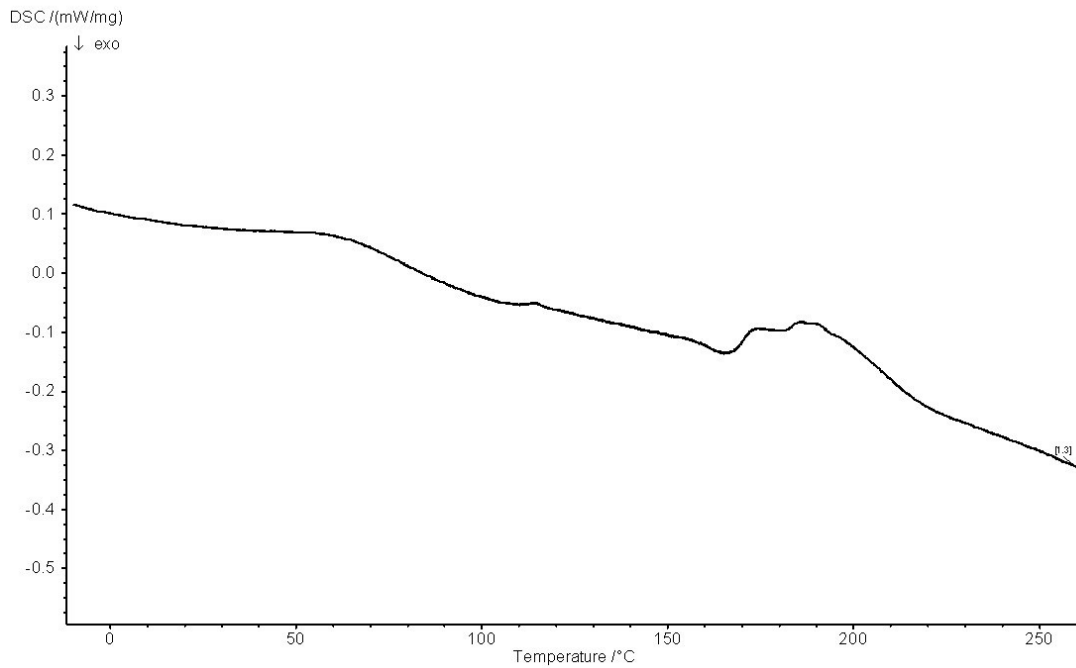
**Obr. 31: Termogram vzorku o koncentraci 20 % sušeného při výkonu pumpy 16 %**



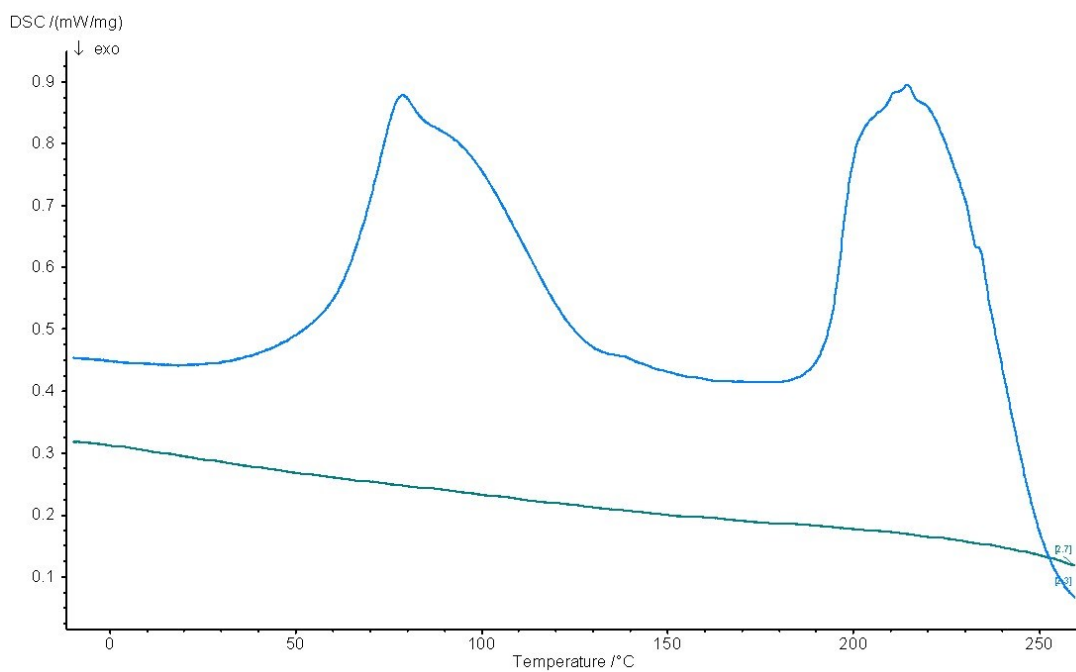
**Obr. 32: Termogram D-laktosy monohydrátu**



