

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta V Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



DIPLOMOVÁ PRÁCA

Vplyv teploty a koncentrácie roztoku na vlastnosti
sprejovo pripravenej laktózy s využitím trysky
o priemere 2 mm

*Effect of temperature and solution concentration on the properties of
spray-prepared lactose using the nozzle with diameter of 2 mm*

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som čerpala pre spracovanie sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

Hradec Králové, 2020

Nikola Pavelková

Pod'akovanie

Rada by som touto cestou vyjadřila pod'akovanie PharmDr. Petře Svačinovej, Ph.D. za jej cenné rady a trpezlivosť pri vedení mojej diplomovej práci. Ďalej by som sa rada pod'akovala pani laborantke Lenke Svobodovej za pomoc pri získavaní údajov pre praktickú časť práce.

OBSAH

1	ABSTRAKT	6
2	ABSTRACT.....	7
3	ZADANIE A CIELE	9
4	ÚVOD.....	10
5	TEORETICKÁ ČASŤ	11
5.1	Laktóza.....	11
5.2	Sprejové sušenie.....	13
5.2.1	História sprejového sušenia.....	14
5.3	Druhy rozpúšťadla pre sprejové sušenie	15
5.4	Princíp fungovania sprejového sušenia.....	18
5.4.1	Druhy trysiek.....	18
5.4.1.1	Hydraulické trysky	18
5.4.1.2	Rotačný atomizér.....	19
5.4.1.3	Pneumatické trysky	20
5.5	Faktory ovplyvňujúce výkon trysiek a efektivitu procesu	22
5.5.1	Viskozita.....	22
5.5.2	Teplota.....	22
5.5.3	Povrchové napätie	22
5.5.4	Rýchlosť prívodu.....	23
5.5.5	Veľkosť kvapiek.....	23
5.5.6	Druh a prietok sušiaceho a rozprašovacieho plynu	23
5.5.7	Uhol rozstrieknutia	24
5.5.8	Špecifická hustota.....	25
5.5.9	Materiály používané k výrobe trysiek	25
5.5.10	Opotrebovanie materiálu	25

5.6 Amorfny a kryštalický stav	26
5.6.1 Amorfná látka	26
5.6.2 Kryštalická látka	26
5.6.3 Význam amorfnej a kryštalickej hmoty	27
5.7 Tepelné charakteristiky materiálu	29
5.7.1 Kalorimetria.....	29
5.7.2 Diferenciálna skenovacia kalorimetria (DSC).....	30
5.7.2.1 Sklený prechod	31
5.7.2.2 Využitie metódy DSC.....	33
6 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	35
6.1 Použité prístroje	35
6.2 Použité suroviny.....	35
6.3 Metódy prípravy	35
6.3.1 Sprejové sušenie	35
6.3.2 Mikroskopia.....	36
6.3.3 Meranie vlhkosti.....	37
6.3.4 Diferenciálna skenovacia kalorimetria	37
7 DISKUSIA A VÝSLEDKY	38
7.1 Vysvetlivky k tabuľkám a obrázkom	39
7.2 Vplyv koncentrácie roztoku a teploty sušenia s využitím 2 mm trysky na veľkosť a tvar častíc.....	40
7.3 Stanovenie vlhkosti	68
7.4 Hodnotenie tepelných charakteristík pomocou DSC	69
8 ZÁVER	81
9 ZDROJE.....	82

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia

Školiteľ: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Poslucháč: Nikola Pavelková

Názov diplomovej práce: Vplyv teploty a koncentrácie roztoku na vlastnosti sprejovo pripravenej laktózy s využitím trysky o priemere 2 mm

Sprejové sušenie je metóda využívaná v rôznych priemyslových odvetviach. Princípom je premena látky v kvapalnom stave na pevné suché častice. Sprejovým sušením sa tak dá získať vhodný produkt s požadovanými vlastnosťami, ktorý závisí od rôznych parametroch nastavenia procesu. Cieľom práce bolo zistenie ako vplýva teplota a koncentrácia roztoku na vlastnosti sprejovo pripravenej laktózy s využitím trysky o priemere 2 mm. Na vyhodnotenie boli pripravené roztoky laktózy o koncentráciách 15 % a 20 % sušenej pri vstupných teplotách 150 – 210 °C. Tvar a veľkosť získaných častíc bol skúmaný pomocou metódy optickej mikroskopie. Tepelné vlastnosti sa hodnotili s využitím diferenciálnej skenovacej kalorimetrie.

Väčšina častíc sprejovo sušenej laktózy sa vyskytovala vo veľkostnej triede 2,5 - 5 μm a 5 – 7,5 μm pri 15 % koncentráciách. Pri koncentráciách 20 % roztoku to bolo medzi 2,5 – 5 μm a pri oboch koncentráciách boli minimálne počty častíc menších než 2,5 μm a väčších než 15 μm. Po porovnaní veľkosti častíc medzi koncentraciami roztokov pri jednotlivých teplotách, boli vo väčšine prípadov získané väčšie priemerné veľkosti pre 15 % roztok. Počas sprejového sušenia nemala vstupná teplota významný vplyv na veľkosť častíc. Všetky častice boli sférické s hladkým povrchom. Z teplotných charakteristík vyplynulo, že po prvom mesiaci hodnotenia obsahovali častice amorfnú zložku, ktorá sa prejavila na termogramoch skleným prechodom. Po šiestom mesiaci nebol zaznamenaný sklený prechod a behom skladovania, tak došlo ku kryštalizácii amorfného podielu. Teplota topenia pripravených vzoriek sa po šiestich mesiacoch pohybovala v rozmedzí 215,7 – 219,7 °C, čo odpovedá topeniu alfa-laktózy.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Nikola Pavelková

Title of Thesis: Effect of temperature and solution concentration
on the properties of spray-prepared lactose using
the nozzle with diameter of 2 mm

Spray drying is a method used in various industry fields. The principle is the conversion of a substance in the liquid state into solid dry particles. By spray drying it is possible to obtain a suitable product with the desired properties, which depends on the various process parameters. The aim of the work is to determine the influence of temperature and concentration of the solution on the properties of spray-prepared lactose using a nozzle with a diameter of 2 mm. Solutions of 15 % and 20 % lactose were prepared and dried at inlet temperatures of 150 - 210 °C. The shape and size of obtained particles were examined by optical microscopy. Thermal properties were evaluated using differential scanning calorimetry.

At 15 % concentration, most of the spray-dried lactose particles occurred in the size range 2,5 - 5 µm and 5 – 7,5 µm . At a concentration of 20 % it was between 2,5 - 5 µm. For both concentrations the minimum numbers of particles were smaller than 2,5 µm and larger than 15 µm. Comparing the particle sizes between the concentrations at individual temperatures, in most cases, larger average sizes were obtained for the 15 % solution. During spray drying, the inlet temperature had no significant effect on the particle size. All particles were spherical with a smooth surface. The thermal characteristics showed that after the first month of evaluation, the particles contained an amorphous component, which was reflected on the thermograms by a glass transition. No glass transition was observed after the sixth month, as crystallization of the amorphous portion occurred during storage. The melting point of prepared samples

ranged from 215,7 to 219,7 °C after six months, which corresponds to the melting point of alpha-lactose.

3 ZADANIE A CIELE

Cieľom diplomovej práce je hodnotenie vplyvu teploty sušenia a koncentrácie roztoku laktózy na vlastnosti častíc, pripravených sprejovým sušením s využitím trysky o priemere 2 mm. Hodnotiť sa bude predovšetkým veľkosť i tvar častíc a tepelné charakteristiky, získané na základe merania diferenciálnou skenovacou kalorimetriou.

Teoretická časť bude venovaná predovšetkým sprejovému sušeniu a rôznym typom trysiek, používaných pre sprejové sušenie a ďalej charakterizácií, významu i hodnoteniu amorfnej a kryštalickej zložky v materiáloch.

V experimentálnej časti budú pripravené častice laktózy sprejovým sušením a budú hodnotené ich vlastnosti v závislosti na koncentrácii roztoku a teploty sušenia. Veľkosť a tvar budú skúmané pomocou optickej mikroskopie a tepelné charakteristiky pomocou diferenciálnej skenovacej kalorimetrie.

4 ÚVOD

Sprejové sušenie je rýchla technologická metóda, ktorá slúži na premenu látky z kvapalného stavu na pevné suché častice. Princípom sprejového sušenia je rozptýlenie roztoku do veľmi malých kvapiek atomizérom. Potom sa rozpúšťadlo rýchlo odparí v horúcom suchom médiu, ako je horúci vzduch a získa sa suchý pevný prášok alebo granulát. Sprejovým sušením sa tak získa vhodný produkt s požadovanými vlastnosťami ako je veľkosť častíc, tvar častíc, stabilita, vzhľad a tokové vlastnosti. Môže sa používať na stabilizáciu zložiek citlivých na teplo, ako sú enzýmy a probiotické baktérie, zvýšeniu rozpustnosti vo vode a biologickej dostupnosti. [1]

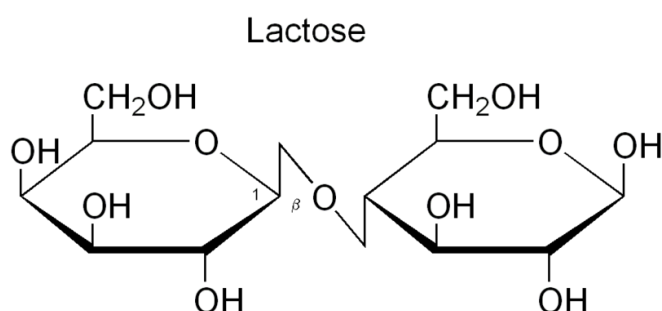
Táto technologická metóda, sprejové sušenie, je využívaná vo viacerých priemyslových odvetviach ako sú chemický, biotechnologický, farmaceutický alebo potravinársky priemysel. Používa sa pri výrobe širokej škály výrobkov vrátane potravín, farmaceutických výrobkov (pri úprave ich pomocných látok), kozmetiky, ílov a pigmentov. [2]

V tejto práci bol sprejovo sušený roztok laktózy. V dnešnej dobe laktóza patrí medzi hlavné pomocné látky vo farmaceutických prípravkoch. Zistené vlastnosti sprejovo sušenej laktózy umožňujú zvyšovať stabilitu liekov, ich účinnosť a pôsobiť ako nosič. Sprejovým sušením sa pripravujú napríklad častice vhodné pre inhalačné podanie. [3]

5 TEORETICKÁ ČASŤ

5.1 Laktóza

Mliečny cukor alebo laktóza je jedným z troch základných makro nutrientov mlieka. Ide o disacharid tvorený D-glukózou a D-galaktózou vzájomne spojených β -1-4 glykozidovou väzbou. Jeho empirický vzorec je $C_{12}H_{22}O_{11}$ a jeho molekulová hmotnosť je 342,3 g/mol. [4]



Obr.1 Schéma β - laktózy[5]

Laktózu poznáme v dvoch izomérnych formách : α -laktóza a β -laktóza (Obr.1). α -laktóza je stabilná aj ako monohydrát aj ako bezvodá a β -laktóza je stabilná iba ako bezvodá. Laktóza je biela kryštalická látka, sprejovo sušená je amorfná, ľahko, ale pomaly rozpustná vo vode. Prakticky nerozpustná v etanole 96 %, je bez zápachu a má nasladkú chuť. [6]

Laktóza je dostupná v rôznych formách líšiaca sa veľkosťou častíc, homogenitou zložiek a distribúciou veľkosti častíc. Je využiteľná ako plnivo pre prípravu granulátov, plnivo do toboliek a pre priame lisovanie slúži aj ako plnivo a spojivo. Priame lisovanie je výhodný spôsob prípravy tabliet, na ktoré potrebuje materiály so špecifickými vlastnosťami. Laktóza sprejovo sušená má vynikajúce vlastnosti, ako sú sypnosť, hygroskopickosť a kompatibilita. Proces sprejového sušenia umožní vytvoriť sférické agregáty s výbornou sypnosťou, ktoré obsahujú zmes kryštálov monohydrátu α -laktózy a amorfnej laktózy, čo zlepšuje lisovateľnosť. Boli uskutočnené štúdie s paracetamolom a pomocnými látkami, ktoré boli spoločne sprejovo sušené a vzniknuté prášky mali zlepšenú tabletovaciu schopnosť, čo viedlo

k tabletám s dobrou pevnosťou v ťahu a časom rozpadu. Laktóza sa môže použiť k výrobe lyofilizovaných tabliet (napríklad probiotiká), v ktorých sú baktérie pripravované lyofilizáciou, čo znamená proces odparenia vody zo zamrznutých produktov. Tento proces je časovo a finančne náročný. [4] [6] [7]

Význam laktózy je veľmi dôležitý, predovšetkým je tento disacharid zdrojom energie, mlieku dodáva svoju charakteristickú nasladkú chuť, prispieva k fyzikálno-chemickým vlastnostiam ako sú osmotický tlak, bod mrznutia, bod varu či hustota. Laktóza taktiež podporuje absorpciu vápnika a pomáha k nutričnej hodnote mlieka a mliečnych výrobkov. Navyše môže pôsobiť ako probiotikum podporujúce rast prospešných črevných baktérií a brániť tak súčasne rastu nežiaducej mikroflóry. Laktóza je jednoznačne najdôležitejšia zložka mlieka pri výrobe fermentovaných mliečnych výrobkov a syrov. V niektorých prípadoch môže mať aj negatívny význam, ktorým je vyvolanie laktózovej intolerancie u ľudí s nedostatkom črevnej laktázy. Čo je enzým, ktorý štiepi laktózu na jednoduché monosacharidy a tým pádom spôsobuje plynatosť, kŕče či hnačky. [8] [9]

5.2 Sprejové sušenie

Sušenie rozprašovaním predstavuje elegantný jednokrokový spôsob výroby látok s jej jedinečnými charakteristickými vlastnosťami častíc. Sprejové sušenie je metóda k získaniu suchej práškovitej látky z kvapaliny alebo z viskózne hmoty rýchlym vysušením pomocou horúceho plynu. Hmotou môže byť roztok, suspenzia alebo emulzia. Ide o metódu, kde sa premieňa stav kvapalný na stav pevný. Vysušený produkt môže byť vo forme práškov, granúl či aglomerátov, v závislosti na fyzikálnych a chemických vlastnostiach prvej látky, konštrukcii sušiarne a požadovaných vlastnostiach konečného prášku. Tento proces sušenia je výhodný pre veľmi tepelne citlivé materiály, ako sú potraviny či liečiva. Taktiež slúži k získaniu materiálov rovnomernej zrnitosti. Výsledná látka je zbavená takmer všetkej vlhkosti. Horúcim plynom je vo väčšine prípadov vzduch, pri horľavých materiáloch a látkach citlivých na oxidáciu sa používa dusík. [10] [11]

Hlavným cieľom sušenia týmto spôsobom vo farmaceutickej technológii je získať suché častice s požadovanými vlastnosťami. Na začiatku sprejového sušenia sa nastavujú procesné parametre, ktoré ovplyvňujú vlastnosti sušeného produktu. Rozprašovacie zariadenia, sušiacie komory, kontaktné systémy kvapiek vzduchu, zber sušeného produktu, pomocné zariadenia, priebeh procesu sušenia rozprašovaním a význam jednotlivých parametrov v procese sušenia, ako aj získaný produkt, sú všetko dôležité nasledovné kroky k správne postupu sušenia. Existujú tiež niektoré látky, ktoré nie sú stabilné pri zvýšenej teplote a majú tendenciu degradovať sa. Napríklad cukry s nízkou molekulovou hmotnosťou je ťažké spracovať sprejovým sušením. Podmienky, ktoré sa vyskytujú v komore rozprašovacej sušičky, často spôsobujú, že tieto druhy pomocných látok vytvárajú na stenách komory sklovité usadeniny. Výsledkom je nízky výťažok a strata produktu, čo môže byť problém najmä u drahých liekov. [12] [13]

Sprejové sušenie má široké uplatnenie v chemickom, potravinárskom, biochemickom a farmaceutickom priemysle. Napríklad sa bežne používa na spracovanie mlieka, vajec, keramiky, hnojív, niektorých chemikálií či liekov. [14]

5.2.1 História sprejového sušenia

Vývoj zariadenia a technika sprejového sušenia sa vyvíjal v období niekoľko desaťročí a to od 70. rokov devätnásteho storočia až do polovice 20. storočia. Tento spôsob patrí k najnovšiemu vývoju v oblasti tvorby častíc pomocou sušenia rozprašovaním. V poslednom desaťročí došlo k posunu od empirického úsilia k technickému prístupu, založenému na lepšom pochopení tvorby častíc v procese sušenia rozprašovaním. Pričom poznatky sa stále zlepšujú a zdokonaľujú. Teraz je možné navrhnuť mikročastice s nanoškálovými štruktúrami, kde ich funkčnosť významne prispela k stabilite a účinnosti časticovej dávkovej formy. [10]

Najväčší rozmach tejto technológie, v priebehu svojho vývoja, bolo obdobie počas druhej svetovej vojny, kde sa táto technika používala na zníženie hmotnosti a objemu potravín. Počas povojnového obdobia sa táto technika začala zameriavať na farmaceutický priemysel. Po rokoch výskumu a merania sa táto metóda stala výkonným a najviac používaným spôsobom sušenia. [2]



Obr.2 Sprejová sušiareň Mini Spray Dryer B-290 [15]

5.3 Druhy rozpúšťadla pre sprejové sušenie

Aby sa vytvorili homogénne a stabilné pevné disperzie, malo by byť rozpúšťadlo vybrané opatrne, pretože rozprašovacie zariadenia sú všeobecne triedené na základe ich odparovacej schopnosti pre konkrétne rozpúšťadlo. Všeobecne sa rozpúšťadlá s nižšou teplotou varu veľmi ľahko odparujú a vedú k vyššiemu výťažku. Rýchlosť rozpúšťania liečiva môže byť značne ovplyvnená koncentráciou liečiva v napájacom roztoku, výberom polyméru ako nosiča, výberom povrchovo aktívnej látky a pomerom polymér / povrchovo aktívna látka / liek. Roztok môže byť reaktívny systém a musí sa hodnotiť z hľadiska hladín nečistôt počas niekoľkých dní, kvôli nožnej chemickej reakcii lieku s rozpúšťadlami a prísadami. Výber rozpúšťadla sa má uskutočňovať na základe kritérií, ako sú: teplota varu, rozpustnosť liečiva či polyméru a toxicita rozpúšťadla. Fyzikálno-chemické vlastnosti prášku sušeného rozprašovaním sú ovplyvnené na základe výberu rozpúšťadla, viskozity privádzaného roztoku, koncentrácie tuhej látky v napájacom roztoku, rýchlosti privádzania a do istej miery povrchovým napätím v roztoku. [16]

Bežným rozpúšťadlom, ktoré sa využíva pri sprejovom sušení je voda. Voda je navyše dobrým rozpúšťadlom pre polárne molekuly vďaka svojej vysokej dielektrickej konštante. To znamená, že energia potrebná na oddelenie dvoch opačne nabitých telies je nepriamo úmerná dielektrickej konštante média.

Organické rozpúšťadlá predstavujú veľkú skupinu viac ako 200 chemických zlúčenín, schopných rozpúšťať vo vode nerozpustné materiály, ako sú tuky, oleje, vosky, živice, guma, asfalt, celulózoové vlákna a plastové materiály. Medzi organické rozpúšťadlá patria napríklad metanol, etanol, acetón, glycerín, chloroform alebo dimetylformamid. Použitím organického rozpúšťadla sa vytvárajú menšie častice v dôsledku nižšieho povrchového napätia. Konvenčné organické rozpúšťadlá získané z ropy sú toxické a majú zlý vplyv na zdravie, životné prostredie a bezpečnosť. Rozpúšťadlá, ktoré sa majú používať ako „zelené médiá“, musia preto mať biologickú odbúrateľnosť, nízku toxicitu, vysokú teplotu varu a mali by byť ľahko recyklovateľné. [17]

V prípade použitia organických rozpúšťadiel sa používa inert loop B-295 (inertná slučka) v kombinácii s inertným sušiacim plynom (napr. dusík a CO₂). Sušenie prebieha v uzavretom cykle. Inertná slučka je doplnok, ktorý pomáha pri

sprejovom sušení, bezpečne manipulovať s organickými rozpúšťadlami. Po predchladení v predhrievacom výmenníku sa rozpúšťadlo kondenzuje v chladiacom systéme a zhromaždí sa v uzavretej fľaši. Čistený prúd plynu sa predhrieva vo výmenníku predohrevu a prúdi späť do sušiarne. Ďalšou dôležitou časťou je čistenie samotných častí prístroja. Kondenzačná jednotka sa používa na regeneráciu rozpúšťadiel a na zabránenie znečisťovania životného prostredia. Po ukončení je dôležité všetky sklenené nádoby vypláchnuť dezinfekčným prípravkom – etanolom, vyčistiť všetky použité hadičky 70% izopropanolom a udržiavať ich pri teplote 110 °C po dobu 30 minút. [18][17]

Výsledky štúdií Donadel a kol. ukázali, že sušenie rozprašovaním sa využíva aj na prípravu jedinečných štruktúr jadra/obalu magnetických častíc oxidu železitého potiahnutých hydroxyapatitom na liečenie rakoviny kostí a na podporu tvorby kostí, v stomatológii pri dentálnom vyplnení na zlepšenie pevnosti v ťahu. Pričom využili ako rozpúšťadlo etanol a vodu. Ďalej sa používa na výrobu mikrokapsúl omega-3 mastných kyselín, in situ zosieťovaných chitosanových mikročastíc, mikrokapsúl s predĺženým uvoľňovaním a hydrogélom reagujúcich na pH. [19][20]

Mikroenkapsulácia rybieho oleja s pot'ahovaným materiálom bola navrhnutá ako stratégia na spomalenie autooxidácie lipidov, čím sa zlepšuje stabilita oleja, predlžuje sa jeho trvanlivosť a pomáha maskovaniu chuti. Sprejovým sušením sa môžu enkapsulovať rybí olej s hydroxypropylcelulózou. Sú sušené rôznymi rozpúšťadlami, a to voda, acetón, etanol, metanol. V organických rozpúšťadlách sa hydrofóbné molekuly rozpustia a sušia sa v režime uzavretej slučky pri nízkych teplotách pomocou dusíka ako sušiaceho média. Velasco a kol. zistili, že najvyššiu účinnosť vykazuje enkapsulácia rybieho oleja s acetónom a etanolom ako organickým rozpúšťadlom. Mikročastice s metanolom vykazujú najvyššiu stabilitu počas skladovania. [21]