**Obr. 33: Termogram  $\beta$ -laktosy**



**Obr. 34: Pomalý ohřev vzorku o koncentraci 15 % a výkonu pumpy 10 %**



**Obr. 35: Druhý ohřev vzorku o koncentraci 15 % a výkonu pumpy 10 %**

## 8 ZÁVĚR

Částice laktosy byly připraveny sprejovým sušením při výkonu peristaltické pumpy 4-16 %. Cílem práce bylo zhodnotit vliv přísunu suroviny na vlastnosti takto připravené sprejově sušené laktosy. Velikost a tvar částic byl hodnocen optickou mikroskopií a tepelné vlastnosti pomocí DSC.

Většina částic sprejově sušené laktosy se vyskytovala ve velikostní třídě 2,5 – 5  $\mu\text{m}$ . Částice větší než 20  $\mu\text{m}$  se ve vzorcích objevovaly minimálně nebo vůbec. S rostoucím výkonem pumpy byl pozorován mírný nárůst velikosti částic a také se mírně zvyšoval počet částic ve vyšších velikostních třídách u obou koncentrací výchozího roztoku. Na rozdíl od výchozí suroviny (monohydrátu D-laktosy) měly všechny částice sprejově sušené laktosy pravidelný kulovitý tvar.

Termogramy vzorků o 15% koncentraci vykazovaly dva píky odpovídající nejspíše dehydrataci a tání  $\alpha$ -laktosy. Rychlost přísunu suroviny neměla zásadní vliv na maxima píků dehydratace, ale s rostoucí rychlostí pumpy došlo k mírnému zvýšení ploch píků. U koncentrace 20 % byly naměřeny vyšší hodnoty maxim píků. Termogramy vzorků o 20% koncentraci obsahovaly navíc exotermní pík znázorňující krystalizaci. Nebyl zjištěn vliv rychlosti pumpy na maxima ani plochy exotermních píků. Endotermní pík značící tání  $\alpha$ -laktosy byl zjištěn v rozmezí teplot 203,1 – 214,3  $^{\circ}\text{C}$ . V případě 15% roztoku došlo s rostoucí rychlostí pumpy k poklesu hodnot ploch píků. Skelný přechod nebyl zaznamenán u žádného ze vzorků. Termogram monohydrátu laktosy vykazuje 3 píky. První odpovídá dehydrataci při teplotě 153,4  $^{\circ}\text{C}$ . Další pík při teplotě 221,5  $^{\circ}\text{C}$  odpovídá tání  $\alpha$ -laktosy a poslední pík při teplotě 239,8  $^{\circ}\text{C}$  znázorňuje tání  $\beta$ -laktosy.

## 9 LITERATURA

1. HAQUE, M. E., Y. P. TIMILSENA a B. ADHIKARI. Book Chapter Spray Drying, *Drying Technologies for Foods: Fundamentals & Applications*, 2015, 79-106, ISBN: 9789383305841
2. KOMÁREK, P. a M. RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika. 3., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-423-7
3. CAL, K. a K. SOLLOHUB. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, Vol. 99, Issue 2, 575-586, ISSN: 0022-3549
4. PATEL, R.P., M.P. PATEL a A.M. SUTHAR. Spray drying technology: an overview *Ind. J. Sci. Technol.*, 2009, Vol. 2, No. 10, 44-47.
5. Spray drying process development and contract manufacturing, GEA Process Engineering A/S. Denmark, firemní literatura, [online] [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: [http://www.gea.com/en/binaries/pharmaceutical-GMP-spray-drying-facility-brochure-EN\\_tcm11-24405.pdf](http://www.gea.com/en/binaries/pharmaceutical-GMP-spray-drying-facility-brochure-EN_tcm11-24405.pdf)
6. AUNDHIA, C.J, J A. RAVAL, M.M. PATEL, N.V SHAH, S.P. CHAUHAN, G.U. SAILOR, A.R. JAVIA a R.A. MAHASHWAR. Spray Drying in the Pharmaceutical Industry – A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2011, 2(1), 125-138.
7. SHABDE, V. S. a K. A. HOO, Optimum controller design for a spray drying process, *Control Engineering Practice*, 2008, Vol. 16, Issue 5, 541–552, ISSN: 0967-0661
8. Diagram sprejového sušení, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <http://www.healthharvestfood.com/spray-dry>
9. BETE Spray Dry Manual, 2005 BETE Fog Nozzle, Inc., firemní literatura, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: [www.bete.com/PDFs/BETE\\_SprayDryManual.pdf](http://www.bete.com/PDFs/BETE_SprayDryManual.pdf)
10. PIŠECKÝ, J. *Handbook of milk powder manufacture*. 2. edition, 1. oplag. Soeborg: Rosendahls Bogtrykkeri. ISBN 8787036746.
11. Sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290, firemní literatura, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <http://sisc.com.vn/en/detail.php?module=product&iCat=1477&iData=529&#page=page-3>
12. MUJUMDAR, A. S. *Handbook of industrial drying*. Fourth edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2015. ISBN 9781466596658.