V jednej z výskumných prác Al-obaidi et. al vyhodnotili dve rôzne kombinácie rozpúšťadiel pre technológiu sušenia s účinnou látkou griseofulvin. Zistili, že tuhá disperzia pripravená zo zmesi acetón/metanol vykazuje častice s menšou veľkosťou v porovnaní so zmesou rozpúšťadiel acetón/voda. Viskozita rozprašovacieho sušiaceho roztoku bola nižšia pre acetón-metanol ako pre acetón-voda. V štúdií Harjunen a kol. bol hodnotený účinok pomeru etanolu k vode v napájacom roztoku. Zistili, že laktóza

sušená z čistého etanolu bola 100% kryštalická, zatiaľ čo laktóza sušená z čistej vody bola 100% amorfná. [12][16]

Ďalším výskumom vedcov z lekárskej univerzity v Poľsku, bolo maskovanie chuti liečivej látky rupatadin sušenou s ethylcelulózou rozpustenou v etanole a vo vode. Pretože veľa liekov sa vyznačuje horkou chuťou, prekonanie tohto obmedzenia je veľkým cieľom pri navrhovaní farmaceutických formulácií. Rupatadin je antihistaminikum s protialergickým a protizápalovým účinkom, s výraznou horkou chuťou. Prvým výsledkom bolo neuspokojivé maskovanie chuti liečivej látky s ethylcelulózou rozpustenou v etanole a častice pod mikroskopom vykazovali zhlukované, nepravidelné útvary. Oproti tomu chuť liečivej látky vo vodnom roztoku bola maskovaná lepšie a častice boli guľovité, sférické a homogénne. [22]

5.4 Princíp fungovania sprejového sušenia

Sprejové sušenie pozostáva zo štyroch základných stupňov: rozprašovanie kvapaliny, zmiešanie kvapaliny so sušiacim plynom, odparenie kvapaliny a oddelenie vysušených častíc od plynu. Hlavným princípom metódy je, že vodné roztoky sa prepravujú do trysky, ktorá spôsobuje rozprašenie. Rozpúšťadlo je väčšinou voda, ale v prípade prípravy tuhej disperzie sa používajú hlavne organické rozpúšťadlá. Rozprašená zmes stráca vlhkosť v sušiacej komore horúcim vzduchom. Pomocou prúdenia vzduchu sa výsledný suchý produkt dostáva do zbernej nádoby.[23]

5.4.1 Druhy trysiek

Tryska je zariadenie ktoré slúži na rozprašenie zmesi do sušiacej komory. Tryska je často trubka s rôznou prierezovou plochou. Dá sa využiť k priamemu alebo upravenému prúdeniu tekutiny. Medzi základné druhy rozprašovacích zariadení patria: hydraulické (Obr. 3), pneumatické trysky a rotačný atomizér. Rôzne druhy trysiek umožňujú kontrolu veľkosti kvapiek a distribúciu veľkosti kvapiek. V tryske sa rýchlosť tekutiny zvyšuje na úkor tlakovej energie.[13]

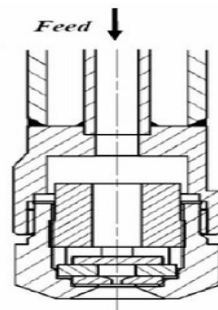
5.4.1.1 Hydraulické trysky

Tlakové rozprašovacie trysky sa vyznačujú schopnosťou vytvárať hrubé častice. Kvôli malému otvoru trysky a ľahkému upchávaniu musí byť napájacia tekutina prísne filtrovaná. Hydraulické trysky nie sú vhodné na sušenie vysoko viskózných prísad. Akékoľvek tvrdé častice obsiahnuté v prívode vedú k veľmi rýchlemu oderu trysky. Preto musia byť vyrobené z materiálov odolných voči opotrebovaniu, ako sú nehrdzavejúca oceľ, mosadz alebo potiahnutá mosadz s niklom. U tlakovej trysky sa tiež používa nová štruktúra nazývaná tryska s prúdom vzduchu. Vyznačuje sa tlakovou tryskou v strede a tryskou na prúdenie vzduchu v obklopujúcej vzduchovej medzere. Atomizácia je rozdelená do dvoch stupňov: tlaková tryska najskôr vytvorí tekutý film, ktorý je druhýkrát rozprašovaný prúdom vzduchu, aby sa kvapky stali jemnejšími. [24][25][26]

Výhody tohto typu trysky sú:

1. možnosť nastavenie tlaku stlačeného vzduchu, ktorý môže upraviť priemer kvapôčok kvapaliny, činnosť je jednoduchá.

2. schopnosť rozprášiť kvapalinu s vysokou viskozitou na jemné kvapôčky, ak je stlačený vzduch zastavený, môže sa použiť aj pôvodná tlaková tryska. [27]



Obr. 3 Hydraulická tryska [67] – na obrázku je znázornený otvor pre kvapalinu a telo trysky, cez ktorú prúdi kvapaliny pod daným tlakom

5.4.1.2 Rotačný atomizér

Rotačný rozprašovací atomizér sa vyznačuje veľkou výrobnou kapacitou (objem postrekovania môže dosiahnuť 200 t/h), ľahkou reguláciou objemu privádzaného materiálu, veľkou flexibilitou prevádzky a širokou aplikáciou.

Toto zariadenie má tvar vodorovne pripevneného kolesa alebo diskov, ku ktorým je dodávaný prívod roztoku (Obr. 4). Disk je uvedený do pohybu nezávislým elektrickým motorom, buď priamo alebo rôznymi zariadeniami na prenos pohonu. Princípom je, že tekutina je privádzaná pri nízkom tlaku do stredu rotujúceho disku a odstredivá sila rozdeľuje tekutinu. V dôsledku odstredivej sily je prívod dodávaný do stredu disku okamžite katapultovaný smerom k okraju disku a za obvod disku, čo spôsobuje vytvorenie jemných guľovitých kvapôčok. Od tvaru drážky závisia vlastnosti požadovaného prášku. Tvar priamych drážok má za následok dobrú sypnosť práškov, ktoré sa často využívajú vo výrobe liečiva, pre ľahšiu manipuláciu počas výrobného procesu. Tvar ryhovania závisí tiež od abrazívnych vlastností aktuálnej suroviny. Po rozprášení kvapaliny je povrchová plocha značne zvýšená a väčšina vody môže byť pri kontakte s horúcim vzduchom okamžite odparená. Rotačný atomizér je vhodný najmä na sušenie materiálov citlivých na teplo.[28]

Rotačný atomizér má zjednodušený výrobný proces, pohodlnú prevádzku a kontrolu. Nedochoádza v ňom k častému upchatiu trysky. Veľkosť častíc výrobku,

objemová hmotnosť a vlhkosť môže byť upravená v určitom rozsahu zmenou prevádzkových podmienok.

Použitie: chemické výrobky (polyalumíniumchlorid, disperzné farbivá, reaktívne farbivá, organické katalyzátory, biele sadze, prací prášok atď), potraviny (aminokyseliny, vitamíny, vaječný prášok, kostný prášok, koreniny, bielkoviny, sušené mlieko), lieky.

Nevýhodou tohoto rotačného atomizéru sú zvýšené operačné a inštalačné náklady, menšia energetická efektívnosť, zvýšená tvorba a ukladanie budúceho produktu na stenách sušičky. Preto je to nákladné pre drahé farmaceutické suroviny. [29]



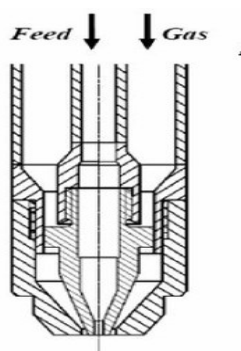
Obr. 4 Rotačný atomizér [30]

5.4.1.3 Pneumatické trysky

Pneumatické trysky sú známe aj ako viacprúdové trysky. Základný princíp činnosti je založený na rozprašovaní prívodu kvapaliny v prúde stlačeného nosného plynu. K rozprašovaniu dochádza v dôsledku vytvárania vysokých trecích síl nad povrchmi kvapaliny, ktoré spôsobujú rozpad kvapaliny do kvapiek postreku. Tento proces závisí od vlastností prívodu kvapaliny (povrchové napätie, hustota a viskozita) a vlastností nosného plynu (rýchlosť a hustota). Na obrázku č.5 je znázornená pneumatická tryska, v ktorej sa rozprašovací plyn stretáva s prívodom kvapaliny bezprostredne za tryskou, v tzv. centrálnom kolíznom bode. To vedie k rozprašovaniu suroviny v nosnom plyne. Je možné tiež riešenie založené na zmiešaní vstupného roztoku a nosného plynu vo vnútri telesa trysky; toto riešenie však pravdepodobne spôsobuje prevádzkové ťažkosti, a preto sa používa iba zriedka. [13]

Po skončení výskumu a získaní informácií Thybo et al., vyhodnotili, že veľkosť častíc sa spravidla zväčšovala s koncentráciou roztoku a v niektorých

prípadoch sa presne upravila mierka, za predpokladu konštantnej počiatočnej veľkosti kvapiek a konečnej hustoty častíc. Pri vysokých prietokoch rozprašovacieho plynu sa získavajú častice s veľkosťou 2 až 3 mikróny, čo ukazuje na počiatočné veľkosti kvapiek najviac 4 až 7 mikrónov, zatiaľ čo nižšie prietoky poskytovali podstatne väčšie častice a širšiu distribúciu veľkosti. [31]



Obr. 5 Pneumatická dvojprúdová tryska [67] – na obrázku je znázornený otvor na kvapalinu, telo trysky a otvor na prúdenie vzduchu.

5.5 Faktory ovplyvňujúce výkon trysiek a efektivitu procesu

5.5.1 Viskozita – absolútna (dynamická) viskozita predstavuje vlastnosť, ktorá kvapaline bráni v zmene tvaru alebo usporiadanie časti prúdu. Viskozita kvapaliny je kľúčovým faktorom ovplyvňujúcim formovanie tvaru rozstriecknutiu a v menšej miere i prietok. V porovnaní s vodou vyžadujú kvapaliny s vysokým stupňom viskozity pre sformovanie požadovaného tvaru rozstriecknutiu vyšší minimálny tlak. [32]

5.5.2 Teplota – aj keď zmeny v teplote kvapaliny nemajú vplyv na funkciu trysiek, často ovplyvňujú viskozitu, povrchové napätie a špecifickú hustotu, čiže sú to vlastnosti, ktoré na výkon trysiek pôsobia. Celková účinnosť procesu sušenia rozprašovaním je vysoko závislá od pomeru vstupnej a výstupnej teploty. V prípade laktózy sušenej rozprašovaním sa zistil výrazne vyšší stupeň kryštalinity, keď sa sušila vo vnútri izolovanej komory pri vyššej vstupnej teplote. Kryštalinita itrakonazolu v sprejovo sušených mikročasticách manitolu sa zvýšila so vstupnou teplotou, zatiaľ čo v sprejovo sušených artemisinín-maltodextrínových mikročasticách liečiva sa kryštalinita znížila so zvýšením vstupnej teploty, čo viedlo k proporcionálnemu zvýšeniu rozpustnosti liečiva. Vyššia vstupná teplota viedla v oboch prípadoch k vyššej frakcii väčších častíc v dôsledku vyššej tvorby kvapiek a aglomerácie. Je všeobecne známe, že vyššia vstupná teplota vedie k produktom s väčšou veľkosťou častíc a dutým jadrom. V prípade sušenia rozprašovaním pri nižšej teplote vedie zmršťovanie častíc k drsnej topografii povrchu. [29] [33] [34]

5.5.3 Povrchové napätie - povrch kvapaliny sa snaží zabrat' si čo najmenšiu možnú veľkosť. V tomto prípade sa chová ako membrána pod tlakom. Napätie ktorejkoľvek časti povrchu kvapaliny pôsobí na priľahlé časti povrchu alebo na predmety, s ktorými je v kontakte. Povrchové napätie má predovšetkým vplyv na minimálny pracovný tlak, uhol rozstriecknutia a veľkosť kvapiek. Vplyv povrchového napätia je viditeľnejší pri nízkych pracovných teplotách. Vyššie povrchové napätie znižuje uhol rozstriecknutia, predovšetkým v prípade trysiek s rozstriecknutím v tvare dutého kužela a s plochým rozstriecknutím. Nízke hodnoty povrchového napätia môžu umožniť prevádzku trysiek pri nižšom tlaku. [32]

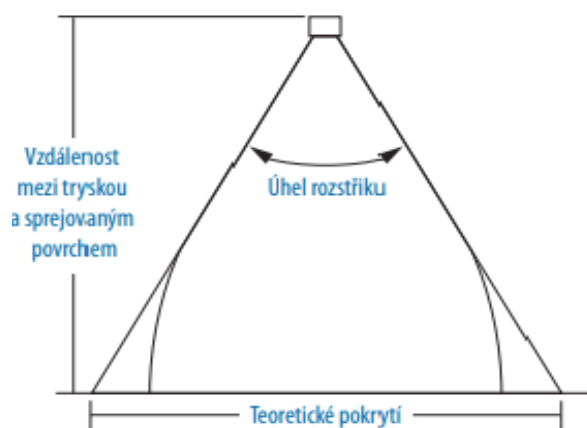
5.5.4 Rýchlosť prívodu – patrí k najdôležitejším parametrom, ktorý ovplyvňuje prietok sprejovým sušením. Pretože rýchlosť prísunu priamo súvisí so stupňom nasýtenia vystupujúceho plynu, ovplyvňuje vstupnú teplotu pri danom nastavení sušenia. Horná hranica prietoku pre daný napájací roztok je preto nastavená tak, aby sa dosiahlo dostatočné vysušenie častíc skôr, ako sa dostanú na steny rozprašovacej sušiarne. V štúdií Sahoo et al. sa ukázalo, že veľkosť a kryštalinita mikročastíc artemisinínu a maltodextrínu sušených rozprašovaním sa znižuje so zvyšujúcim sa prietokom. Zistilo sa, že zvýšenie rozpustnosti liečiva vo vode je nepriamo úmerné rýchlosti prívodu. Špecifická hustota kvapaliny ovplyvňuje jej prietokovú rýchlosť, preto hodnoty prietoku uvedené je nutné vynásobiť konverzným koeficientom, ktorý odpovedá špecifickej hustote sprejovanej kvapaline. [34] [35]

5.5.5 Veľkosť kvapiek – presné informácie o veľkosti kvapiek predstavujú v celkovej efektivite výkonu trysiek dôležitý faktor, najviac v priemyslových aplikáciách ako sú sprejové sušenie, chladenie, likvidácia požiarov. Veľkosť trysky označuje veľkosť rozstrieknutej kvapky pre daný typ trysky. Každá tryska vytvára kvapky rôznych veľkostí v určitom rozsahu: pre tento rozsah sa používa označenie rozloženia veľkosti kvapiek. Rozloženie veľkosti kvapiek závisí na type rozstrieknutia, pričom rozloženie pre jednotlivé typy rozstrieknutia sa výrazne líšia. Najmenšie veľkosti kvapiek dosahujú trysky pre rozprášenie vzduchom, zatiaľ čo najväčšie kvapky sú tvorené hydraulickými tryskami s plným kuželom rozstrieknutia. Veľkosť kvapiek tak tiež ovplyvňujú vlastnosti kvapalného média, prietok trysky, použitý tlak a uhol rozstrieknutia. Pri použití nižšom tlaku vznikajú kvapky väčších veľkostí. A naopak pri použití vyššom tlaku sa tvoria kvapky menších vlastností. V rámci každého typu rozstrieknutia vytvárajú trysky s najmenším prietokom najmenšie kvapky a trysky s najväčším prietokom vytvárajú kvapky o najväčšej veľkosti. [32]

5.5.6 Druh a prietok sušiaceho a rozprašovacieho plynu - výber správneho typu atomizačného plynu a prietok pre sušenie rozprašovaním zaisťujú efektívnu sušiacu kapacitu procesu. Okrem optimalizácie špecifickej sušiacej kapacity rozprašovacej sušičky, t.j. hmotnostného pomeru prietoku sušiaceho plynu k rýchlosti privádzania, sa sušiaci plyn všeobecne považuje za parameter voľnobehu vo vzťahu k

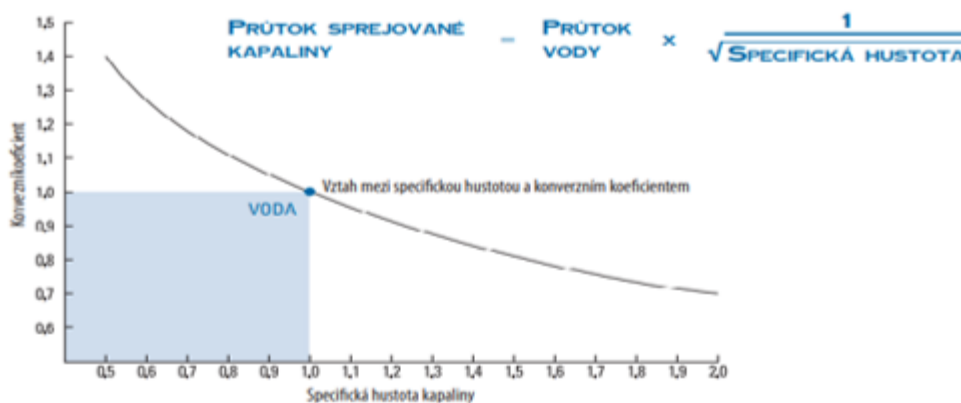
vlastnostiam produktu. Pomalšia rýchlosť privádzania sušiaceho plynu do sušiacej komory vedie k vyššiemu rozpätiu sušiacich častíc v komore, čo znižuje obsah zvyškového rozpúšťadla, zatiaľ čo vyšší prietok sušiaceho plynu má tendenciu znižovať veľkosť častíc v dôsledku vyššieho opotrebovania časticami plynu. Inertné plyny ako dusík alebo hélium sa odporúčajú pre nevodné zmesi, najmä pre zmesi, ktoré obsahujú oxidačne labilné látky, pri vyšších teplotách. Sušenie rozprašovaním tetrahydrokanabinolu v kombinácii s inulínom, viedlo k fialovému zafarbeniu získaných častíc so zisteným významným rozsahom degradácie. Zmena sušiaceho plynu zo vzduchu na dusík výrazne zlepšila chemickú stabilitu liečiva počas sušenia rozprašovaním. Bol tiež preukázaný vplyv typu atomizácie a sušiaceho plynu na kryštalizačné správanie produktov sušených rozprašovaním. [36][37]

5.5.7 Uhol rozstrieknutia – je nastavenie trysky, ktoré smeruje k povrchu pokrytia (Obr. 6). Kvapaliny, ktorých je viskozita vyššia než viskozita vody, tvoria rozstrieknutie s relatívne menším uhlom (či dokonca plný prúd) – v závislosti na viskozite, prietoku trysky a použiteľnej tlaku. Kvapaliny s povrchovým napätím nižším než voda, tvoria rozstrieknutie s relatívne širším uhlom platné pre vodu. V praxi pre prevádzku s veľkými vzdialenosťami medzi tryskou a sprejovaným povrchom sa nedajú uvedené uhly rozstrieknutia presne aplikovať. [32]



Obr. 6 Faktor trysky - uhol rozstrieknutia a pokrytia [32]

5.5.8 Špecifická hustota – predstavuje pomer medzi hmotnosťou daného objemu kvapaliny a hmotnosťou rovnakého objemu vody. V oblasti sprejového sušenia sa špecifická hustota kvapaliny prejavuje v zmene prietoku trysky. Tak isto pri prepočte treba aplikovať konverzný koeficient alebo vzorec znázornený na Obr.7.[32]



Obr. 7 Faktor trysky – špecifická hustota - vysvetlenie spočíva v tom, že prietok trysky pri sprejovom sušení kvapaliny, inej než je voda, sa dá získať vynásobením hodnoty prietoku trysky vody a konverzným koeficientom príslušným pre danú kvapalinu. Tento konverzný koeficient sa aplikuje iba na zistenie vplyvu, aký má na prietok špecifická hustota.[68]

5.5.9 Materiály používané k výrobe trysiek – pre každú trysku je dostupný výber štandardných materiálov. Tieto materiály splňajú obvyklé požiadavky aplikácií. K štandardným materiálom patria mosadz, oceľ, liatina, rôzne druhy nerezovej ocele, množstvo plastových hmôt a rôzne karbidy.

5.5.10 Opotrebovanie materiálu – sa prejavuje na prietoku trysky a nasledovne aj negatívnymi zmenami charakteristiky rozstrieknutia. U trysiek s plochým rozstrieknutím dochádza k zužovaniu rozstrieknutia. U iných typov rozstrieknutia dochádza k negatívnym zmenám v rozložení kvapiek v rámci rozstrieknutia, bez toho, aby sa významne menila veľkosť pokrytia. Nárast prietoku tryskami možno v niektorých prípadoch rozpoznať podľa poklesu prevádzkového tlaku v systéme, najmä ak sú použité objemové čerpadlá. Materiály s tvrdším povrchom všeobecne zaisťujú dlhšiu životnosť. [28]

5.6 Amorfný a kryštalický stav

5.6.1 Amorfná látka

Amorfné látky sú tuhé látky, bez kryštalickej štruktúry s nepravidelným usporiadaním. Vyznačuje sa neusporiadaným systémom. Amorfná látka je charakterizovaná teplotou skleneného prechodu, pod touto teplotou sú amorfné látky v sklenej podobe. Amorfný stav sa môže vyskytovať samostatne, ale zároveň môže byť súčasťou kryštalických stavov. Dá sa získať lyofilizáciou alebo sprejovým sušením. Látka, ktorá sa vyskytuje v tomto stave sa vyznačuje vysokou reaktivitou a spôsobuje problémy so stabilitou (amorfná látka je menej stabilná než kryštalická). Liečivý prípravok s pridaním amorfnej látky zlepšuje biologickú dostupnosť v organizme, má zlepšenú rýchlosť rozpúšťania, tým pádom je celková rozpustnosť liečivého prípravku lepšia. Kvôli lepším reologickým vlastnostiam je vhodnejšia amorfná látka pre prípravu tabliet priamym lisovaním. Amorfný stav má sklon k prechodu do kryštalického stavu v prítomnosti vlhkosti. Tento dej je exotermický. Avšak niektoré látky sú schopné aj opačného prechodu, z kryštalického do amorfného stavu. Na DSC krivke sa amorfné látky môžu prejavovať v podobe pík, ako je sklený prechod alebo možná kryštalizácia, ktorá sa prejaví ako exotermický pík. Nasleduje endotermický pík, znázorňujúci topenie vzniknutých kryštálov. V niektorých prípadoch nemusí ku kryštalizácii vôbec dôjsť. Sklený prechod amorfných foriem je veľmi ovplyvnený nečistotami, ktoré sa podieľajú na zmäkčovaní. Amorfné formy sú hygroskopické, prijímajú vlhkosť a preto sú tieto formy menej stabilné. [38][39]

5.6.2 Kryštalická látka

Kryštalická látka je fyzikálne - chemicky rovnorodá látka s pravidelnou štruktúrou atómov, molekúl a iónov. V kryštalických látkach sú častice pravidelne usporiadané, čo prispieva k sile a tvrdosti. Mnoho liečiv existuje v kryštalickom pevnom stave z dôvodov stability a ľahkej manipulácie počas rôznych štádií vývoja liečiva. Kryštalické pevné látky môžu existovať vo forme polymorfov, solvátov alebo hydrátov. V prírode sa tiež vyskytujú látky ako monokryštály. Pravidelnosť usporiadania stavebných častíc sa opakuje v celom objeme kryštálu. Kryštalická látka má všetky väzby rovnaké, preto sa roztopí naraz pri rovnakej teplote (napríklad ľad,

ktorý je pevný a pri 0 °C sa zmení na vodu). Kryštalická látka sa môže vyskytovať aj vo forme polykryštálov, ktoré sa skladajú z drobných kryštálových zrn. [40] [41]

5.6.3 Význam amorfnej a kryštalickej hmoty

Dôležitosť amorfného podielu vo farmaceutických tuhých látkach spočíva v ich užitočných vlastnostiach, bežnom výskyte a fyzikálno-chemickej nestabilite. Niektoré liečivá a pomocné látky majú tendenciu existovať ako amorfné pevné látky. Amorfné pevné látky sa môžu vyrábať bežnými farmaceutickými postupmi, zmrazením, sprejovým sušením, mletím, granuláciou za mokra a sušenia solvatovaných kryštálov. Charakterizácia amorfných tuhých látok odhaľuje ich štruktúry, termodynamické vlastnosti a zmeny (kryštalizácia a štruktúrna relaxácia) v jednozložkových a viaczložkových systémoch. [42]

Laktóza sa široko používa ako pomocná látka kvôli svojej vynikajúcej fyzikálnej a chemickej stabilite, nízkej hygroskopickosti, rozpustnosti vo vode a nákladovej efektívnosti. Počas rôznych farmaceutických procesov sa môžu vyskytnúť fázové prechody, ako je polymorfná interkonverzia, desolvácia solvátu, tvorba hydrátu a konverzia kryštalickej na amorfnú formu, čo môže zmeniť rýchlosť rozpúšťania a transportné charakteristiky laktózy. Preto je žiaduce zvoliť najvhodnejšiu a najstabilnejšiu formu laktózy. [41] [43]

Prášok sušený rozprašovaním má vyššiu rýchlosť rozpúšťania, zlepšenú tabletovateľnosť a predpokladá sa, že tieto rozdiely sú spôsobené zmenami vo veľkosti a morfológii častíc. Preto sa v dnešnej dobe používa sprejovo sušená laktóza ako nosič na inhaláciu sušeného prášku. Pri charakterizácii diferenčnou skenovacou kalorimetriou sú častice sprejovo sušenej laktózy amorfné. Je potrebné dodržiavať podmienky skladovania, kde pri zvýšenej vlhkosti sa amorfné častice menia na kryštalické. Vlhkosť skladovacieho prostredia by sa preto mala prísne regulovať pod 30 %, aby sa zachovala amorfná povaha laktózy sušenej rozprašovaním, čo je veľkým prínosom pre vývoj inhalácie suchého prášku. Väčšina formulácií inhalačných prípravkov pozostáva z mikronizovaných častíc liečiva zmiešaných s väčšími časticami nosiča, zvyčajne α -laktózy monohydrátu, ktoré zlepšujú sypnosť prášku a znižujú aglomeráciu častíc. Ako nosič na inhaláciu suchých práškov je lepšie použiť sprejovo sušenú laktózu, vďaka amorfnému podielu, tvaru a veľkosti častíc.

Dodávanie liečiva do pľúc vyžaduje, aby inhalovateľné častice v dispergovanej fáze tohto aerosólu mali aerodynamický priemer medzi 1 a 5 μm , aby sa mohli usadiť v dolných dýchacích cestách. Čo následne zvyšuje stabilitu a účinnosť liekov dodávaných do pľúc a ich absorpciu do krvného obehu. Pľúcna cesta môže poskytovať podstatne vyššiu biologickú dostupnosť, pretože pľúca majú veľkú povrchovú plochu, v kombinácii s extrémne tenkou alveolárnou epitelovou bariérou. Pľúca tiež vykazujú vysokú úroveň vaskularizácie, ktorá umožňuje rýchlu absorpciu liečiva s relatívne nízkou lokálnou metabolickou aktivitou a bez prvého priechodu do pečene. Preto sú tieto prípravky vhodné napríklad pri liečbe astmy, užívajú sa aj na liečbu hypersekrécie hlienu a závažných zápalových pľúcnych ochorení, cystickej fibrózy či chronickej obštrukčnej choroby pľúc. [3] [42] [44] [45] [46]

Amorfne tuhé disperzie (ASD) zlepšujú orálnu biologickú dostupnosť liečiv, ktorých rýchlosť absorpcie je obmedzená rozpustnosťou alebo rýchlosťou rozpúšťania, keď sa podávajú v kryštalickej forme. Tieto disperzie sa stali preferovanou stratégiou pre liečivá ťažko rozpustné vo vode, čo dokazuje veľký počet predávaných liekových produktov. Typicky obsahujú liečivú látku a polymér, ktorého funkciou je stabilizovať liečivo v amorfnom stave počas skladovania a inhibovať zrážanie *in vivo*. Liečivo sa bežne mieša s ďalšími pomocnými látkami, lisuje sa na tablety alebo sa používa ako plnivo do kapsúl pre vytvorenie perorálneho liečivého prípravku. Takým prípadom je rifampicin, ktorý je pripravený v roztoku s laktózou. Po sprejovom sušení vznikajú homogénne sférické guľovité častice. Preto je vhodné začleniť laktózu do prípravku, kde výsledné produkty po sprejovom sušení budú mať lepšiu sypnosť prášku a biologickú dostupnosť. Hmotnosť tabliet môže byť vysoká vďaka veľkej frakcii pomocných látok potrebných na stabilizáciu amorfného liečiva v pevnom stave alebo liečiva v roztoku. [47]

5.7 Tepelné charakteristiky materiálu

5.7.1 Kalorimetria

O termodynamické merania rastie záujem každým rokom. Dostupnosť vhodného kalorimetra na meranie je hlavným pokrokom, rovnako ako aj podstatné zlepšenie rozsahu, presnosti, schopností a zjednodušená aplikácia zariadenia. Kalorimetria umožňuje presné merania tepelnej kapacity na vzorkách, kde postačí miligram. Tieto nové možnosti a informácie o nových materiáloch viedli k vytvoreniu niekoľkých nových skupín mladých výskumných pracovníkov, ktorí pôsobia v experimentálnej termodynamike, najmä v kalorimetrii. [48]

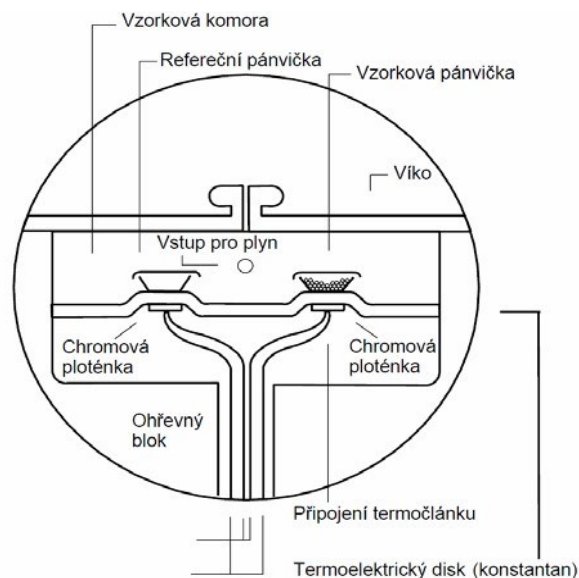
Kalorimetria sa týka merania tepelných účinkov. Je rozdelená do dvoch kategórií, aj keď medzi nimi existuje určité prekrývanie. Prvou kategóriou je meranie, ktoré zámerne nemení chemické zloženie vzorky, ale študuje absorpciu / uvoľňovanie tepla pri zmene teploty vzorky, pri kontinuálnom snímaní, v malých krokoch alebo vo veľkých prírastkoch. Tieto merania poskytujú tepelnú kapacitu, tepelný obsah alebo relatívnu entalpiu (veľičina, ktorou sa vyjadří obsah energie látok na prebiehajúcej reakcii za nezmeneného tlaku). Ak materiál podlieha fázovej zmene v časovom rámci meraní, meria sa tiež entalpia prechodu (kryštalizácia alebo štruktúrny prechod). Ak vzorka počas merania prechádza spontánnou chemickou zmenou (dehydratácia, rozklad alebo oxidačná redukcia), musí sa to zohľadniť a na konci merania to náležite vysvetliť. Druhou kategóriou je reakčná kalorimetria, pri ktorej sa vo vzorke alebo v jej zložkách vyvolá chemická zmena, aby sa získalo reakčné teplo. Delíme ju na skupiny, kde prvou je kalorimetria s priamou reakciou, pri ktorej sa produkty rýchlo tvoria z reaktantov v kalorimetri napr. spaľovacia kalorimetria v kyslíku či fluóru. Druhou skupinou je kalorimetria v roztoku, v ktorej sa reaktanty a produkty syntetizované mimo kalorimetra rozpustia vo vhodnom rozpúšťadle, aby sa dosiahol rovnaký konečný stav. Rozdiel v entalpii roztoku reaktantov a produktov dáva entalpiu reakcie. [49][50][51]

5.7.2 Diferenciálna skenovacia kalorimetria (DSC)

DSC patrí medzi metódy termickej analýzy, pričom celá skupina spadá k disciplíne fyziky - termodynamike. Termodynamika popisuje zákonitosti tepla a tepelných dejov, vzťahy medzi veličinami tepelnej sústavy a zmeny týchto veličín pri fyzikálnych dejoch, spojených s výmenou tepla medzi sústavou a jej okolím. Termodynamika je postavená na troch hlavných termodynamických vetách (zákonoch). Prvá vyjadruje zákon zachovania energie, druhá hovorí, že teplo sa nemôže samovoľne prenášať z chladnejšieho telesa na teplejšie, tretia sa týka chovania látok v blízkosti absolútnej nuly. [52]

Diferenciálna skenovacia kalorimetria je termoanalytická metóda, ktorá sa zameriava na to, ako sa tepelné vlastnosti materiálov menia podľa teploty. DSC sa používa k meraniu zmien entalpie, v dôsledku zmien fyzikálnych a chemických vlastností materiálu, v závislosti na teplote alebo čase. Táto metóda umožňuje identifikovať a charakterizovať materiály. Diferenčná skenovacia kalorimetria je rýchla, veľmi citlivá a vyznačuje sa jednoduchým použitím. Princípom merania je teplotný rozdiel alebo tepelný tok medzi skúšanou a referenčnou vzorkou. [53]

Behom merania pomocou DSC sú vzorky umiestnené do dvoch symetrických, nezávisle temperovaných nádobiek vo vnútri meracej komory (Obr. 8). Prázdna nádoba je referenčná a druhá obsahuje vzorku. Meria sa veľmi malé množstvo vzorky (10 – 300 mg), ktorá je umiestnená v kovovej nádobe, obvykle z hliníka, zlata, striebra alebo nerezu. Vzorka so známou hmotou sa zahrieva alebo chladí a zmeny v jej tepelnej kapacite sa sledujú ako zmeny v tepelnom toku. Meria sa množstvo tepla potrebné na zvýšenie teploty vzorky, potom sa určuje množstvo tepla potrebné na zvýšenie teploty referenčného materiálu. Väčšinou je riadiaca jednotka počítač, ktorý neustále zaisťuje konštantnú rýchlosť ohrievania obidvoch vzoriek po celú dobu. Malá tepelná kapacita celého systému dovoľuje merať i pri relatívne vysokých rýchlostiach zmeny teploty až 10 °C /min. Keďže jedna nádoba je prázdna a druhá obsahuje vzorku, tak sa bude líšiť tepelný tok do jednotlivých nádob, a to z dôvodu zloženia vzorky a fázových zmien prebiehajúcich vo vzorke. Tento meraný rozdiel v tepelných tokoch umožňuje detekciu prechodov, ako sú taveniny, sklené prechody, zmeny fázy a vytvrdzovanie. [54][55]



Obr.8 Schéma meracej komory DSC [69]

5.7.2.1 Sklený prechod

Preskúmanie tepelných vlastností je nevyhnutné pre rozhodnutie o konečnej aplikácii a parametroch výrobného procesu. Tepelné vlastnosti sa môžu skúmať pomocou rôznych skúšobných parametrov, ako sú teploty prechodu, užitočný teplotný rozsah, tepelná kapacita, tepelná vodivosť, teplotná závislosť mechanických vlastností a koeficient lineárnej tepelnej rozťažnosti. Existujú dva typy teplotných parametrov, ktoré spadajú pod teploty prechodu, a to teplotu skleného prechodu (T_g) a teplotu topenia (T_m). [56]

Sklený prechod je spojený so zmenou vnútornej štruktúry materiálu, čo sa prejaví väčšinou na mechanických vlastnostiach. Pod teplotou skleného prechodu je materiál krehký a tvrdý, nad teplotou skleného prechodu sa materiál stáva pružným. Sklený prechod spravidla nemení iba mechanické vlastnosti materiálov, ale tiež tepelnú kapacitu, ktorú využívame pri meraní. [57]

Ku sklenému prechodu dochádza vo všetkých nekryštalických a polokryštalických materiáloch. Sklený prechod spôsobuje výrazné zmeny vlastnosti materiálu. Závisí na chemickej a fyzikálnej štruktúre, takže sa to dá využiť pri charakterizovaní materiálu. Základná požiadavka skleného prechodu je dostatočný stupeň molekulárnej neusporiadanosti, aspoň v jednom smere. Počas skleného

prechodu sa elastická fáza materiálu mení na viskoelastickú. Sklený prechod ovplyvňuje kryštalinita, hustota, obsah plastifikátora, plniva a prímеси. [57]

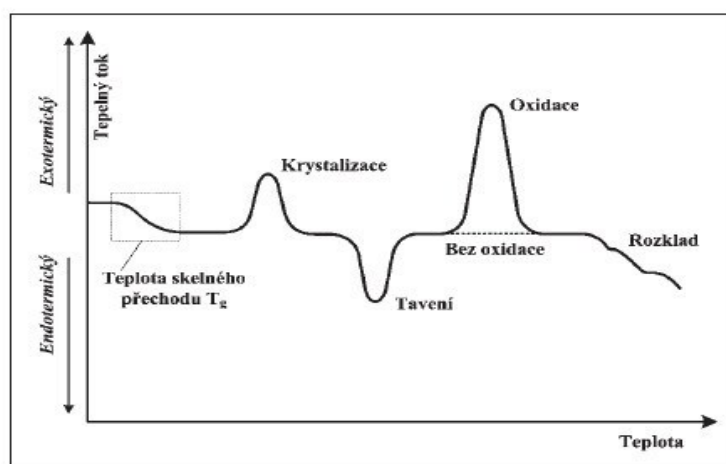
V polymérnom priemysle sa tieto teploty používajú na identifikáciu materiálov a ich kvalitatívnych parametrov. Teplota skleneného prechodu je teplota, pri ktorej sa viskózný alebo gumovitý stav amorfného alebo semikryštalického polyméru zmení na krehký, sklovitý stav. Pod teplotou skleneného prechodu sú polyméry tvrdé a tuhé ako sklo. Polyméry vykazujú nad teplotou skleneného prechodu viskózne alebo gumovité vlastnosti s menšou tuhosťou. Sklený prechod je reakciou druhého poriadku, pretože dochádza k zmene derivátov. K zmenám polyméru nad a pod dochádza v dôsledku molekulárneho pohybu energetických zmien. Táto teplota je značne ovplyvnená štruktúrou molekúl. Ďalej záleží tiež na frekvencii cyklickej deformácie, účinku zložiek, ako sú plastifikátory, plnivá. Sklený prechod je dôležitý na určenie pracovného rozsahu polyméru, vyhodnotenie flexibility a povahy reakcie na mechanické namáhanie. [58]

Kryštalizácia

Kryštalizácia je exotermický proces, kde dochádza k zníženiu dodávaného tepla do systému, čo sa prejaví exotermickým píkom na krivke. Teplota kryštalizácie sa určuje v lokálnom píku a teplo kryštalizácie sa dá získať integráciou píku. [3]

Teplota topenia

Topenie materiálu je endotermický proces. Teplota materiálu ostáva konštantná pri kontinuálnom ohrievaní, dochádza teda k absorpcii tepla do vzorky a premene tejto energie na topenie. Na DSC krivke sa tento jav prejaví rovnakým tvarom píku ako kryštalizácia, ale opačným smerom (Obr. 9). Ak ide o polyméry, teplota topenia je teplota, pri ktorej dochádza k prechodu z kryštalickej alebo semikryštalickej fázy na tuhú amorfnú fázu. [54]



Obr.9 Schéma DSC krivky [70]

5.7.2.2 Využitie metódy DSC

Diferenčná skenovacia kalorimetria je jednou z najpoužívanějších metód termickej analýzy, ktorá má široké využitie a uplatnenie v mnohých odvetviach. DSC predstavuje významnú metódu stanovenia množstva tepla, štúdium tepelných procesov, charakterizovať a porovnať materiály. Výrazne uľahčuje prípravu vzorky, vyžaduje iba malé množstvo materiálu, preto je ideálnou technikou pre kontrolu kvality, vývoj a výzkum materiálov. DSC sa dá používať k analýze a štúdiu polymerov, ako sú napríklad termoplasty, elastomery, spojiva, potraviny, farmaceutické výrobky a chemické látky. [59]

Táto metóda poskytuje cenné informácie o podmienkach spracovania, aplikačných podmienkach, kvalitatívnych nedostatkoch, identifikácií, stabilite, reaktivite, chemickej bezpečnosti a čistote materiálov. Vo farmaceutickom priemysle je metóda DSC veľmi využívaná, predovšetkým pre jej rýchly rozvoj a dôsledné meranie. Umožňuje merania reakčných teplôt, fázové prechody a meranie tepelných tokov pri zmenách v teplotných oblastiach. DSC umožňuje charakterizovať nielen výsledné produkty, ale aj pomocné látky, látky, z ktorých vzniká konečná lieková forma alebo účinné látky. Kontroluje sa kvalita, čistota, identifikácia a kompatibilita liečivých a pomocných látok. Používa sa k zisteniu kryštalickej modifikácie vo vzorke a obsahu amorfnej fázy rôznych druhoch materiálov. [48][60]

DSC sa využíva aj v potravinárskom priemysle, kde sa testujú rôzne druhy produktov a materiálov. Diferenčnou skenovacou kalorimetriou sa skúmajú jedlé oleje

z rôznych druhov rastlín. Stanovuje sa zloženie mastných kyselín a triacylglycerolu. Analyzuje sa hodnota jódu a zmeria sa stupeň nenasýtenosti vo vzorke oleja, pričom sa zaznamenávajú krivky topenia a kryštalizácie v DSC. Tieto teplotné krivky DSC poskytujú spôsob rozlíšenia medzi vzorkami oleja. Všeobecne vzorky oleja s vysokým stupňom nasýtenia vykazujú profily topenia a kryštalizácie DSC vo vyšších teplotných oblastiach ako vzorky oleja s nižším stupňom nenasýtenia. Touto analýzou bolo zistené, že DSC metóda je účinná a presná na charakterizáciu jedlých olejov. [61]

DSC metóda slúži na štúdium tepelného správania medov a priemyselných cukrových sirupov. Merajú sa tepelné a termochemické parametre, ako je teplota skleného prechodu, tepelná kapacita, entalpia topenia. Kde sa zisťuje, či je med falšovaný pridaním priemyselných sirupov o rôznych koncentráciách. [62]

Používa sa na zisťovanie a overenie pravosti účinných látok. Falšovanie drog alebo iných prípravkov, potravín či prírodných produktov, je nezákonné. Podľa štúdií využívajúce diferenčnú skenovacíu kalorimetriu sa detekujú liečivá vo farmaceutických výrobkoch. Taktiež slúži aj na analýzu stability aktívnych zložiek. Napríklad falšovanie liekov proti obezite, či lieky na potenciu, ako je sildenafil. Pomocou tejto metódy a HPLC sa zistilo menšie množstvo účinnej látky sildenafilu a viac pomocnej látky od skutočného množstva, ktoré malo obsahovať. [63]

6 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

6.1 Použité prístroje

- Váhy Kern 573 (Kern&Sohn GmbH, Nemecko), max 6500g, d= 0,1g
- Váhy CAHN 26 (Cahn instruments Inc, USA), výr. č. 39562
- Ultrazvuk Kvaintek (Kvaintek s.r.o., Slovensko), výr. č. 1/98/12
- Sušiací váhy Kern MLB50-3 (Kern&Sohn GmbH, Nemecko)
- Mikroskop Olympus BX 51 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)
- PC s programom analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH)
- Sprejová sušiareň Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švajčiarsko)
- DSC 200 F3 NETZSCH Maia (Netzsch-Geratebau GmhH, Selb, Nemecko)
- PC s programom DSC 200 F3 NETZSCH Proteus (Netzsch-Geratebau GmhH, Selb, Nemecko)
- Hliníkové nádoby Netzsch 100 DSC (Netzsch-Geratebau GmhH, Selb, Nemecko) Bomba s plynovým dusíkom (Linde Gas a.s., Praha)
- Ručný lis na viečkovanie hliníkových nádob (Netzsch-Geratebau GmhH, Selb, Nemecko)

6.2 Použité suroviny

- Čistená voda
- Laktóza monohydrát – Lactochem (lactose monohydrate), DFE pharma
- Tekutý parafín – Míča a Hašta s.r.o., č. šarže: 133693

6.3 Metódy prípravy

6.3.1 Sprejové sušenie

Najprv boli pripravené roztoky laktózy. Bolo navážené potrebné množstvo laktózy monohydrátu do kadičky a doliate množstvo destilovanej vody do 200 ml. Boli pripravené roztoky so zadanými koncentraciami 15 % a 20 %. V ďalšom kroku bolo potrebné zapnúť sprejovú sušiareň a nastaviť požadované parametre, ktoré sú v tabuľke 1. Po nahriatí sušiarne na zvolenú teplotu sa naštartovala pumpa, roztok

so vzorkou bol postupne nasávaný a tryskou bol rozptýlený do priestoru sušiacej komory, kde bol vysušený a následne premiestnený do zbernej nádoby.