13. ANANDHARAMAKRISHNAN, C., C. D. RIELLY a A. G. F. STAPLEY. Effects of Process Variables on the Denaturation of Whey Proteins during Spray Drying. *Drying Technology*. 2007, 25(5), 799-807. DOI: 10.1080/07373930701370175. ISSN 0737-3937.
14. ANANDHARAMAKRISHNAN, C., C.D. RIELLY a A.G.F. STAPLEY. Loss of solubility of  $\alpha$ -lactalbumin and  $\beta$ -lactoglobulin during the spray drying of whey proteins. *LWT - Food Science and Technology*. 2008, 41(2), 270-277. DOI: 10.1016/j.lwt.2007.03.004. ISSN 00236438.
15. CHIOU, D. a T. A. G. LANGRISH. Crystallization of Amorphous Components in Spray-Dried Powders. *Drying Technology*. 2007, 25(9), 1427-1435. DOI: 10.1080/07373930701536718. ISSN 0737-3937.
16. CHIOU, D., T. A. G. LANGRISH a R. BRAHAM. Partial Crystallization Behavior during Spray Drying: Simulations and Experiments. *Drying Technology*. 2007, 26(1), 27-38. DOI: 10.1080/07373930701781181. ISSN 0737-3937.
17. YOUSEFI, S., Z. EMAM-DJOMEH a S. M. MOUSAVI. Effect of carrier type and spray drying on the physicochemical properties of powdered and reconstituted pomegranate juice (*Punica Granatum L.*). *Journal of Food Science and Technology*. 2011, 48(6), 677-684. DOI: 10.1007/s13197-010-0195-x. ISSN 0022-1155.
18. GOULA, A. M., K. G. ADAMOPOULOS. Spray drying of tomato pulp in dehumidified air: II. The effect on powder properties. *Journal of Food Engineering*. 2005, 66(1), 35-42. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2004.02.031. ISSN 02608774.
19. BROADHEAD, J., S.K. EDMOND ROUAN a C.T. RHODES. The spray drying of pharmaceuticals. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2008, 18(11-12), 1169-1206. DOI: 10.3109/03639049209046327. ISSN 0363-9045.
20. GOHEL, M. C. a P. D JOGANI. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci* [online]. 2005, 8(1), 76-93. [cit. 2018-04-09] Dostupné z: [https://sites.ualberta.ca/~csp/JPPS8\(1\)/P.Jogani/excipients.htm](https://sites.ualberta.ca/~csp/JPPS8(1)/P.Jogani/excipients.htm)
21. GUNSEL, W. C. a L. LACHMAN. Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared from Conventionally-Processed and Spray-Dried Lactose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1963, 52(2), 178-182. DOI: 10.1002/jps.2600520219. ISSN 00223549.
22. JAIN, M. S., G. B. LOHARE, M. M. BARI, R. B. CHAVAN, S. D. BARHATE a Ch. B. SHAH. Spray Drying in Pharmaceutical Industry: A