Tab.1 – Parametre sprejového sušenia

Parametre sušenia	Experimentálne podmienky
Vstupná teplota	150,160,170,180,190,200,210 °C
Výstupná teplota	77 – 129 °C
Priemer trysky	2,0 mm
Prietok vzduchu	30 mm ~ 439,11 L/h
Výkon pumpy	10 %
Účinnosť aspirátora	100 %

6.3.2 Mikroskopia

Po sprejovom sušení boli získané jednotlivé produkty, z ktorých bolo odobraté malé množstvo látky, prenesené do liekovky a doliate tekutým parafínom. Liekovka bola umiestnená do ultrazvuku, v ktorom došlo k vytvoreniu suspenzie. Výsledná suspenzia bola nanosená na podložné sklíčko a prikrytá krycím sklíčkom. Tento pripravený preparát bol vložený do optického mikroskopu Olympus BX 51. Pomocou programu analySIS auto 5,1 bola spracovaná analýza obrazu s hodnotením. U každého preparátu bolo namerané minimálne 200 častíc laktózy.

Parametre merania:

- zväčšenie: 20x
- rozlíšenie kamery: 1360 x 1024 px
- rozlíšenie fotoaparátu: 4140 x 3096 px
- veľkosť jedného pixelu: 0,2164 μm

K vyhodnoteniu boli využité tieto parametre:

- Plocha
- Tvarový faktor
- Sfericita
- Max Y

- Feretov priemer maximálny
- Feretov priemer minimálny
- ECD (priemer ekvivalentnej častice)

6.3.3 Meranie vlhkosti

Pomocou sušiacich váh Kern MLB50-3 bola u všetkých vzoriek sprejovo usušenej laktózy zmeraná vlhkosť. Pre každé meranie bolo na hliníkovú misku váh navážené množstvo 5 gramov a rovnomerne v tenkej vrstve rozotreté. Po uzatvorení váh bolo spustené meranie, pri ktorom prebiehalo sušenie pri teplote 105 °C do konštantnej hmotnosti. Koniec merania bol ohlásený akustickým signálom. Nameraná vlhkosť bola zaznamenaná.

6.3.4 Diferenciálna skenovacia kalorimetria

Na analýzu DSC bolo potrebné si najprv pripraviť vzorku. Prázdna hliníková nádoba aj s viečkom bola zvážená na kalibrovaných váhach. Do prázdnej nádoby bolo vložené malé množstvo usušenej laktózy, prekryté s viečkom, uzavreté pomocou ručného lysu. Opäť bolo potrebné ju zvážiť a zaznamenať si hmotnosť. Po zvážení bola nádoba so vzorkou vložená do komory prístroja na analýzu DSC spoločne s referenčnou vzorkou, ktorým bola prázdna hliníková nádoba. Komora prístroja bola pri meraní uzavretá a merací program DSC 200 bol spustený. Do tohto programu bolo potrebné zadať údaje, ako boli názov, hmotnosť vzorky, hmotnosť nádoby, hmotnosť referenčnej vzorky, teplotný program a meranie s/bez korekcie. Parametre použitého teplotného programu sú uvedené v tabuľke 2. Podľa nastavených parametrov sa menia teplotné podmienky v komore prístroja, čo má za následok zmeny aj v meranej vzorke. Priebeh týchto zmien je graficky zaznamenávaný pomocou DSC-krivky.

Tab.2 Parametre teplotného programu

Štart	18°C	
Chladienie	-20°C	10°C/min
Izoterma	-20°C	5 min
Zahrievanie	260°C	10°C/min
Chladienie	20°C	40°C/min
Stop	20°C	

7 DISKUSIA A VÝSLEDKY

Hlavným cieľom sprejového sušenia je príprava pevných suchých častíc, ktoré sa získavajú rozprášením kvapalného roztoku do horúceho sušiaceho média. Sprejové sušenie je rýchla a jednoduchá technologická metóda. Za optimálnych podmienok sprejového sušenia je dôležité si nastaviť procesné parametre, ako sú vstupná/výstupná teplota, priemer trysky, výkon pumpy, rýchlosť prietoku vzduchu, ktoré ovplyvňujú výsledné vlastnosti získaného produktu.

V tejto diplomovej práci bol hodnotený vplyv teploty a koncentrácie roztoku na vlastnosti sprejovo pripravenej laktózy s využitím trysky o priemere 2 mm. Boli pripravené dva roztoky laktózy monohydrátu o koncentráciách 15 % a 20 %. Pripravené roztoky boli sušené pomocou trysky o priemere 2 mm v sprejovej sušiarňi Büchi Mini Spray Dryer B-290. Prvý 15% roztok bol sušený pri vstupných teplotách 160 °C – 210 °C a druhý 20% roztok bol sušený pri vstupných teplotách 150 °C – 210 °C. Po vysušení boli získané častice laktózy, ktoré sa ďalej pozorovali.

Všetky vzorky sprejovo usušenej laktózy boli hodnotené z hľadiska veľkosti a tvaru častíc a z hľadiska tepelných vlastností. Geometrické charakteristiky týkajúce sa veľkosti a tvaru boli pozorované metódou optickej mikroskopie a vyhodnotené analýzou obrazu, s pomocou počítačového programu analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH). Tepelné charakteristiky častíc boli hodnotené pomocou diferenciálnej skenovacej kalorimetrie a meracieho programu DSC 200 F3 NETZSCH Proteus (Netzsch-Geratebau GmbH).

7.1 Vysvetlivky k tabuľkám a obrázkom

DSC	Diferenciálna skenovacia kalorimetria
ECD	Priemer ekvivalentnej častice. Hodnota ECD je priemer kružnice, ktorá má rovnakú plochu ako častica (μm).
Entalpia	Teplota topenia (J/g)
Feret max	Feretov priemer maximálny: najväčšia vzdialenosť rovnobežných čiar na protíahlých hraniciach častice (μm)
Feret min	Feretov priemer minimálny: najmenšia vzdialenosť rovnobežných čiar na protíahlých hraniciach častice (μm)
Max Y	Maximálna dĺžka všetkých vertikálnych vzdialeností nachádzajúcich sa v častici (μm)
Plocha	Plocha častice v jednotkách aktuálnej kalibrácie obrazu. Plocha sa vypočíta vynásobením počtu pixelov kalibračnými faktormi osy X a Y (μm^2)
s	Smerodatná odchýlka
Sféricita	Popisuje zaguľatenie alebo zaoblenie častice. Pohybuje sa v rozmedzí 0 až 1 (bezr.)
Tc	Teplota kryštalizácie určená hodnotou Peak exotermického píku na termograme ($^{\circ}\text{C}$)
Tg	Teplota skleneného prechodu určené hodnotou Tmid na termograme ($^{\circ}\text{C}$)
Tvarový faktor	Tvarový faktor slúži k popisu nerovnosti častíc a podobne ako u sféricity sa pohybuje v rozmedzí 0 až 1 (bezr.)
x	Priemer

7.2 Vplyv koncentrácie roztoku a teploty sušenia s využitím 2 mm trysky na veľkosť a tvar častíc

V tejto práci boli pripravené roztoky laktózy o koncentráciách 15 % a 20 % sušené tryskou o priemere 2 mm. Hodnotil sa vplyv koncentrácie roztokov. Ďalším vplyvom bola sledovaná vstupná teplota sušenia, ktorá bola v rozmedzí 150 °C – 210 °C pri vzorke o koncentráciách 20 % a vstupná teplota 160 °C – 210 °C pri vzorke o koncentráciách 15 %.

Častice získané sprejovým sušením boli roztriedené do siedmich veľkostných skupín, podľa parametra Max Y. Tento parameter vyjadruje maximálnu dĺžku všetkých vertikálnych vzdialeností nachádzajúcich sa v častici. Priemerné hodnoty meraných parametrov pre rozdielne koncentrované roztoky sušené pri rôznych teplotách sa nachádzajú v Tab. 3 – 15. Distribúcia častíc a kumulatívna četnosť sú zobrazené v Tab. 16 – 28 a Obr. 24 – 36. Mikroskopické snímky častíc získaných sušením roztokov obidvoch koncentrácií pri rôznej vstupnej teplote sú zobrazené na Obr. č. 10 – 22.

Kumulatívna četnosť a distribúcia veľkosti častíc

Sprejovo vysušené častice laktózy 15% roztoku vykazovali najväčší počet častíc vo veľkostných triedach 2,5 – 5 μm a 5 – 7,5 μm. Oproti tomu počty častíc menších než 2,5 μm a väčších než 15 μm sú minimálne a u väčšiny pripravených vzoriek sa takto veľké častice nevyskytovali. Vzorky laktózy sušenej pri teplotách 170 °C a 180 °C a 200 °C obsahovali najčastejšie častice vo veľkosti 5 -7,5 μm (Obr. 25,26 a 28, Tab. 17,18 a 20). U ostatných teplôt sa častice nachádzali v rozmedzí veľkosti častíc 2,5 - 5 μm (Obr.24,27 a 29, Tab. 16,19 a 21). Pokiaľ porovnáme podiel menších a väčších častíc (väčších či menších než 7,5 μm), sú tieto pomery u všetkých vzoriek veľmi podobné a vstupná teplota sušenia tu nemá významný vplyv. Z celkového pohľadu potom najväčšie častice vznikali pri teplotách 180 °C a 200 °C s priemernou hodnotou Max Y 6,84 μm a 7,69 μm (Tab. 29).

Podobne ako u koncentrácie 15 %, i v prípade 20% roztoku bol minimálny podiel častíc menších než 2,5 μm a väčších než 15 μm. Laktóza sušená pri nižších

teplotách 150 °C – 170 °C vykazovala väčšie množstvo častíc od veľkosti 5 -7,5 μm (Obr. 30 - 32, Tab. 22 - 24). U vyšších teplôt sa potom zvýšil podiel častíc v rozmedzí 2,5 – 5 μm (Obr. 33 – 36, Tab. 25 - 28). U týchto teplôt bol tiež nízky podiel častíc väčších než 7,5 μm. Z hľadiska veľkosti častíc je teda pre koncentráciu roztoku laktózy 20 %, vhodnejšie sušenie pri nižších teplotách, kde vznikajú väčšie častice. Po celkovom zistení, najväčšie častice vznikali pri vstupnej teplote 150 a 170 °C s priemernou hodnotou Max Y 7,29 μm a 8,00 μm.(Tab. 29).

Pokiaľ porovnáme veľkosť častíc medzi koncentraciami roztokov pri jednotlivých teplotách, väčšie priemerné veľkosti (podľa Max Y), boli vo väčšine prípadov získané pre 15 % roztok. Vzhľadom k distribúcií veľkosti častíc a vysokým smerodatným odchýlkam však tieto rozdiely nie sú významné.

Plocha

Na popísanie veľkosti častíc sa využíva plocha, ktorú častice zaberajú. Vypočíta sa vynásobením počtom pixelov kalibračnými faktormi osy X a Y. Je zistené, že ako rastie veľkosť častíc, ich plocha sa lineárne zvyšuje. V 15% roztoku sa častice laktózy najviac vyskytovali vo veľkostiach 2,5 - 5 μm a 5 – 7,5 μm. V prvej uvedenej veľkostnej skupine sa plocha častíc rozliehala v rozmedzí 12,68 – 14,74 μm², kde najväčšiu plochu mali častice sušené pri vstupnej teplote 190 °C. Vo veľkostnej skupine 5 – 7,5 μm sa plocha častíc pohybovala od 25,64 – 28,40 μm², tu bola najväčšia plocha vysušených častíc laktózy pri vstupnej teplote 170 °C. Rovnako ako pri veľkosti častíc, ani na plochu tu nemá teplota sušenia významný vplyv a prípadné rozdiely sú pokryté odchýlkami merania.

V roztoku o koncentracii 20 % sa u nižších teplôt najviac vyskytovali častice o veľkosti 5 – 7,5 μm, čo odpovedá plochám 27,00 – 28,56 μm², u vyšších teplotách sa najviac vyskytovali častice vo veľkosti 2,5 - 5 μm v rozmedzí plochy od 12,42 – 12,70 μm². Najväčšiu plochu vykazovali častice laktózy sušenej pri vstupnej teplote 170 °C, čo tiež odpovedá hodnoteniu distribúcie veľkosti častíc. Rovnako tak hodnotenie veľkosti odpovedá aj urovňaniu plôch rôznych koncentracií odpovedajúcej teplote. Okrem teplôt 150 a 170 °C boli vyššie hodnoty zistené u koncentracie 15 %.

Sfericita a tvarový faktor

Všetky pripravené vzorky sušenej laktózy boli pozorované mikroskopom. Častice pripravené z roztokov obidvoch koncentrácií mali pri všetkých použitých vstupných teplotách sušenia pravidelný guľovitý tvar. Obrázky častíc sú na Obr. 10 - 22. Hodnoty sfericity a tvarového faktoru boli rovné 1. Sfericita popisuje zaoblenie a guľatosť častíc. Čím je hodnota bližšia k 1, tým je častica guľatejšia. Tvarový faktor informuje o tom, ako je častica guľatá z pohľadu povrchových nerovností. Jeho hodnota sa pohybuje v rovnakom rozmedzí ako je sfericita (0 – 1), pri dokonale hladkých časticiach je tvarový faktor 1. Pre porovnanie sú na Obr. 23 zobrazené častice laktózy pred sprejovým sušením.

Plošný ekvivalentný priemer

Ďalším hodnoteným parametrom je ECD (plošný ekvivalentný priemer). Je to priemer kružnice, ktorá má rovnakú plochu ako pozorované častice. Táto hodnota sa tiež zvyšuje s rastúcou veľkosťou častíc. Pri koncentrácií roztoku 15 % vo veľkostnej triede 2,5 - 5 μm je veľkosť ECD medzi 4,11 - 4,62 μm a 5 – 7,5 μm je veľkosť ECD medzi 5,98 – 6,12 μm . Priemerné hodnoty sa pohybujú v rozmedzí 6,33 – 7,69 μm a vplyv teploty je minimálny.

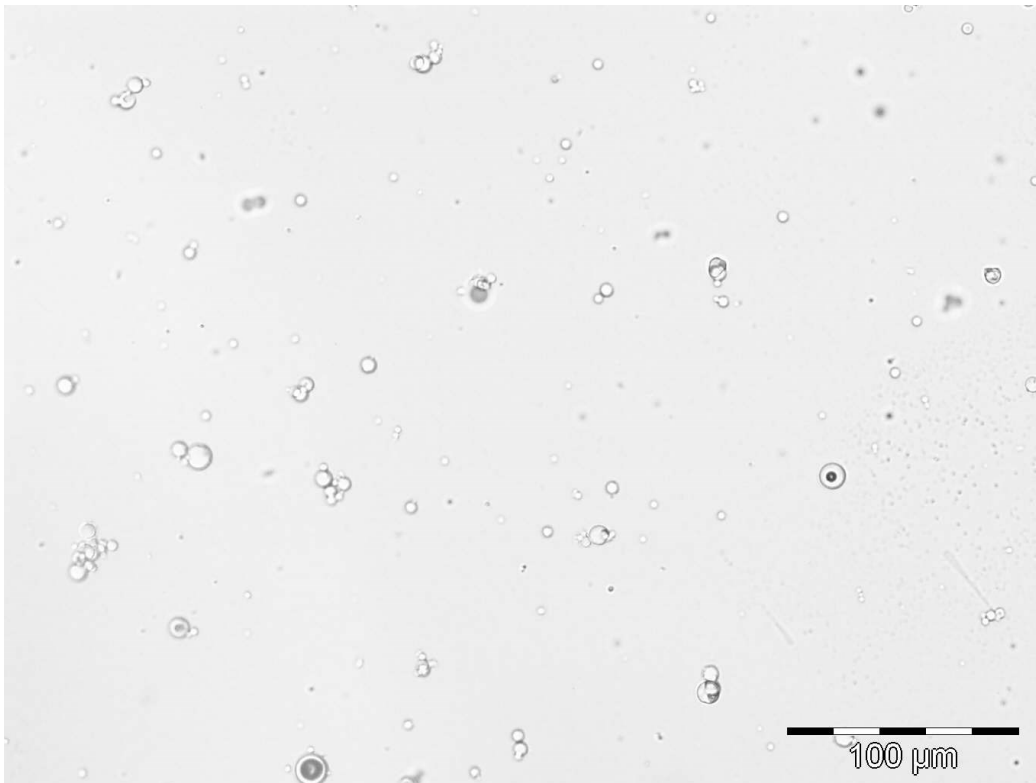
Pri 20 % koncentrácií roztoku je rovnako ako u veľkosti a plôch nepatrný rozdiel u teplôt 150 a 170 °C a to vďaka väčšej veľkosti častíc. Priemerné hodnoty pro tieto teploty sú 7,29 a 7,99 μm a pre najviac zastúpenú veľkosť 5 – 7,5 μm v tomto prípade ECD odpovedá rozmedzie 6,30 a 6,14 μm . Pri ostatných teplotách bola najviac zastúpená skupina veľkosti častíc 2,5 - 5 μm , kde veľkosť ECD je v rozmedzí 4,23 – 4,75 μm . Vzhľadom k tomu, že sú hodnotené častice sférické, sú hodnoty plošného ekvivalentného priemeru podobné parametrom Max Y, Feret max a Feret min.

Feretov maximálny a minimálny priemer

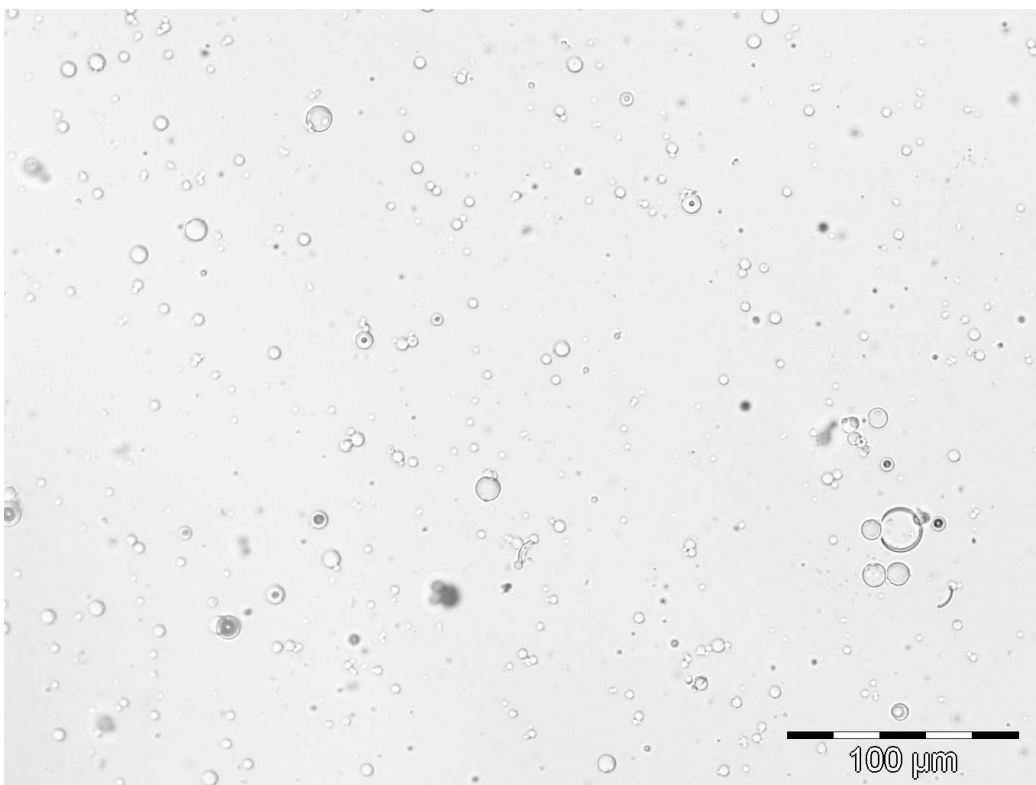
Tieto hodnoty predstavujú najväčšiu a najmenšiu vzdialenosť rovnobežných čiar na protíahlých hraniciach častice. Pri dokonale sférických časticiach by tieto hodnoty mali byť rovnaké. V hodnotených časticiach sa medzi týmito priemermi vyskytli malé rozdiely, ktoré sú však zanedbateľné. S rastúcou veľkosťou častíc sa hodnoty týchto priemerov zvyšovali.

V 15 % roztoku sa častice najviac vyskytovali vo veľkostiach 2,5 - 5 μm a 5 – 7,5 μm . V prvej uvedenej veľkostnej skupine sa Feret max vyskytoval v rozmedzí 4,38 – 4,87 μm a Feret min 4,09 – 4,60 μm , kde najväčší Feret max a min mali častice sušené pri vstupnej teplote 200 °C. Vo veľkostnej skupine 5 – 7,5 μm sa hodnoty Feret max pohybovali medzi 6,26 – 7,46 μm a Feret min 6,00 – 6,75 μm , tu boli hodnoty Feret max a Feret min najväčšie pri vstupnej teplote 160 °C. Tvrdenie, že hodnoty týchto priemerov sa zvyšovali s rastúcou veľkosťou častíc, bolo v tomto prípade potvrdené.

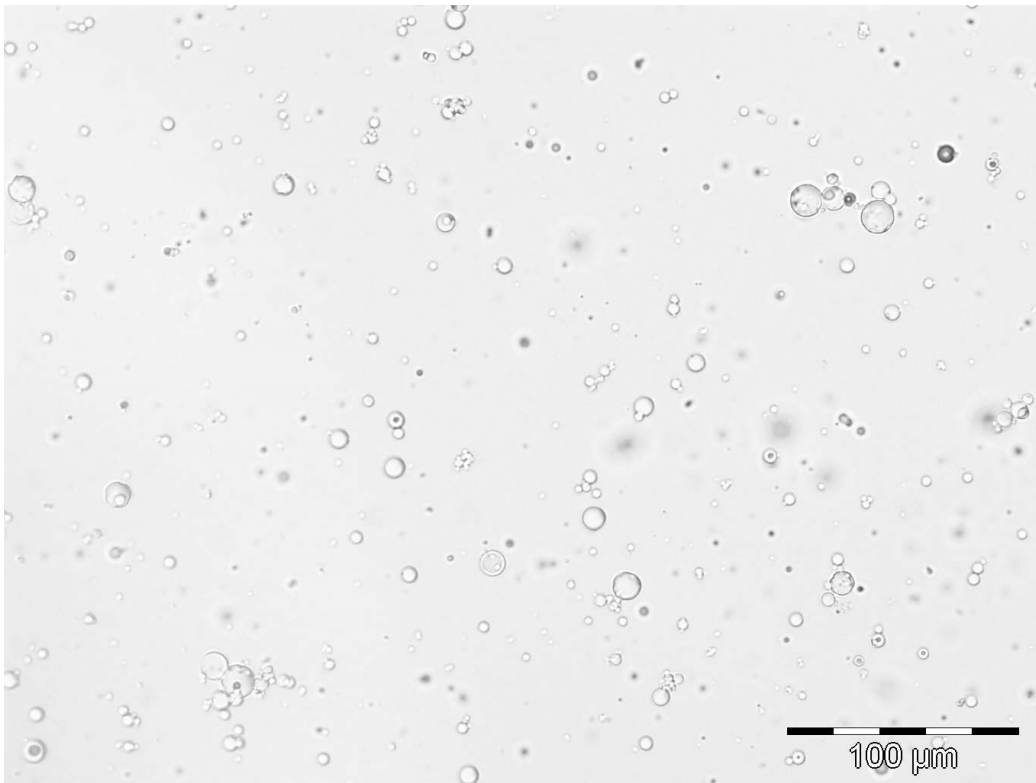
V roztoku o koncentrácií 20 % sa u nižších teplôt najviac vyskytovali častice o veľkosti 5 – 7,5 μm a hodnoty priemerov Feret max boli 5,86 - 6,44 μm a Feret min 5,98 – 6,32 μm , u vyšších teplôt sa najviac vyskytovali častice vo veľkosti 2,5 - 5 μm v rozmedzí priemer hodnôt Feret max 3,98 – 4,37 μm a Feret min 4,21 – 4,73 μm . Najväčšie priemery hodnôt Feret max a Feret min vykazovali častice laktózy sušenej pri vstupnej teplote 170 °C



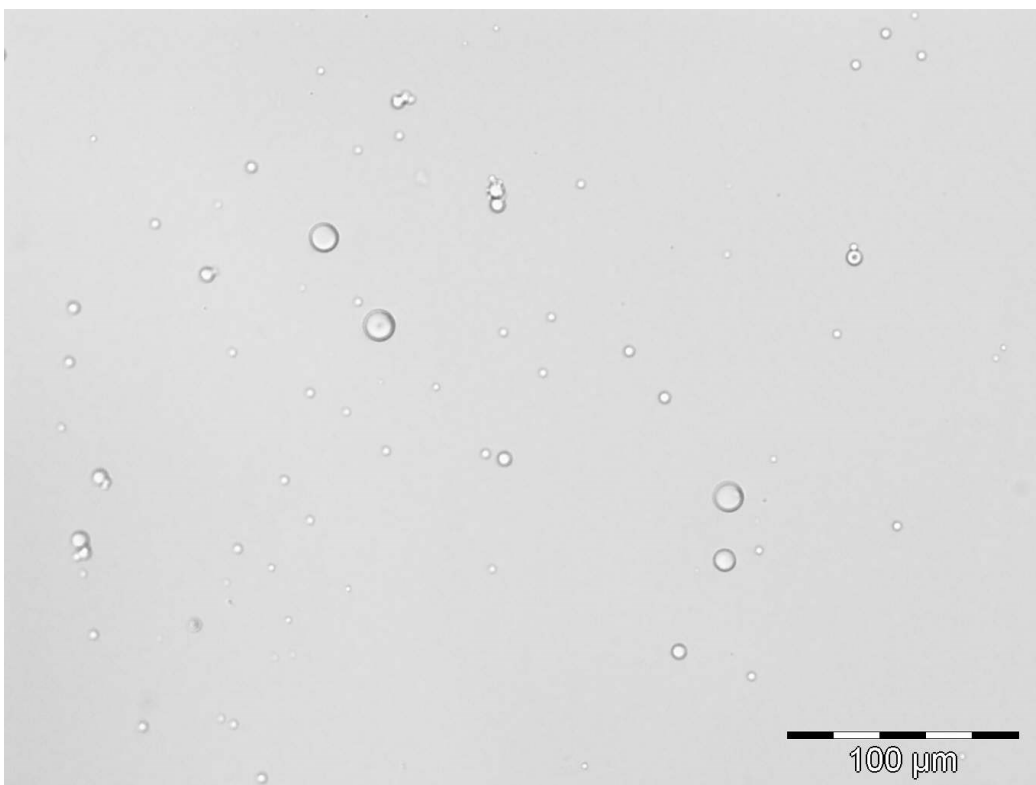
Obr.10 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 160°C



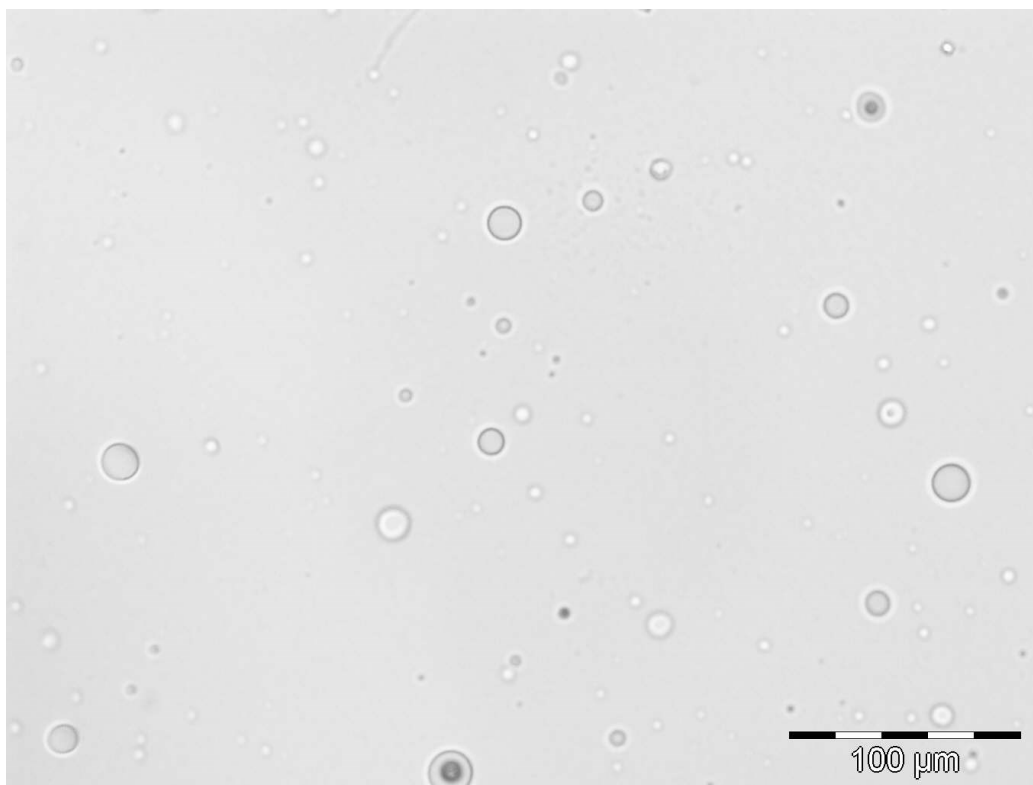
Obr.11 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 170°C



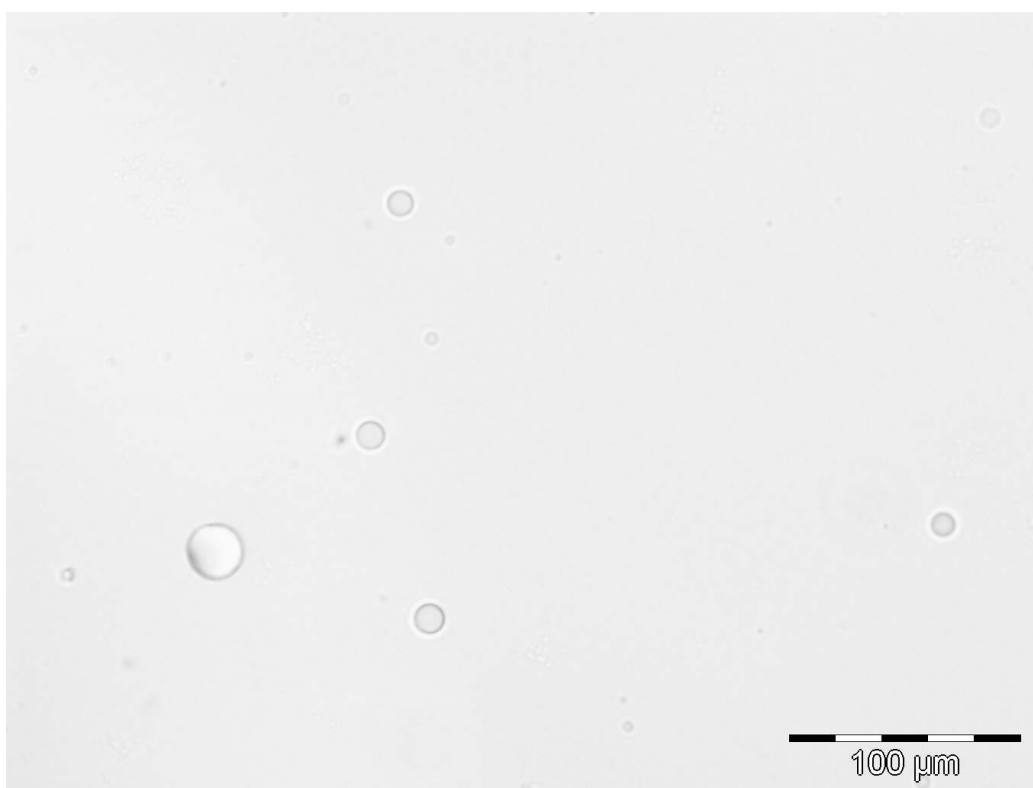
Obr.12 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 180°C



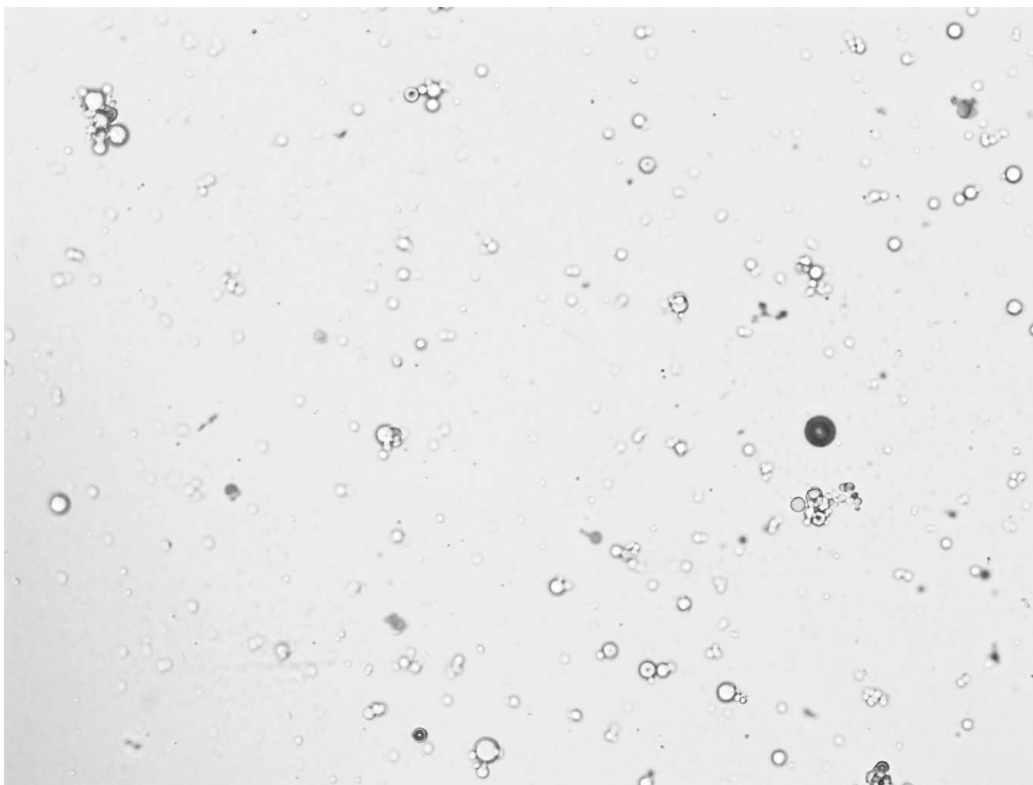
Obr.13 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 190°C



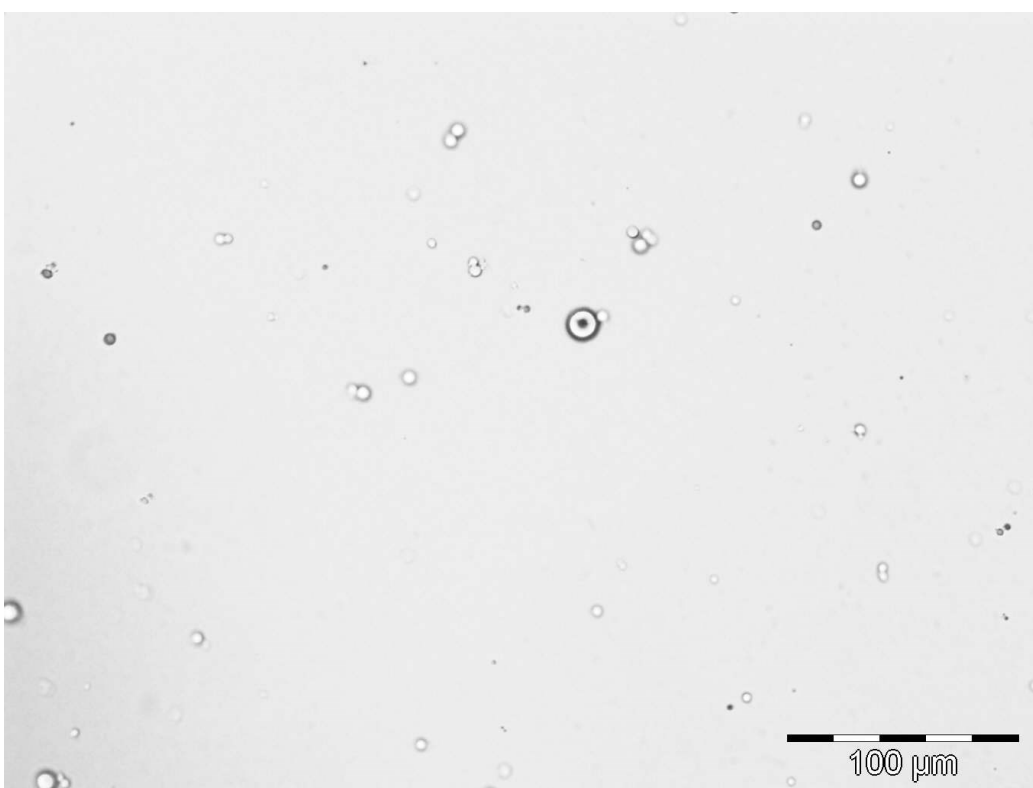
Obr.14 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 200°C



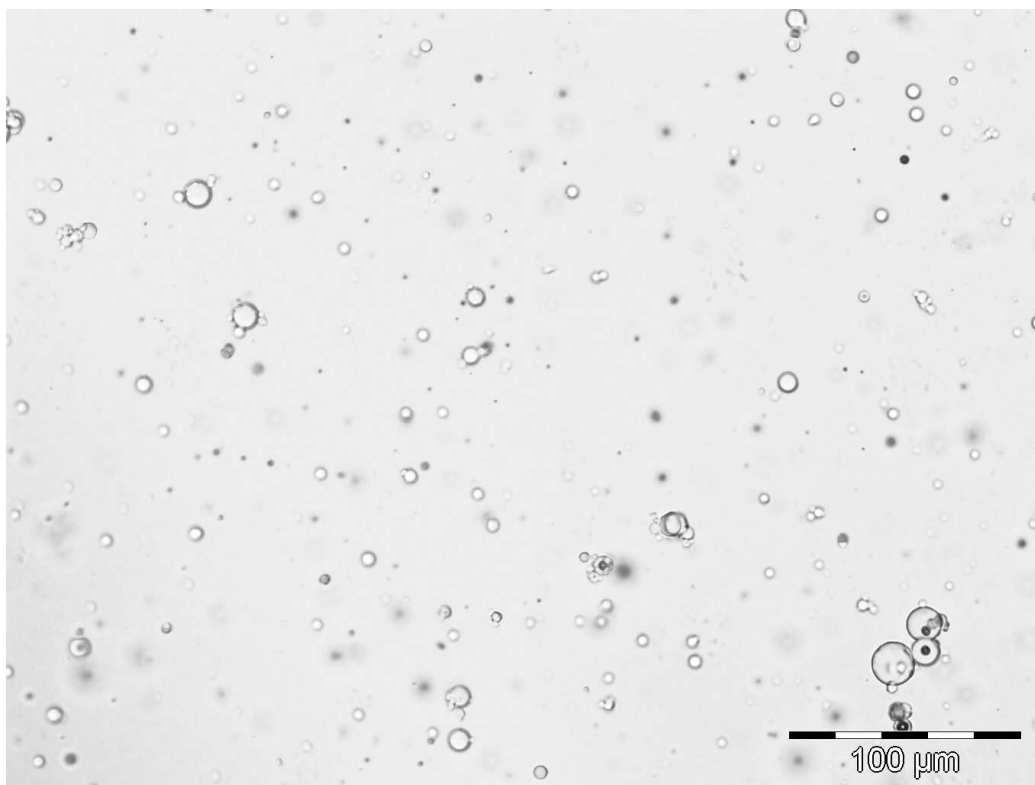
Obr.15 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 15% a vstupnej teplote 210°C



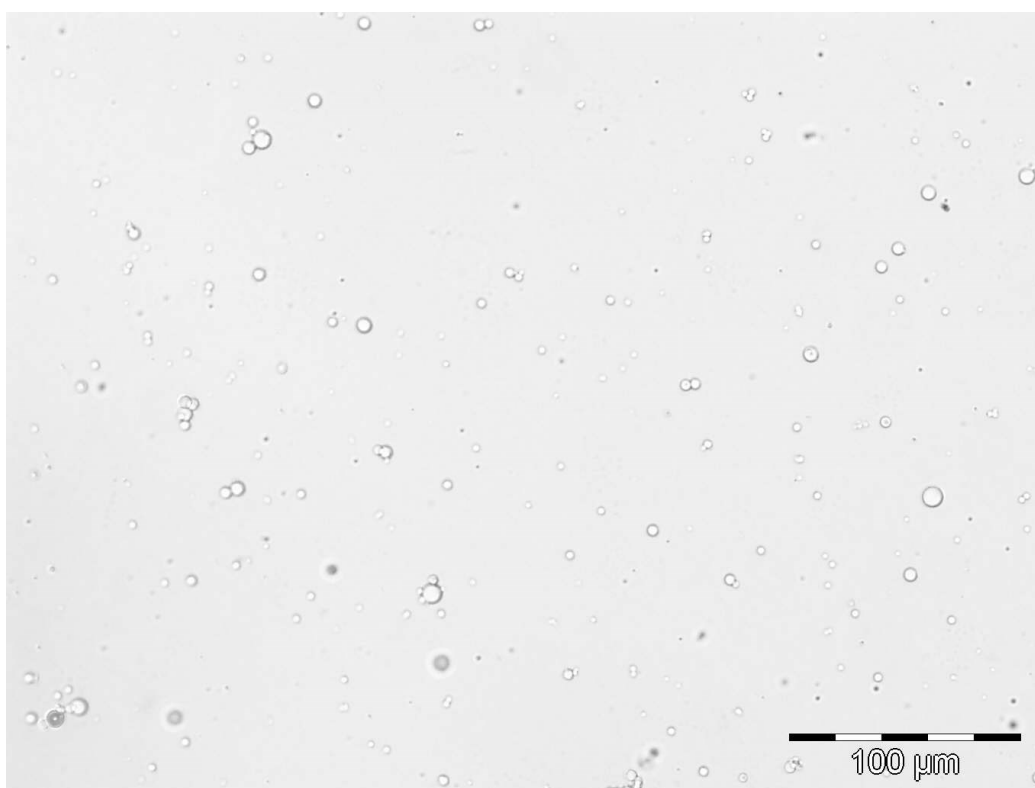
Obr.16 Mikročastice laktózy pri koncentracií 20% a vstupnej teplote 150°C



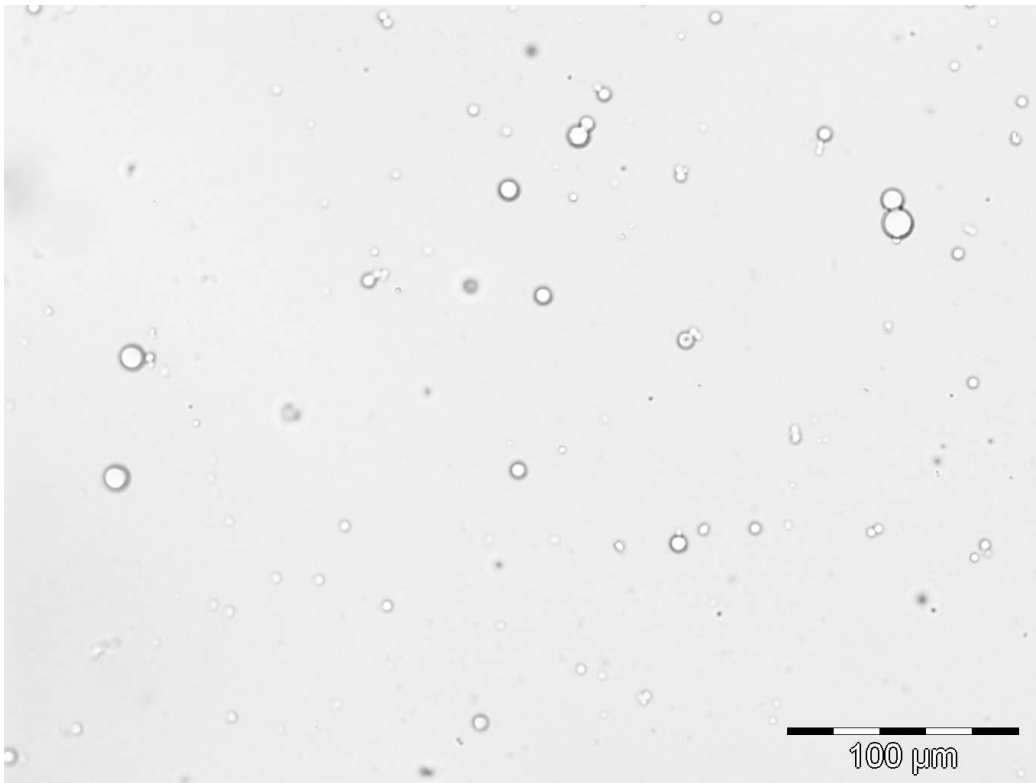
Obr.17 Mikročastice laktózy pri koncentracií 20% a vstupnej teplote 160°C