- Review. Research J. Pharma. Dosage Forms and Tech. 2012, 4(2), 74-79. ISSN 0975-234X.
23. SOLLOHUB, K. a K. CAL. Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 99(2), 587-597. DOI: 10.1002/jps.21963. ISSN 00223549.
  24. KOESTER, L. Influence of  $\beta$ -cyclodextrin complexation on carbamazepine release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003, 55(1), 85-91. DOI: 10.1016/S0939-6411(02)00127-3. ISSN 09396411.
  25. AMBIKE, A. A., K. R. MAHADIK a A. PARADKAR. Stability study of amorphous valdecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004, 282 (1-2), 151-162. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.009. ISSN 03785173.
  26. PARADKAR, A., A. A. AMBIKE, B. K. JADHAV a K.R. MAHADIK. Characterization of curcumin–PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004, 271(1-2), 281-286. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.11.014. ISSN 03785173.
  27. BOWEY, K. a R. J. NEUFELD. Systemic and Mucosal Delivery of Drugs within Polymeric Microparticles Produced by Spray Drying. *BioDrugs*. 2010, 24(6), 359-377. DOI: 10.2165/11539070-000000000-00000. ISSN 1173-8804. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/11539070-000000000-00000>
  28. BORA, D., P. BORUDE a K. BHISE. Taste Masking by Spray-Drying Technique. *APS PharmSciTech*. 2008, 9(4), 1159-1164. DOI: 10.1208/s12249-008-9154-5. ISSN 1530-9932..
  29. SOLLOHUB, K. Taste masking of roxithromycin by spray drying technique. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. [online].2011, 68(4), 601-604. [cit. 2018-03-29]. Dostupné z: [http://ptf.content-manager.pl/pub/File/Acta\\_Poloniae/2011/4/601.pdf](http://ptf.content-manager.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2011/4/601.pdf)
  30. ERATTE, D., B. WANG, K. DOWLING, C. J. BARROW a B. P. ADHIKARI. Complex coacervation with whey protein isolate and gum arabic for the microencapsulation of omega-3 rich tuna oil. *Food Funct*. 2014, 5(11), 2743-2750. DOI: 10.1039/C4FO00296B. ISSN 2042-6496.
  31. JOHNSON, K. A. Preparation of peptide and protein powders for inhalation. 1997, 26(1), 3-15. DOI: 10.1016/S0169-409X(97)00506-1. ISSN 0169409X.
  32. LEE, Y., J. X. WU, M. YANG, P. M. YOUNG, F. VAN DEN BERG aj. RANTANEN. Particle size dependence of polymorphism in spray-dried

- mannitol. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, 44(1-2), 41-48. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.06.002. ISSN 09280987.
33. FORRESTER, R.B. a T.D. BOARDMAN. Inhalation pharmaceuticals (1986) US Patent 4590 206.
  34. DURRANI, M., W. FITCH, K. FOK, R. RADHAKRISHNAN a P.S. USTER. (1991) Direct spray-dried drug/ lipid powder composition. International patent application WO 91/16 882
  35. NAINI, V., P.R. BYRON a E.M. PHILLIPS. (1995). Physical characterization of spray dried sugars suitable as carriers in inhalation systems. *Pharmaceutical Research* 12(9):S181, Abstract No. PT6180
  36. PATTON, J.S., L.C. FOSTER a R.M. PLATZ, Methods and composition for pulmonary delivery of insulin. International patent application WO 95/24 183.
  37. WU, L., X. MIAO, Z. SHAN, et al. Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, 9(6), 336-341. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.07.006. ISSN 18180876.
  38. SCHAAFSMA, G.. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *International Dairy Journal*. 2008, 18(5), 458-465. DOI: 10.1016/j.idairyj.2007.11.013. ISSN 09586946.
  39. Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Lactosum Anhydricum, 3012-3014, Lactosum Monohydricum, 3014-3015
  40. ROWE, R.C., P.J. SHESKEY a S.C. OWEN. Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. 6th ed. Chicago: APhA/Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 9781582121352.
  41. JIAN-HWA G.: Lactose in Pharmaceutical Applications, Drug Development & Delivery, 2004 [online]. [cit. 2018-04-05] Dostupné z: <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/Lactose-in-Pharmaceutical-Applications-466.aspx>
  42. LIEBERMAN, H.A., L. LACHMAN a J.B. SCHWARTZ. Pharmaceutical dosage forms--tablets. 2nd ed., rev. and expanded. New York: Dekker, 1990. ISBN 082478300X.
  43. Struktura  $\beta$ -laktosy, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <http://bio-gallery.blogspot.cz/2013/02/lactose-structure.html>
  44. MUŽÍKOVÁ, J., M. NEPRAŠOVÁ a H. FASCHINGBAUER. Aglomerovaný monohydrát  $\alpha$ -laktosy a bezvodá  $\beta$ -laktosa v přímém lisování tablet. *Chem.*