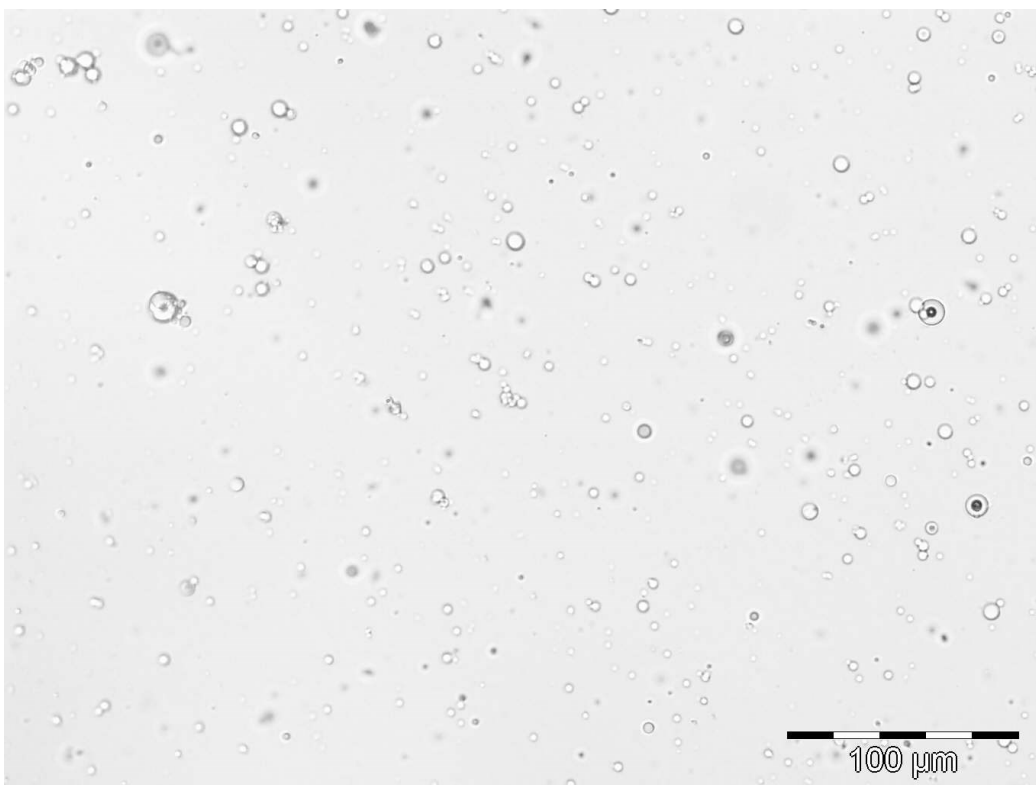
Obr.18 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 20% a vstupnej teplote 170°C



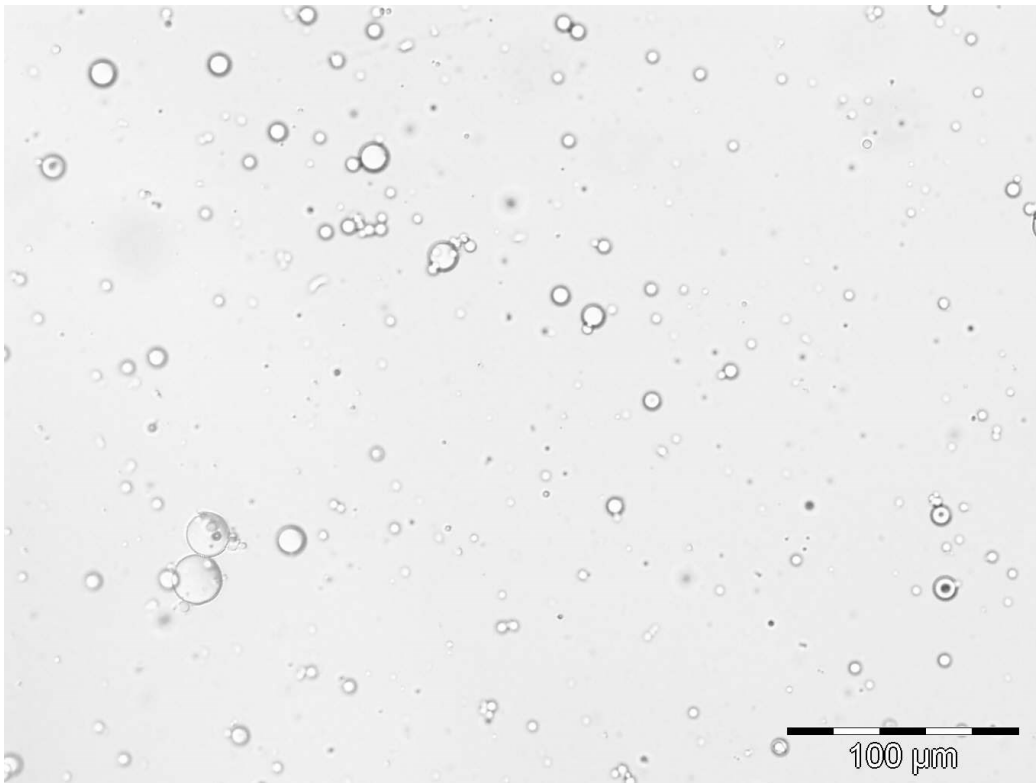
Obr.19 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 20% a vstupnej teplote 180°C



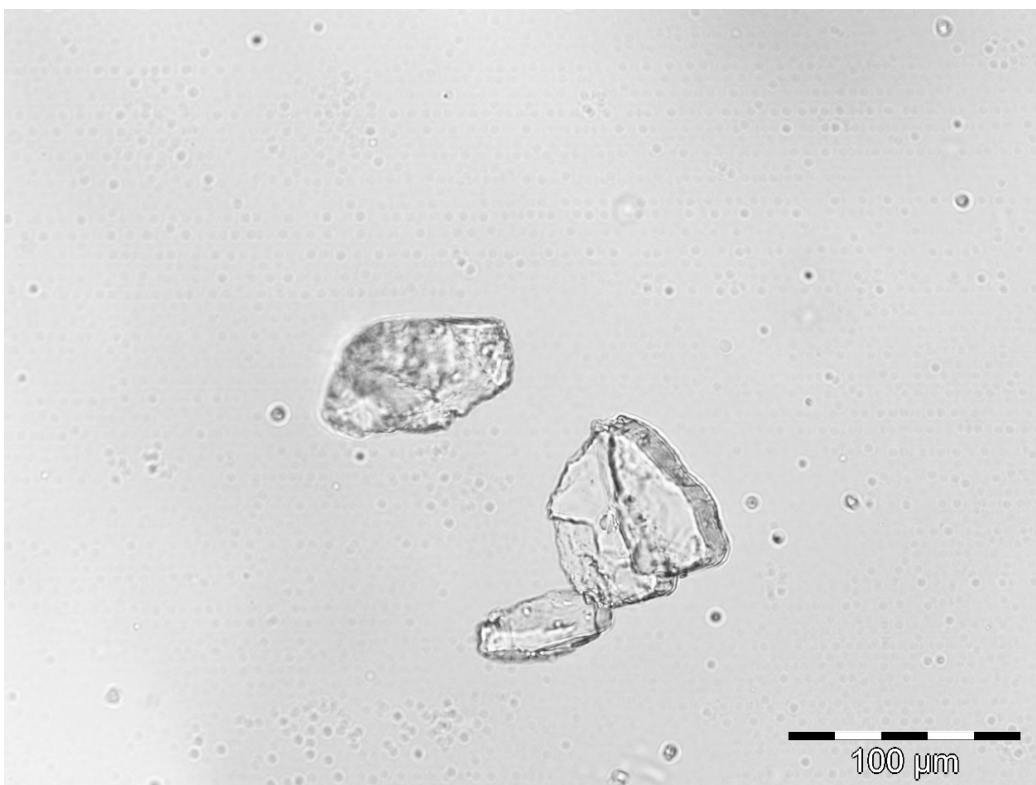
Obr.20 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 20% a vstupnej teplote 190°C



Obr.21 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 20% a vstupnej teplote 200°C



Obr.22 Mikročastice laktózy pri koncentrácii 20% a vstupnej teplote 210°C



Obr.23 Mikročastica monohydrátu D-laktózy

Tab. 3 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 160°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	12,68	3,76	1	0	1	0	4,59	1,29	4,41	0,56	4,39	0,57	4,67	0,54
5–7,5	26,18	4,98	1	0	1	0	6,12	0,00	6,13	0,43	6,75	0,00	7,46	0,36
7,5–10	50,68	10,88	1	0	1	0	7,61	0,97	8,43	0,13	8,45	0,10	9,09	1,16
10–15	102,57	31,62	1	0	1	0	11,88	1,67	11,78	1,67	11,77	1,67	12,11	1,69
15–20	240,75	38,07	1	0	1	0	17,77	1,37	17,74	1,36	17,74	1,36	18,13	1,39
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 4 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 170°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	8,97	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,18	0,00	2,29	0,00	2,29	0,00	2,29	0,00
2,5–5	13,22	3,58	1,00	0,00	1,00	0,00	4,38	0,60	4,37	0,59	4,35	0,60	4,63	0,56
5–7,5	28,40	4,76	1,00	0,00	1,00	0,00	6,19	0,12	6,19	0,60	6,30	0,51	6,59	0,56
7,5–10	48,46	7,68	1,00	0,00	1,00	0,00	8,14	0,61	8,13	0,61	8,13	0,61	8,45	0,59
10–15	94,50	19,03	1,00	0,00	1,00	0,00	11,21	1,08	11,21	1,07	11,21	1,06	11,55	1,09
15–20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
>20	369,56	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	22,36	0,00	22,58	0,00	22,58	0,00	22,58	0,00

Tab. 5 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 180°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	14,29	3,02	1,00	0,00	1,00	0,00	4,55	0,50	4,55	0,49	4,53	0,50	4,80	0,47
5–7,5	25,64	4,59	1,00	0,00	1,00	0,00	6,12	1,33	6,02	0,14	6,00	0,50	6,26	0,55
7,5–10	47,92	36,82	1,00	0,00	1,00	0,00	8,20	0,72	8,19	0,72	8,19	0,72	8,54	0,70
10–15	96,39	18,29	1,00	0,00	1,00	0,00	11,32	1,02	11,32	1,01	11,32	1,01	11,67	1,03
15–20	303,47	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	19,94	0,00	19,92	0,00	19,92	0,00	20,34	0,00
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 6 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 190°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	2,19	0,97	0,99	0,00	1,00	0,00	1,97	0,32	1,96	0,38	1,96	0,38	2,14	0,33
2,5–5	14,74	9,10	1,00	0,00	1,00	0,00	4,11	0,71	4,11	0,70	4,09	0,70	4,38	0,67
5–7,5	27,02	4,76	1,00	0,00	1,00	0,00	6,12	0,56	6,15	0,51	6,15	0,51	6,42	0,57
7,5–10	53,50	9,75	1,00	0,00	1,00	0,00	8,53	0,75	8,37	0,26	8,52	0,75	8,84	0,73
10–15	106,89	22,45	1,00	0,00	1,00	0,00	11,90	1,22	11,89	1,21	11,89	1,21	12,25	1,23
15–20	227,94	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	17,37	0,00	17,30	0,00	17,31	0,00	17,74	0,00
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 7 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 200°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	3,03	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,25	0,00	2,29	0,00	2,29	0,00	2,43	0,00
2,5–5	14,73	2,67	1,00	0,00	1,00	0,00	4,62	0,45	4,62	0,43	4,60	0,45	4,87	0,41
5–7,5	25,73	9,57	1,00	0,00	1,00	0,00	5,98	0,54	6,04	0,05	6,01	0,51	6,27	0,56
7,5–10	52,91	9,57	1,00	0,00	1,00	0,00	8,48	0,74	8,47	0,74	8,47	0,74	8,80	0,72
10–15	107,17	26,48	1,00	0,00	1,00	0,00	11,88	1,42	11,88	1,41	11,88	1,41	12,26	1,43
15–20	219,88	39,56	1,00	0,00	1,00	0,00	16,98	1,51	16,94	1,50	16,94	1,50	17,34	1,52
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 8 Geometrická charakteristika častíc 15% roztoku laktózy pri teplote 210°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	1,95	1,12	1,00	0,00	1,00	0,00	1,79	0,60	1,78	0,63	1,78	0,64	1,95	0,63
2,5–5	13,29	3,50	1,00	0,00	1,00	0,00	4,38	0,60	4,44	0,29	4,36	0,59	4,64	0,56
5–7,5	27,49	4,45	1,00	0,00	1,00	0,00	6,18	0,52	6,20	0,48	6,21	0,48	6,48	0,53
7,5–10	54,44	10,39	1,00	0,00	1,00	0,00	8,59	0,80	8,59	0,80	8,59	0,80	8,92	0,78
10–15	115,43	33,06	1,00	0,00	1,00	0,00	12,29	1,72	12,29	1,71	12,29	1,71	12,64	1,73
15–20	272,19	62,55	1,00	0,00	1,00	0,00	18,80	2,27	18,77	2,29	18,78	2,29	19,19	2,29
>20	396,55	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	23,21	0,00	23,18	0,00	23,07	0,00	23,79	0,00

Tab. 9 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 150°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	15,51	2,63	1,00	0,00	1,00	0,00	4,75	0,45	4,73	0,43	4,73	0,44	4,13	0,50
5–7,5	27,18	4,83	1,00	0,00	1,00	0,00	6,14	0,56	6,17	0,52	6,17	0,52	6,13	0,75
7,5–10	51,05	10,57	1,00	0,00	1,00	0,00	8,33	0,81	8,32	0,81	8,32	0,81	8,66	0,79
10–15	90,58	21,65	1,00	0,00	1,00	0,00	10,96	1,18	10,96	1,17	10,97	1,17	11,28	1,20
15–20	178,37	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	15,39	0,00	15,35	0,00	15,35	0,00	15,76	0,00
>20	356,91	46,49	1,00	0,00	1,00	0,00	21,59	0,96	21,55	0,98	21,55	0,98	21,98	1,00

Tab. 10 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 160°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	13,73	2,83	1,00	0,00	1,00	0,00	4,47	0,45	4,47	0,44	4,44	0,46	4,37	0,25
5–7,5	27,00	5,03	1,00	0,00	1,00	0,00	6,12	0,58	6,14	0,54	6,15	0,54	6,05	0,77
7,5–10	54,36	9,23	1,00	0,00	1,00	0,00	8,59	0,70	8,59	0,70	8,59	0,70	8,92	0,69
10–15	115,36	27,79	1,00	0,00	1,00	0,00	12,33	1,39	12,33	1,38	12,32	1,38	12,67	1,39
15–20	265,70	53,41	1,00	0,00	1,00	0,00	18,66	1,28	18,61	1,31	18,61	1,31	17,74	0,00
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 11 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 170°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	14,11	3,95	1,00	0,00	1,00	0,00	4,50	0,68	4,50	0,66	4,49	0,66	3,98	0,56
5–7,5	28,56	4,44	1,00	0,00	1,00	0,00	6,30	0,51	6,32	0,47	6,32	0,47	6,44	0,68
7,5–10	51,27	8,77	1,00	0,00	1,00	0,00	8,36	0,68	8,35	0,68	8,35	0,68	8,68	0,66
10–15	102,40	22,99	1,00	0,00	1,00	0,00	11,65	1,24	11,64	1,23	11,63	1,23	11,90	1,16
15–20	211,42	28,62	1,00	0,00	1,00	0,00	16,71	0,94	16,65	0,92	16,65	0,92	16,57	1,19
>20	345,28	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	21,25	0,00	21,22	0,00	21,22	0,00	21,62	0,00

Tab. 12 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 180°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	12,67	3,87	1,00	0,00	1,00	0,00	4,28	0,65	4,28	0,64	4,26	0,65	4,09	0,45
5–7,5	26,57	4,67	1,00	0,00	1,00	0,00	6,07	0,54	6,10	0,50	6,10	0,50	5,89	0,74
7,5–10	49,73	8,97	1,00	0,00	1,00	0,00	8,23	0,68	8,23	0,68	8,23	0,68	8,56	0,66
10–15	75,87	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	10,12	0,00	10,12	0,00	10,12	0,00	10,40	0,00
15–20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 13 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 190°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	3,03	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,25	0,00	2,29	0,00	2,29	0,00	2,43	0,00
2,5–5	12,42	3,74	1,00	0,00	1,00	0,00	4,23	0,65	4,24	0,64	4,21	0,64	4,15	0,48
5–7,5	26,11	5,23	1,00	0,00	1,00	0,00	6,02	0,60	6,05	0,56	6,05	0,56	5,86	0,75
7,5–10	48,12	9,07	1,00	0,00	1,00	0,00	8,10	0,71	8,10	0,71	8,10	0,71	8,45	0,69
10–15	102,60	22,23	1,00	0,00	1,00	0,00	11,66	1,17	11,66	1,16	11,66	1,16	12,01	1,18
15–20	194,22	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	16,02	0,00	16,00	0,00	16,00	0,00	16,34	0,00
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 14 Geometrická charakteristika častíc 20% roztoku laktózy pri teplote 200°C, 2 mm tryskou

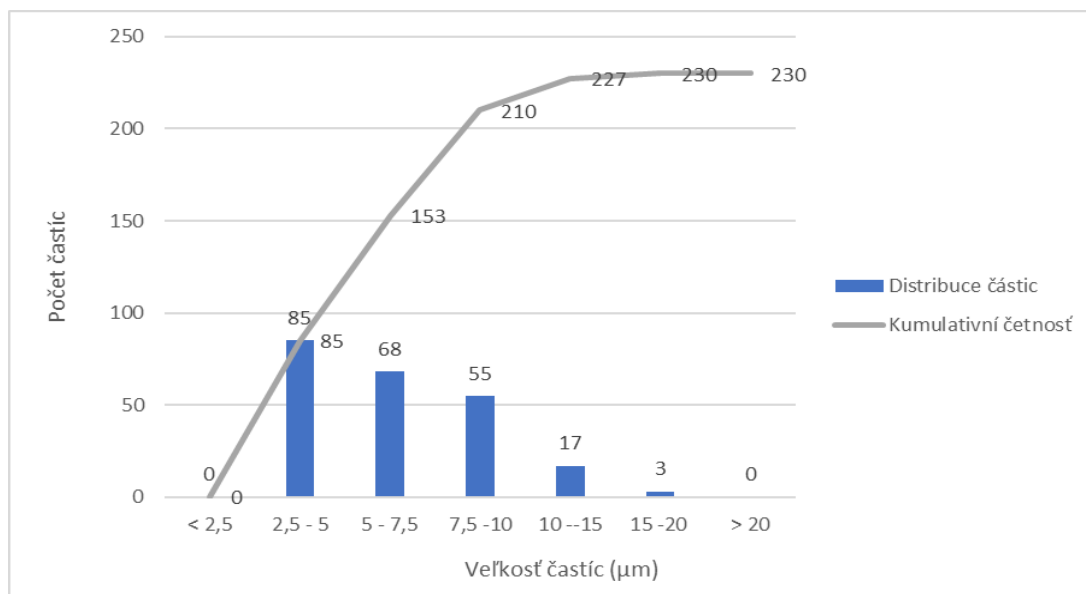
Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,5–5	12,51	3,76	1,00	0,00	1,00	0,00	4,26	0,63	4,25	0,63	4,24	0,63	4,12	0,43
5–7,5	25,42	4,40	1,00	0,00	1,00	0,00	5,94	0,51	5,98	0,48	5,98	0,48	5,75	0,67
7,5–10	51,77	8,32	1,00	0,00	1,00	0,00	8,40	0,63	8,39	0,63	8,39	0,63	8,73	0,62
10–15	97,15	23,74	1,00	0,00	1,00	0,00	11,34	1,20	11,35	1,20	11,35	1,20	11,69	1,22
15–20	210,74	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	16,64	0,00	16,65	0,00	16,65	0,00	16,97	0,00
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 15 Geometrická charakteristika částic 20% roztoku laktózy při teplotě 210°C, 2 mm tryskou

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	3,03	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,25	0,00	2,29	0,00	2,29	0,00	2,43	0,00
2,5–5	12,70	3,89	1,00	0,00	1,00	0,00	4,37	0,02	4,28	0,65	4,26	0,65	4,08	0,45
5–7,5	27,05	4,70	1,00	0,00	1,00	0,00	6,07	0,10	6,15	0,02	6,16	0,50	5,93	0,77
7,5–10	50,12	8,38	1,00	0,00	1,00	0,00	8,27	0,65	8,26	0,65	8,26	0,64	8,60	0,63
10–15	100,89	29,42	1,00	0,00	1,00	0,00	11,51	1,57	11,51	1,57	11,51	1,57	11,83	1,60
15–20	212,26	41,86	1,00	0,00	1,00	0,00	16,71	1,40	16,65	1,39	16,65	1,39	17,07	1,40
>20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tab. 16: Kumulatívní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 160 °C, 2,0 mm tryska

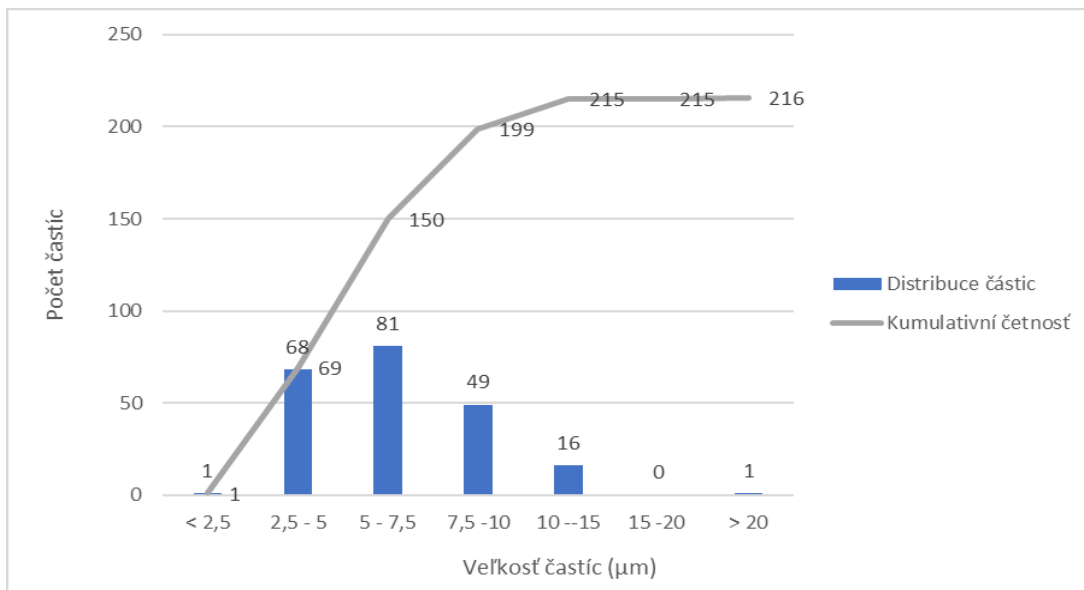
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	0	85	68	57	17	3	0
Kumulativní četnost	0	85	153	210	227	230	230



Obr. 24: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 160 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 17: Kumulatívní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 170 °C, 2,0 mm tryska

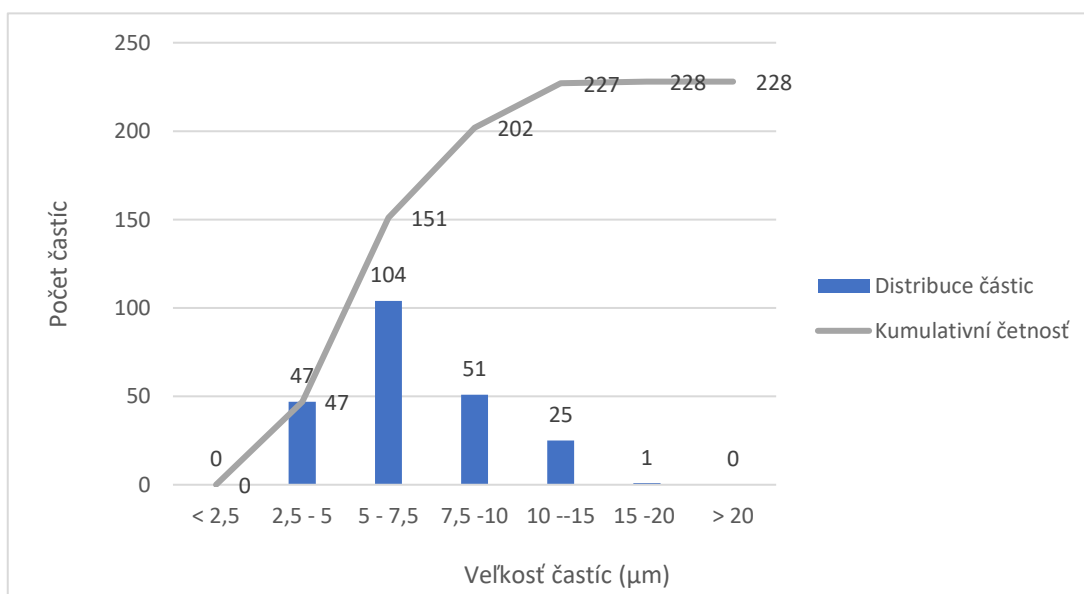
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	1	68	81	49	16	0	1
Kumulativní četnost	1	69	150	199	215	215	216



Obr. 25: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 170 °C, 2.0 mm tryska

Tab. 18: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 180 °C, 2,0 mm tryska

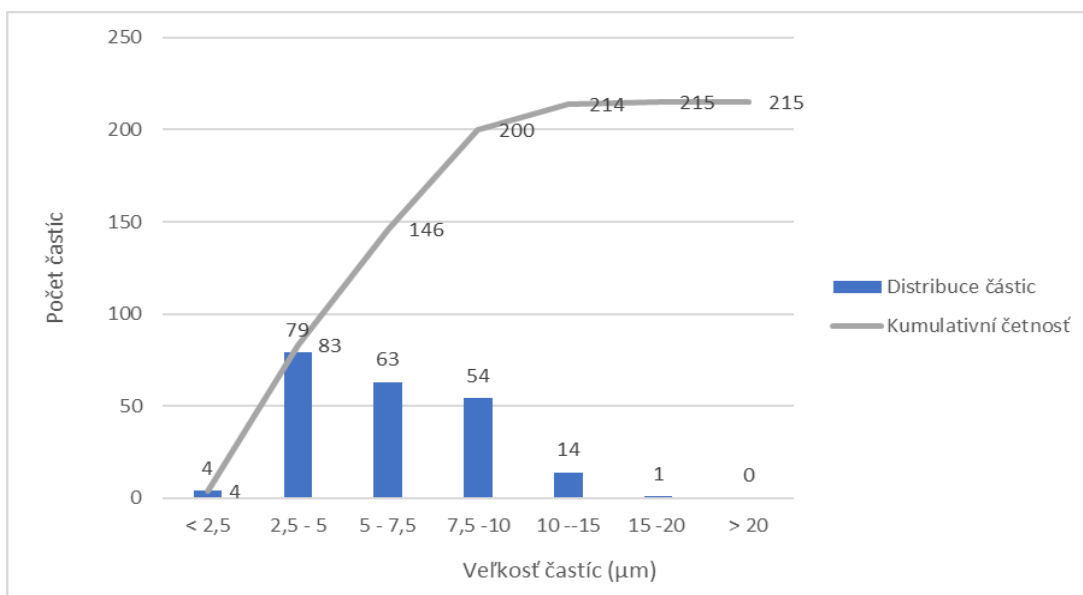
Velkosť částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	0	47	104	51	25	1	0
Kumulativní četnost	0	47	151	202	227	228	228



Obr. 26: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 180 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 19: Kumulatívni četnosť a distribúcia veľkosti častíc 15% roztoku laktózy sušenej pri 190 °C, 2,0 mm tryska

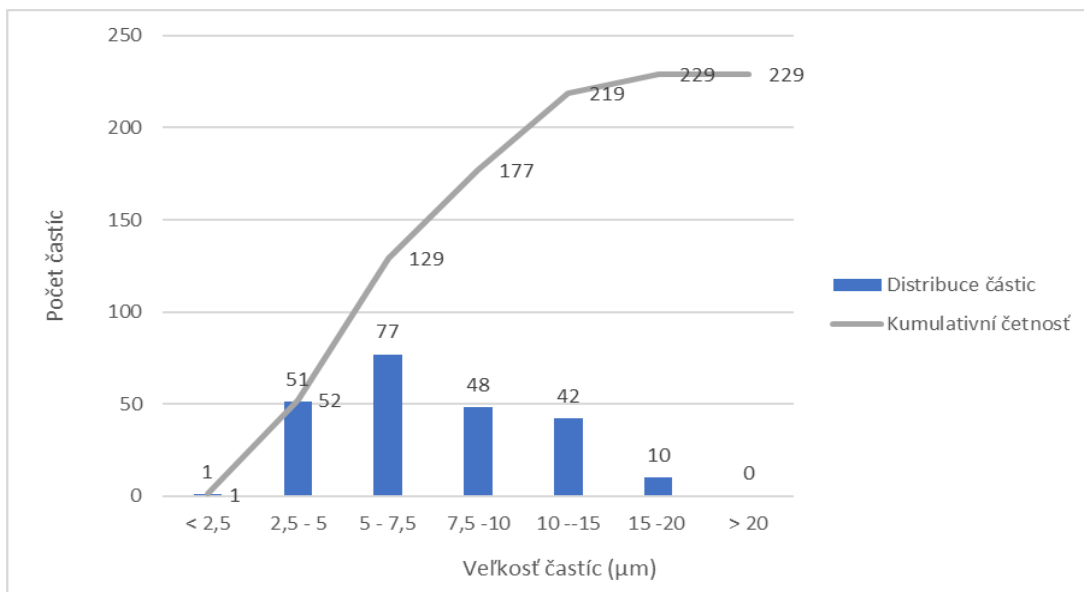
Veľkosť častíc (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribúcia častíc	4	79	63	54	14	1	0
Kumulatívni četnosť	4	83	146	200	214	215	215



Obr. 27: Graf kumulatívni četnosti distribúcia veľkosti častíc 15% roztoku laktózy sušenej pri 190 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 20: Kumulatívni četnosť a distribúcia veľkosti častíc 15% roztoku laktózy sušenej pri 200 °C, 2,0 mm tryska

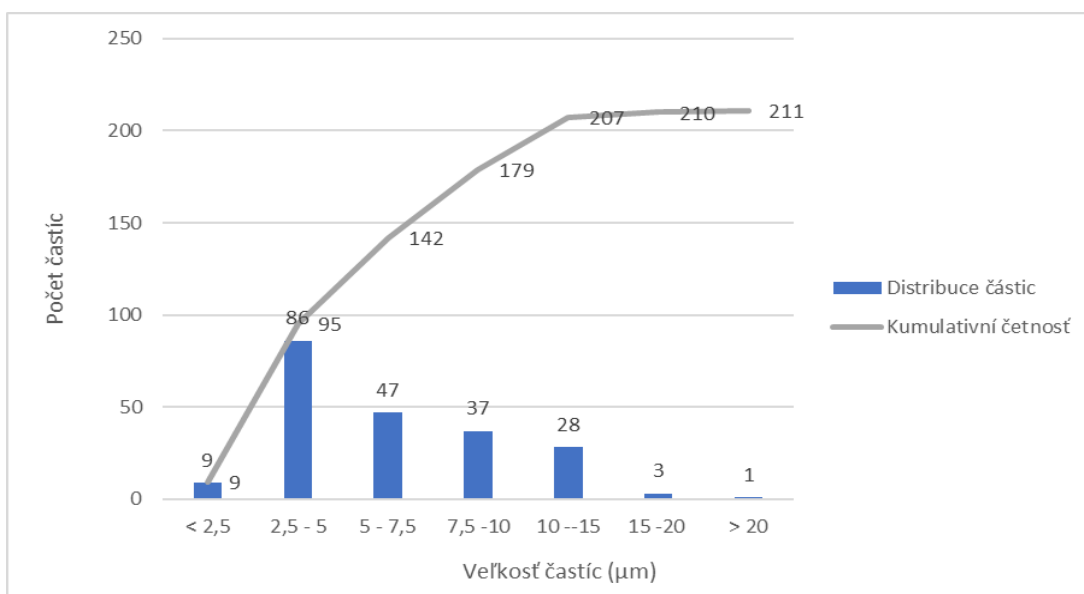
Veľkosť častíc (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribúcia častíc	1	51	77	48	42	10	0
Kumulatívni četnosť	1	52	129	177	219	229	229



Obr. 28: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 200 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 21: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 210 °C, 2,0 mm tryska

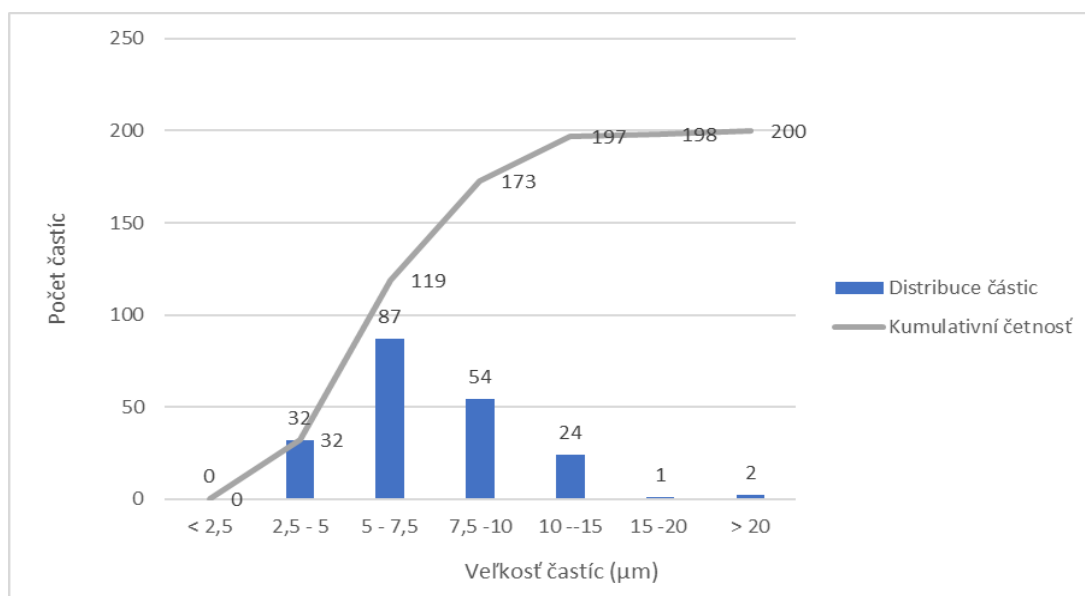
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5-5	5-7,5	7,5-10	10-15	15-20	>20
Distribuce částic	9	86	47	37	28	3	1
Kumulativní četnost	9	95	142	179	207	210	211



Obr. 29: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15% roztoku laktózy sušenej pri 210 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 22: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 150 °C, 2,0 mm tryska

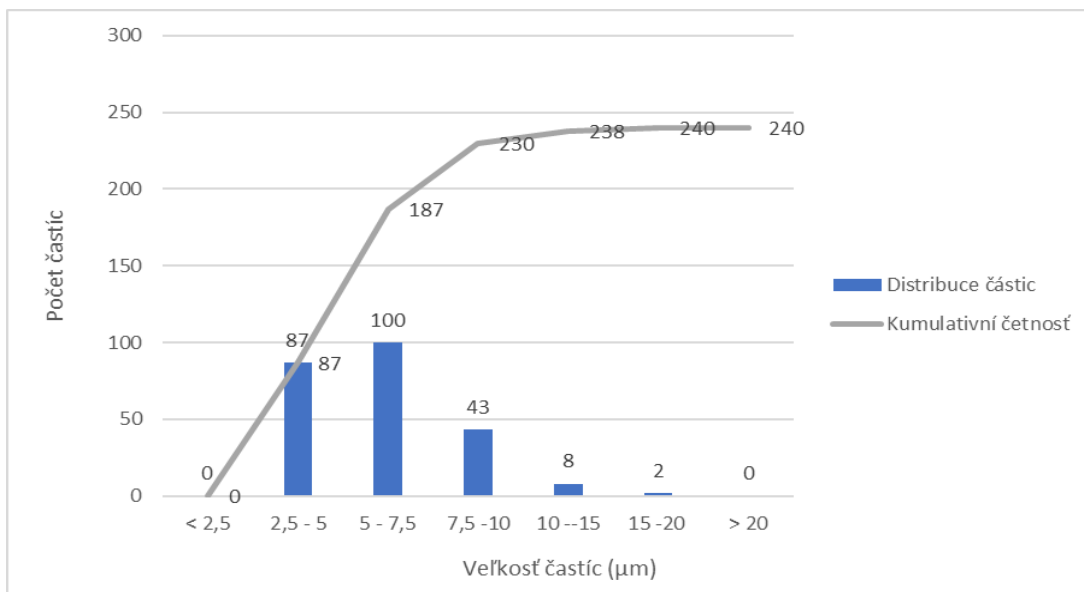
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	0	32	87	54	24	1	2
Kumulativní četnost	0	32	119	173	197	198	200



Obr. 30: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 150 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 23: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 160 °C, 2,0 mm tryska

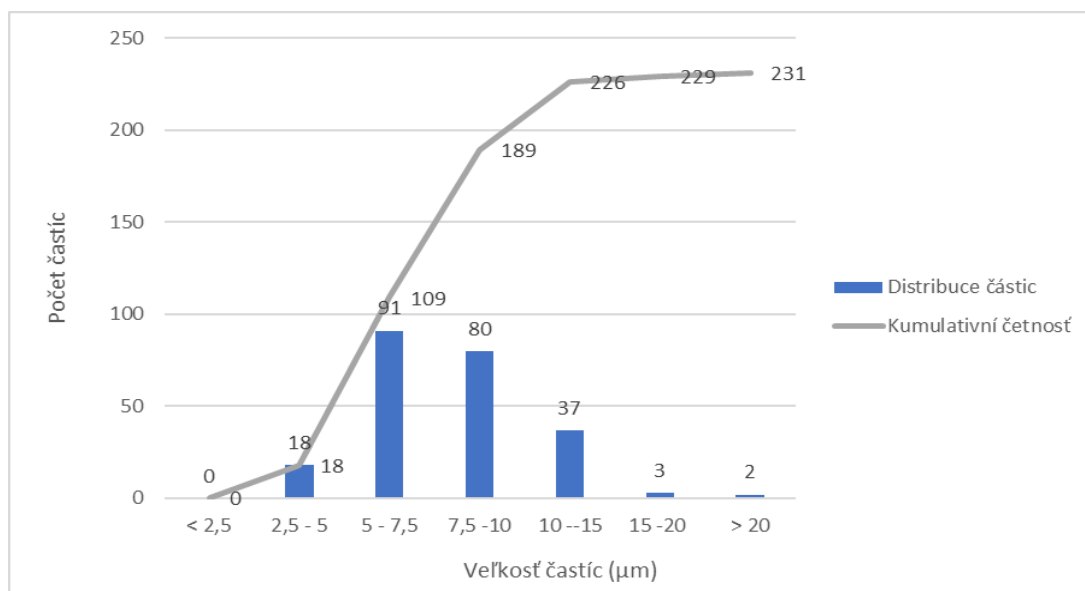
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	0	87	100	43	8	2	0
Kumulativní četnost	0	87	187	230	238	240	240



Obr. 31: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 160 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 24: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 170 °C, 2,0 mm tryska

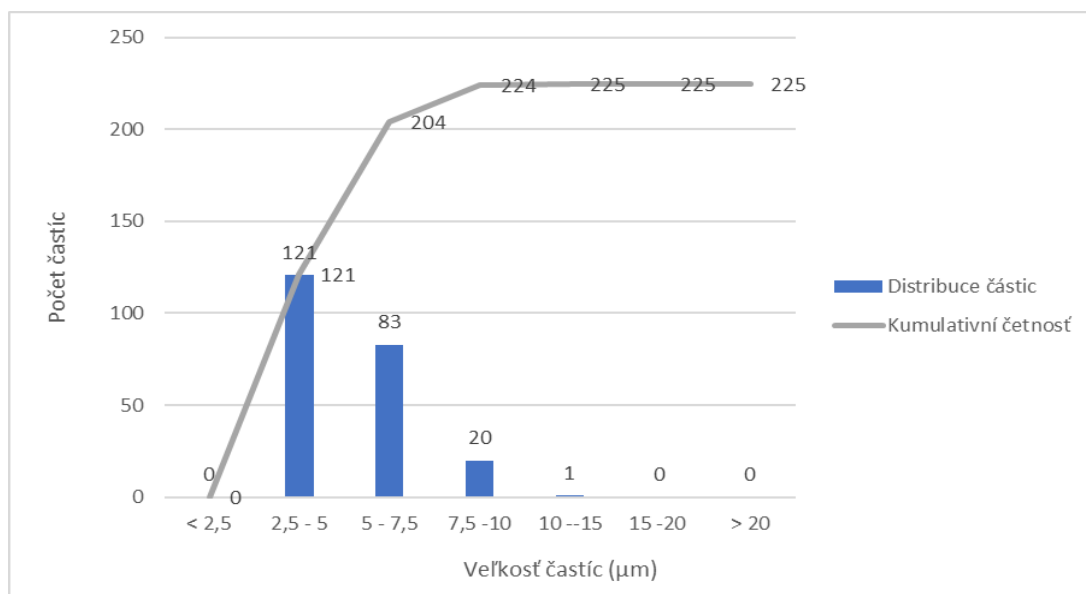
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5-5	5-7,5	7,5-10	10-15	15-20	>20
Distribuce částic	0	18	91	80	37	3	2
Kumulativní četnost	0	18	109	189	226	229	231



Obr. 32: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 170 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 25: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 180 °C, 2,0 mm tryska

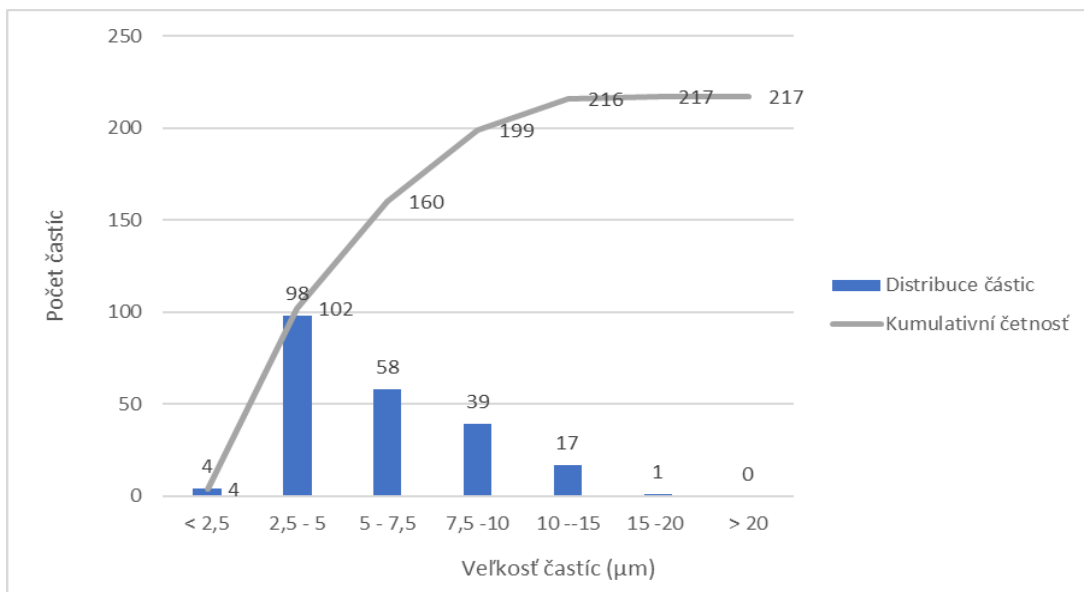
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	0	121	83	20	1	0	0
Kumulativní četnost	0	121	204	224	225	225	225



Obr. 33: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 180 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 26: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušenéj při 190 °C, 2,0 mm tryska