- Listy. [online] 2012, (106), 36-40. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012\\_01\\_36-40.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012_01_36-40.pdf)
45. Anhydrous lactose. DFE pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/anhydrous-lactose.aspx>
  46. Pharmaceutical grade lactose. DFE pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose.aspx>
  47. EXCIPIENT FORMULATION/ ANHYDROUS LACTOSE. Kerry, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.sheffieldbioscience.com/Content.aspx?id=948>
  48. DuraLac® H. Meggle excipients & technology, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/11-duralac.html>
  49. Sieved lactose. DFE pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/sieved-lactose.aspx>
  50. Sieved lactose. DFE pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/milled-lactose.aspx>
  51. Products. Meggle excipients & technology, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/productConfigurator.html>
  52. EXCIPIENT FORMULATION/ CRYSTALLINE MONOHYDRATE LACTOSE. Kerry, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.sheffieldbioscience.com/Content.aspx?id=946>
  53. Lactose excipients. Armor Pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.armor-pharma.com/our-offer/>
  54. The custom-made solutions in inhalation. DFE Pharma, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/inhalation-lactose.aspx>
  55. EXCIPIENT FORMULATION/ DRY POWDER INHALATION. Kerry, firemní literatura, [online]. [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <http://www.sheffieldbioscience.com/inhalation-lactose/>

56. BOLHUIS, Gerard, Klaas KUSSENDRAGER a John LANGRIDGE. New Developments in Spray-Dried Lactose. *Pharmaceutical Technology*. [online] 2004, 26-31. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: [http://files.pharmtech.com/alfresco\\_images/pharma/2014/08/22/56316a64-078d-421d-88ab-9cb6f2353f81/article-98160.pdf](http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/56316a64-078d-421d-88ab-9cb6f2353f81/article-98160.pdf)
57. RASSU G., A.C. EISSENS, G.K. BOLHUIS. Tableting properties of an improved spray-dried lactose. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2006, 16(6), 455-459. DOI: 10.1016/S1773-2247(06)50087-5. ISSN 17732247.
58. SHI, X. a Q. ZHONG. Crystallinity and quality of spray-dried lactose powder improved by soluble soybean polysaccharide. *LWT - Food Science and Technology*. 2015, 62(1), 89-96. DOI: 10.1016/j.lwt.2015.01.024. ISSN 00236438.
59. Spray-dried lactose. DFE Pharma, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <https://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/spray-dried-lactose.aspx>
60. Product Information: FlowLac® 90. Meggle excipients & technology, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/9-flowlac90.html>
61. Product Information: FlowLac® 100. Meggle excipients & technology, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/10-flowlac100.html>
62. EXCIPIENT FORMULATION: spray dried monohydrate lactose. Kerry, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <http://www.sheffieldbioscience.com/Content.aspx?id=947>
63. EXCIPRESS™SD2 – spray dried lactose. Armor Pharma, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <http://www.armor-pharma.com/our-offer/excipress/excipress-sd2-2/>
64. MUŽÍKOVÁ, J. a K. HOLUBOVÁ. Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. [online] *Chem. Listy*. 2013, 107, 66-70. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2013\\_01\\_66-70.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2013_01_66-70.pdf)
65. MUŽÍKOVÁ, J. a P. ŠINÁGLOVÁ. A study of a new co-processed dry binder based on spray-dried lactose and microcrystalline cellulose. *Čes. slov. Farm.* [online]. 2013, 62, 127–131. [cit. 2018-04-07]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/pdf?id=41242>

66. BOLHUIS, G.K. a N.A. ARMSTRONG. Excipients for Direct Compaction— an Update. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2008, 11(1), 111-124. DOI: 10.1080/10837450500464255. ISSN 1083-7450.
67. ROJAS, J., I. BUCKNER a V. KUMAR. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012, 38(10), 1159-1170. DOI: 10.3109/03639045.2011.645833. ISSN 0363-9045.
68. EMDEX®. JRS Pharma, firemní materiál, [online]. [cit. 2018-04-09]. Dostupné z: [http://www.jrspharma.com/pharma\\_en/products-services/excipients/binders/emdex.php](http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/emdex.php)
69. Avicel® HFE-102. Prospector, firemní materiál [online]. [cit. 2018-04-10]. Dostupné z: <https://www.ulprospector.com/en/na/Food/Detail/2981/331900/Avicel-HFE-102>
70. BASEDOW, A.M., G.A. MÖSCHL a P.C. SCHMIDT. Sorbitol Instant an Excipient with Unique Tableting Properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2008, 12(11-13), 2061-2089. DOI: 10.3109/03639048609042624. ISSN 0363-9045.
71. Advantose® 100. SPI Pharma, firemní literatura [online]. [cit. 2018-04-11]. Dostupné z: <https://www.spipharma.com/en/products/functional-excipients/advantose-100/>
72. ÇELIK, Metin. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2011. ISBN 9781420089189
73. ŠIMEK, Michal, Veronika GRÜNVALDOVÁ a Bohumil KRATOCHVÍL. Současné metody velikosti částic farmaceutických látek a jejich omezení. *Chem. Listy*. [online] 2014, 108, 50-55. [cit. 2018-04-16] Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014\\_01\\_50-55.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014_01_50-55.pdf)
74. Olympus Soft Imaging System GmbH: Step by Step analysis, manuál k programu analysis FIVE, Münster, Německo, [online], [cit. 2018-04-16] Dostupné z: [http://www.riteh.uniri.hr/zav\\_katd\\_sluz/zvd\\_kons\\_stroj/katedre/konstruiranje/kolegiji/BLab/BLab\\_info\\_files/BLab\\_materijali/mikroskop/Step%20by%20Step%20analysis\\_en.pdf](http://www.riteh.uniri.hr/zav_katd_sluz/zvd_kons_stroj/katedre/konstruiranje/kolegiji/BLab/BLab_info_files/BLab_materijali/mikroskop/Step%20by%20Step%20analysis_en.pdf)
75. Porovnání pozorovatelných objektů různými typy mikroskopů, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <https://www.sciencelearn.org.nz/resources/495-magnification-and-resolution>

76. STOREY, R.A. a I. YMEN. Solid state characterization of pharmaceuticals. Chichester, U.K.: John Wiley, 2011. ISBN: 978-1-405-13494-1
77. FLORENCE, A. T. a Jürgen. SIEPMANN. Modern pharmaceuticals. 5th ed. New York: Informa Healthcare, c2009. Drugs and the pharmaceutical sciences, v. 188-189. ISBN 1-4200-6564-5.
78. CHVÁTALOVÁ, L. Elektronové mikroskopy. Fakulta chemická, VUT Brno [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: [http://www.fch.vut.cz/~zmeskal/obring/presentace\\_2003/20\\_elektronove\\_mikroskopy.pdf](http://www.fch.vut.cz/~zmeskal/obring/presentace_2003/20_elektronove_mikroskopy.pdf)
79. Schéma optického mikroskopu, transmisního elektronového mikroskopu a skenovacího elektronového mikroskopu, [online] [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <https://www.americanlaboratory.com/914-Application-Notes/167499-Microscopy-for-Materials-Characterization-Illuminating-Structures-With-Light-and-Electrons/>
80. KARLÍK, M.. Transmisní elektronová mikroskopie: pohled do nitra materiálů [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: [https://nanoed.tul.cz/pluginfile.php/603/mod\\_resource/content/1/TEM\\_05\\_Karlik.pdf](https://nanoed.tul.cz/pluginfile.php/603/mod_resource/content/1/TEM_05_Karlik.pdf)
81. SINKO, P.J. a Y. SINGH, ed. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, c2011. ISBN 978-1-6091-3402-0
82. SEILEROVÁ, Lenka, Hana BRUSOVÁ, Bohumil KRATOCHVÍL a Lukáš KREJČÍK. Využití metod termické analýzy ve výzkumu a vývoji léčiv. Chem. Listy. [online] 2012, (106), 890-895. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: [http://www.w.chemicke-listy.cz/docs/full/2012\\_10\\_890-895.pdf](http://www.w.chemicke-listy.cz/docs/full/2012_10_890-895.pdf)
83. KLOUŽKOVÁ, A., P. ZEMENOVÁ, J. KLOUŽEK, W. PABST, Termická analýza, studijní materiály VŠCHT Praha 2012. [online] [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: <http://tresen.vscht.cz/sil/sites/default/files/Termick%C3%A1%20anal%C3%BDza.pdf>
84. ŠTARHA, P., Z. TRÁVNÍČEK. Termická analýza, studijní materiály Univerzita Palackého v Olomouci 2011. [online] [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: [http://agch.upol.cz/userfiles/file/pdf/Termicka\\_analyza.pdf](http://agch.upol.cz/userfiles/file/pdf/Termicka_analyza.pdf)
85. PODCZECK, F. a J.M. NEWTON. The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets. International Journal of Pharmaceutics. 1995, 124(2), 253-259. DOI: 10.1016/0378-5173(95)00096-2. ISSN 03785173.

86. NOVOTNÁ, T.: Vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Hradec Králové.