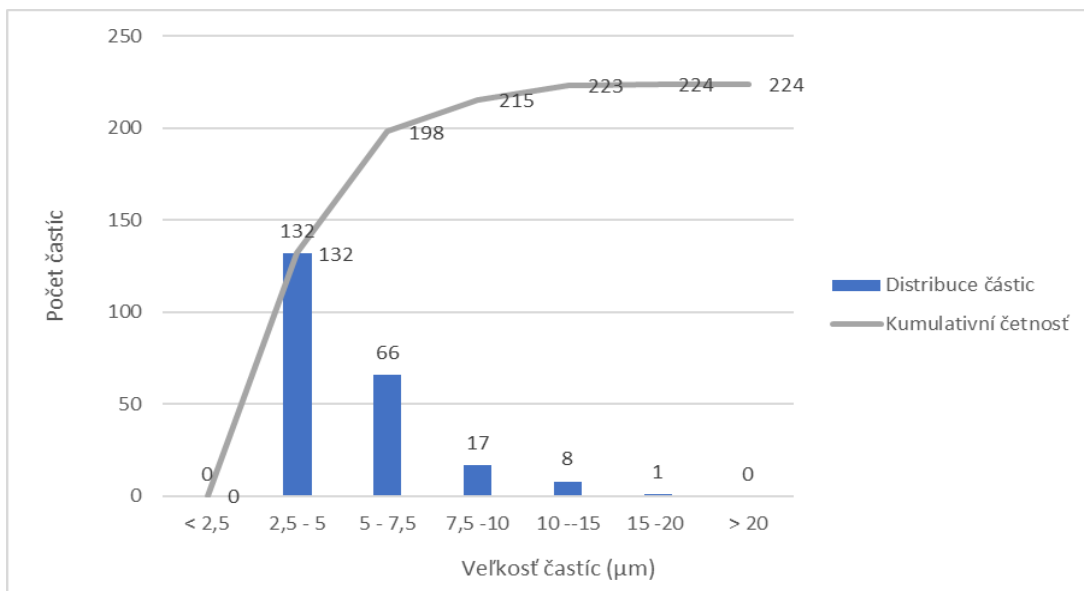
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	4	98	58	39	17	1	0
Kumulativní četnost	4	102	160	199	216	217	217



Obr. 34: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 190 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 27: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 200 °C, 2,0 mm tryska

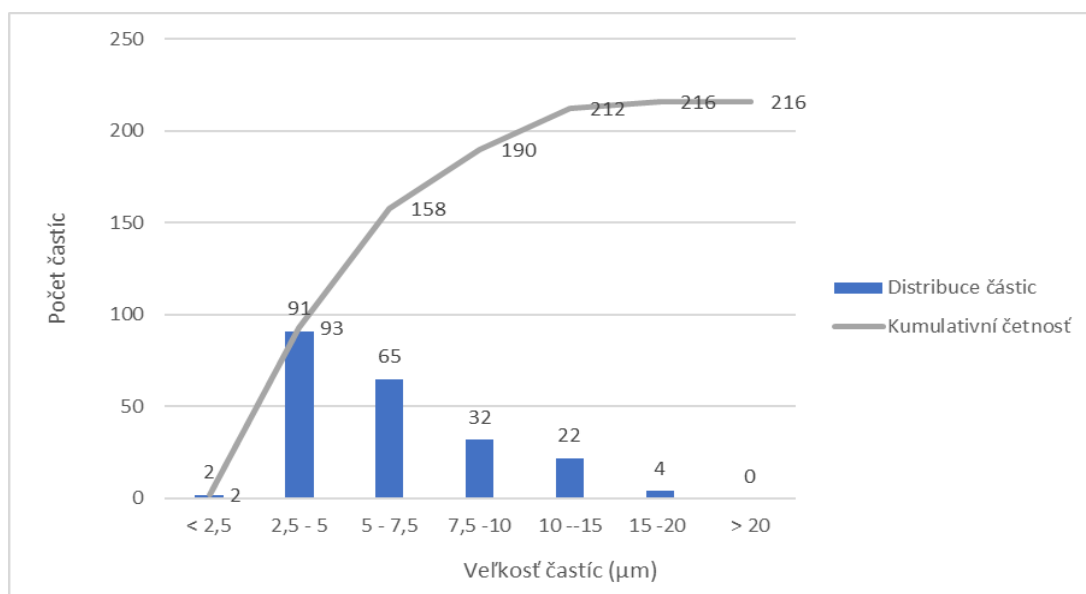
Velikost částic (μm)	<2,5	2,5-5	5-7,5	7,5-10	10-15	15-20	>20
Distribuce částic	0	132	66	17	8	1	0
Kumulativní četnost	0	132	198	215	223	224	224



Obr. 35: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20% roztoku laktózy sušené při 200 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 28: Kumulatívni četnosť a distribúcia veľkosti častíc 20% roztoku laktózy sušenej pri 210 °C, 2,0 mm tryska

Veľkosť častíc (μm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribúcia častíc	2	91	65	32	22	4	0
Kumulatívni četnosť	2	93	158	190	212	216	216



Obr. 36: Graf kumulatívni četnosti distribúcie veľkosti častíc 20% roztoku laktózy sušenej pri 210 °C, 2,0 mm tryska

Tab. 29: Geometrické charakteristiky částic laktózy

Koncentrace (%)	Teplota sušení (°C)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
20	150	43,42	41,35	1,00	0,00	1,00	0,00	7,29	2,54	7,29	2,53	7,29	2,53	7,59	2,56
	160	32,02	31,22	1,00	0,00	1,00	0,00	6,28	2,25	6,29	2,24	6,28	2,25	6,56	2,27
	170	52,25	44,08	1,00	0,00	1,00	0,00	7,99	2,71	8,00	2,70	8,00	2,70	8,31	2,73
	180	21,37	12,59	1,00	0,00	1,00	0,00	5,32	1,43	5,33	1,42	5,32	1,43	5,60	1,44
	190	30,23	28,66	1,00	0,00	1,00	0,00	6,00	2,44	6,01	2,43	6,00	2,44	6,30	2,44
	200	23,20	22,84	1,00	0,00	1,00	0,00	5,37	1,94	5,38	1,94	5,37	1,95	5,65	1,96
	210	35,32	38,03	1,00	0,00	1,00	0,00	6,41	2,82	6,41	2,81	6,41	2,82	6,70	2,84
15	160	36,30	36,11	1,00	0,00	1,00	0,00	6,58	2,61	6,58	2,61	6,58	2,61	6,88	2,64
	170	33,13	33,10	1,00	0,00	1,00	0,00	6,38	2,29	6,38	2,28	6,38	2,29	6,67	2,32
	180	37,61	31,06	1,00	0,00	1,00	0,00	6,83	2,28	6,84	2,27	6,84	2,28	7,12	2,32
	190	33,40	29,74	1,00	0,00	1,00	0,00	6,32	2,51	6,33	2,50	6,32	2,51	6,62	2,53
	200	51,14	49,08	1,00	0,00	1,00	0,00	7,68	3,26	7,69	3,24	7,69	3,25	7,98	3,26
	210	43,12	55,77	1,00	0,00	1,00	0,00	6,75	3,66	6,75	3,65	6,74	3,65	7,04	3,69

7.3 Stanovenie vlhkosti

Vo všetkých vzorkách sprejovo sušenej laktózy bol stanovený obsah vlhkosti. Výsledné hodnoty sú uvedené v Tab.30. Vzorky s koncentráciou 15 % bola nameraná vlhkosť od 1,96 – 4,02 %. Vo vzorkách s 20% roztokom laktózy sa vlhkosť pohybovala od 2,45 – 3,75 %. So vstupnou teplotou pri sprejovom sušení sa obsah vlhkosti znižuje. Obsah vlhkosti, pri vyhodnotení všetkých vzoriek sa s rastúcou teplotou s malými odchýlkami znižoval, až na vzorky 15 % 190°C a 20 % 190°C, kde došlo k výraznejšiemu zvýšeniu vlhkosti. Tieto výkyvy by mohli byť zapríčinené aj procesnými parametrami, ktoré sa nastavovali a štandardizovali pri začiatku sušenia vzoriek. [64]

Tab. 30: Namerané hodnoty vlhkosti

Koncentrácia (%)	Vstupná teplota (°C)	Obsah vlhkosti (%)
15	160°C	4,02
	170°C	2,49
	180°C	2,52
	190°C	3,60
	200°C	2,07
	210°C	1,94
20	150°C	3,12
	160°C	3,75
	170°C	2,45
	180°C	2,69
	190°C	3,48
	200°C	2,62
	210°C	2,59

7.4 Hodnotenie tepelných charakteristík pomocou DSC

Pri sprejovo sušených časticiach laktózy, aj pri laktóze, ktorá nebola sprejovo sušená, sa vyhodnocovali zmeny jej vlastností v závislosti na tepelnom zaťažení pomocou diferenciálnej skenovacej kalorimetrie. Všetky termogramy vzoriek sú znázornené na Obr. 37 – 51 a odpovedajú meraniam po 6-tich mesiacoch od sušenia. Obr. 37 a 38 sú po prvom mesiaci, ktoré sú uvedené iba pre porovnanie.

Na DSC-krivkách sa nachádzajú píky, ktoré naznačujú dehydratáciu a topenie α -laktózy a β -laktózy. Sklený prechod vo vzorkách sprejovo sušenej laktózy nebol po 6 mesiacoch zaznamenaný. V Tab. 31 sú tiež uvedené hodnoty parametrov, ktoré boli namerané po 1. mesiaci.

Pri vzorkách 15 % roztoku laktózy po prvom mesiaci merania sa sklený prechod nachádzal v rozmedzí 53,5 – 59,1°C (Tab. 31). Teplota skleného prechodu (T_g) predstavuje hranicu medzi pevným krehkým stavom, umiestneným pod hodnotu T_g a medzi pružným stavom, ktorý sa nachádza nad T_g . [65] Teplota skleného prechodu je závislá na vlhkosti a klesá so zvyšujúcim obsahom vlhkosti. [66] Okrem vlhkosti, môže byť teplota skleného prechodu ovplyvnená aj prítomnosťou ďalších látok (nečistôt). [59] Najvyššiu vlhkosť obsahovala vzorka pri sušení 160 °C (4,02 %, Tab. 30), kde bola zároveň najnižšia teplota skleného prechodu (53,5 °C). S rastúcou teplotou sušenia došlo tiež k zvyšovaniu teploty skleného prechodu, s výnimkou 200 °C, kde teplota mierne klesla a pri 210 °C sa opäť zvýšila. U sušenej vzorky pri 210 °C bolo spolu s najvyšším T_g tiež zistený najnižší obsah vlhkosti (1,94 %). Pri teplotách 170 – 200 °C závislosť T_g na obsahu vlhkosti zistená nebola. V následnom DSC meraní po 6 mesiacoch sa pík teploty skleného prechodu nenachádzal u žiadnej vzorky.

Pri vzorkách vysušenej laktózy o koncentrácií 20 % sa teplota skleného prechodu po prvom meraní pohybovala medzi 54,9 - 62,5 °C. Zmeny skleného prechodu nie sú v tomto prípade závislé na teplote sušenia, ale odpovedajú zmenám obsahu vlhkosti materiálu. Vlhkosť pripravených častíc nie je závislá na teplote sušenia, ale má vplyv na T_g . V poslednom šiestom mesiaci sa pík teploty skleného prechodu taktiež nezaznamenal u žiadneho z meraných vzoriek.

Možnosťou, prečo sa pík teploty skleného prechodu nenachádzal na termogramoch meraných po 6. mesiacoch je nestabilita pripravených vzoriek. Počas skladovania došlo ku kryštalizácii amorfnej zložky a na termogramoch tak sklený prechod nebol zaznamenaný. [66]

Na DSC termogramoch po prvom mesiaci merania sa vo vzorkách nachádzal exotermický pík, ktorý predstavoval kryštalizáciu (Obr. 37 a 38). Teplota kryštalizácie pri vzorkách 15 % koncentrácie bola medzi 105,5 - 118,6 °C. Najvyšší pík bol nameraný pri vstupnej teplote 210 °C a najnižší pík teploty kryštalizácie pri teplote 170 °C. Pri vzorkách s koncentráciou 20 % bola teplota kryštalizácia v rozmedzí 104,0 – 127,3 °C. Najvyšší pík kryštalizácie mala vzorka sušená pri 210°C a najnižší vzorka pri teplote 150 °C. Na teplotu kryštalizácie má vplyv obsah vlhkosti v látke. So zvyšujúcim obsahom vlhkosti sa táto teplota znižuje. [65] Medzi jednotlivými nameranými teplotami a hodnotami vlhkosti, pre vzorky usušené z 20 % i 15 % roztoku, ale tento vzťah potvrdený nebol. Exotermické píky po šiestom meraní sa nezaznamenali. To tiež odpovedá absenciou skleného prechodu. V materiáli sa nenachádzala amorfná zložka, ktorá by mohla kryštalizovať.

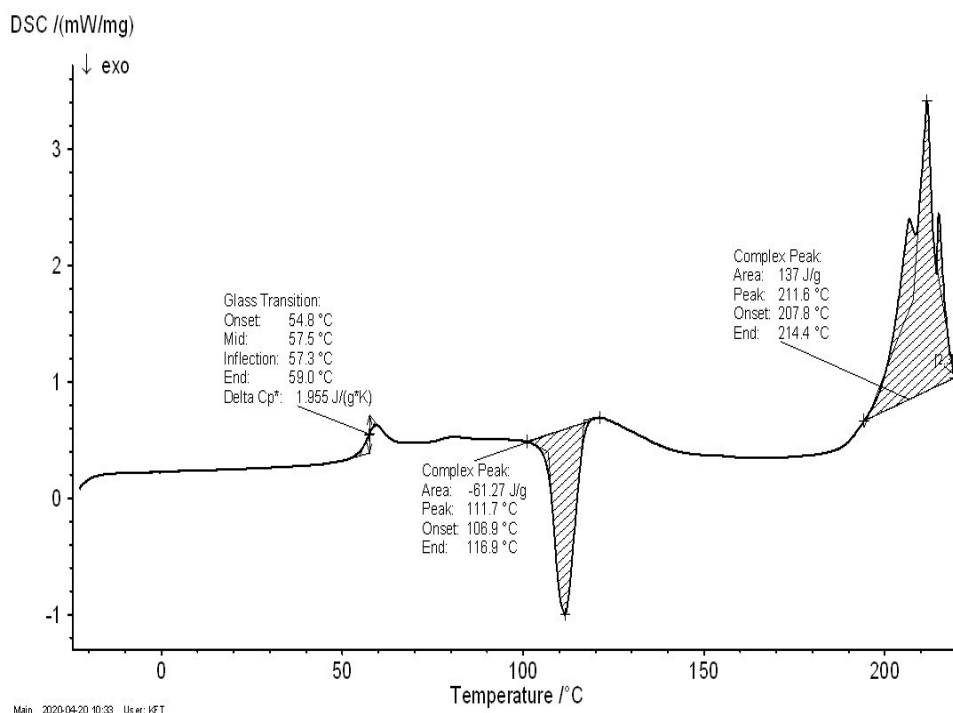
Pík dehydratácie značí stratu kryštalický viazanej vody, čiže dehydratáciu. Pík bol pozorovaný na všetkých termogramoch (Obr. 37 – 52), s výnimkou u vzorky sušenej pri vstupnej teplote 180 °C 20 % koncentrácie po prvom mesiaci (Obr. 38). Píky dehydratácie pre 15 a 20 % roztok merané po prvom mesiaci sa nachádzali v rozmedzí 76,9 – 93,3 °C, kde najväčšia nameraná hodnota bola vo vzorke 20 % koncentrácie sušenej pri 160 °C. Po šiestom mesiaci to boli teploty medzi 145,8 – 171,2 °C, kde najväčšiu teplotu mala vzorka sušená pri 190 °C a 15 % koncentrácie.

Posledným píkom na termograme je endotermický pík, ktorý predstavuje teplotu topenia α -laktózy a β -laktózy. Po prvom mesiaci, teplota topenia pri 15% koncentrácií bola medzi 205,5 – 211,9 °C. Po šiestom mesiaci bola teplota topenia v rozmedzí 215,7 – 219,7 °C. Teplota topenia laktózy monohydrátu sa podľa termogramu na obr. 51 nachádza okolo 216 °C. Hodnoty po prvom meraní sú tam mierne nižšie, po 6. mesiaci potom teploty spadajú do tohto rozmedzia a nie je tu závislosť na teplote sušenia. Vzhľadom k tomu, že pík topenia β -laktózy sa nachádza približne okolo 234 °C (Obr. 52), bude táto kryštalická forma zastúpená v malej miere

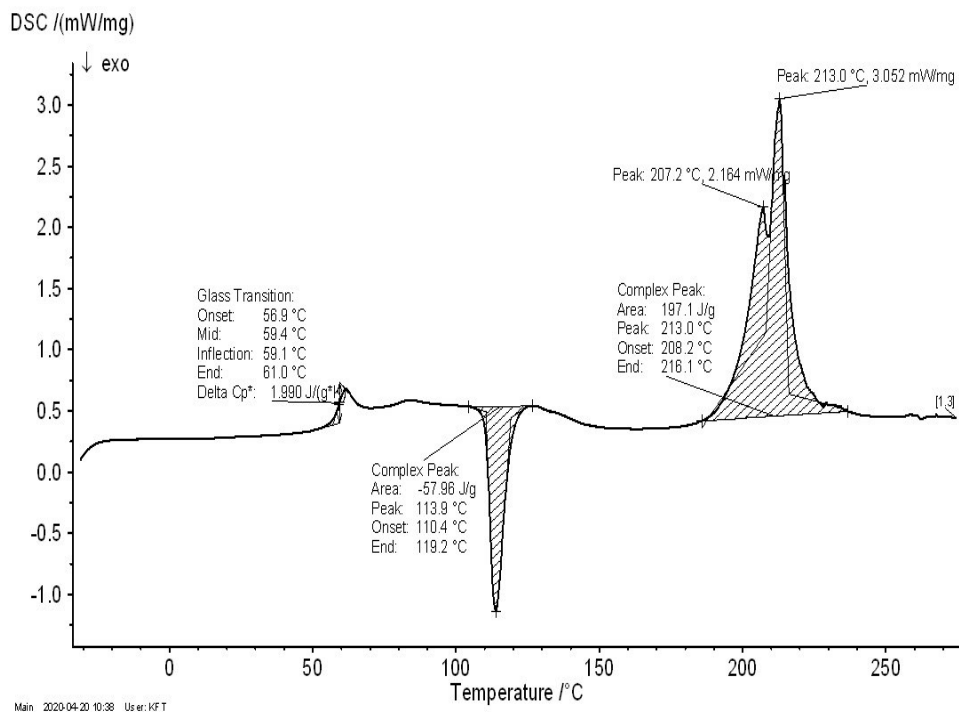
alebo vôbec a na termogramoch sa neprejaví. Teplo topenia laktózy po šiestom mesiaci sa pohybuje v rozmedzí 165,8 – 224,1 J/g. Najvyššie teplo topenia mala vzorka pri 210 °C. Pri koncentrácií 20%, po prvom meraní bola teplota topenia medzi 201,1 – 213,1°C. Po šiestom mesiaci merania bola teplota topenia medzi 216,0 – 217,8 °C. Teplo topenia laktózy bolo medzi 194,3 – 238,1 J/g, kde tak ako pri 15 % roztoku najvyššiu nameranú hodnotu mala vzorka pri 210 °C. Pre porovnanie s termogramom laktózy monohydrátu tak tu platí rovnaký vzťah.

Tab. 31: Porovnanie maxim teplôt ovplyvnených koncentráciou a teplotou sušenia

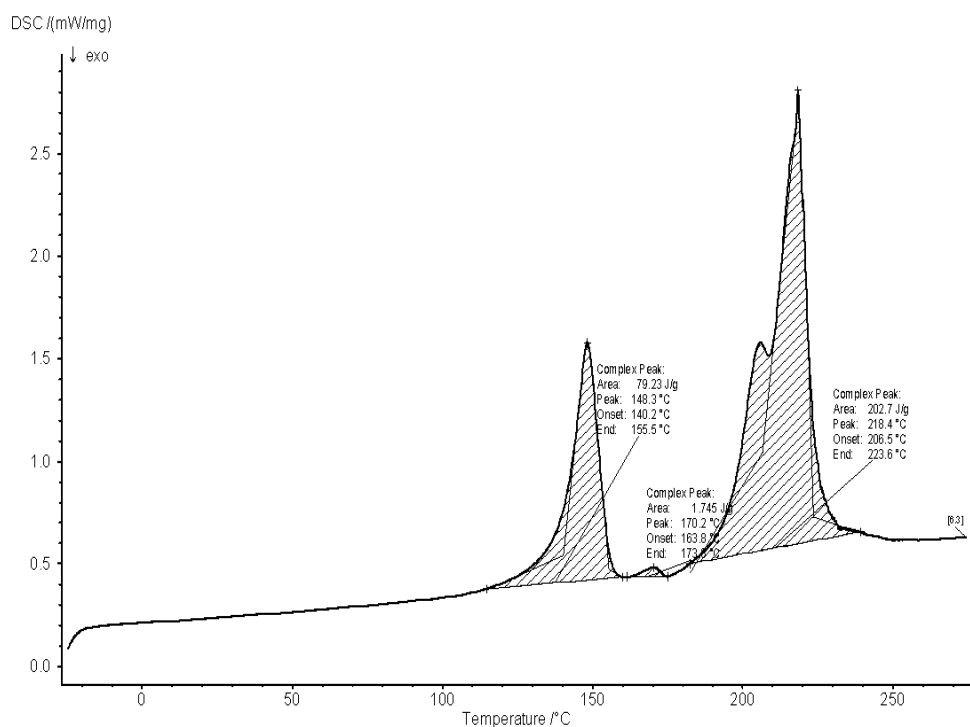
Koncentrácia (%)	Teplota sušenia (°C)	Teplota skleného prechodu (°C)		Exotermický pik – teplota kryštalizácie (°C)		Pik dehydratácie (°C)		Entalpia (J/g)	Endotermický pik – teplota topenia (°C)		Entalpia (J/g)
		po 1 mesiaci	po 6 mesiacoch	po 1 mesiaci	po 6 mesiacoch	po 1 mesiaci	po 6 mesiacoch		po 1 mesiaci	po 6 mesiacoch	
		15	160	53,5	–	110,2	–		79,0	148,3 170,2	
170	53,5		–	105,5	–	76,9	149,1 170,0	71,9 4,7	211,0	218,9	165,8
180	57,5		–	111,7	–	80,9	146,1 169,5	74,1 4,7	211,6	215,7	180,3
190	59,1		–	117,3	–	85,9	145,8 171,2	78,8 15,4	211,3	217,8	168,5
200	58,9		–	113,4	–	84,0	148,7	67,5	211,6	217,9	211,8
210	59,1		–	118,6	–	85,3	149,3	77,3	211,9	219,7	224,1
20	150	54,9	–	104,0	–	77,0	146,5	82,1	212,5	216,0	224,3
	160	60,2	–	–	–	93,3	147,7	60,1	201,1	216,2	194,3
	170	59,6	–	113,9	–	83,9	146,9	78,7	213,0	216,5	220,2
	180	59,4	–	113,9	–	–	147,9	64,0	213,0	217,8	208,5
	190	60,5	–	120,6	–	88,6	148,2	67,6	208,3	217,3	200,6
	200	61,9	–	116,0	–	85,9	147,5	78,8	213,1	216,9	218,5
	210	62,5	–	127,3	–	92,8	147,5	62,4	211,9	216,5	238,1



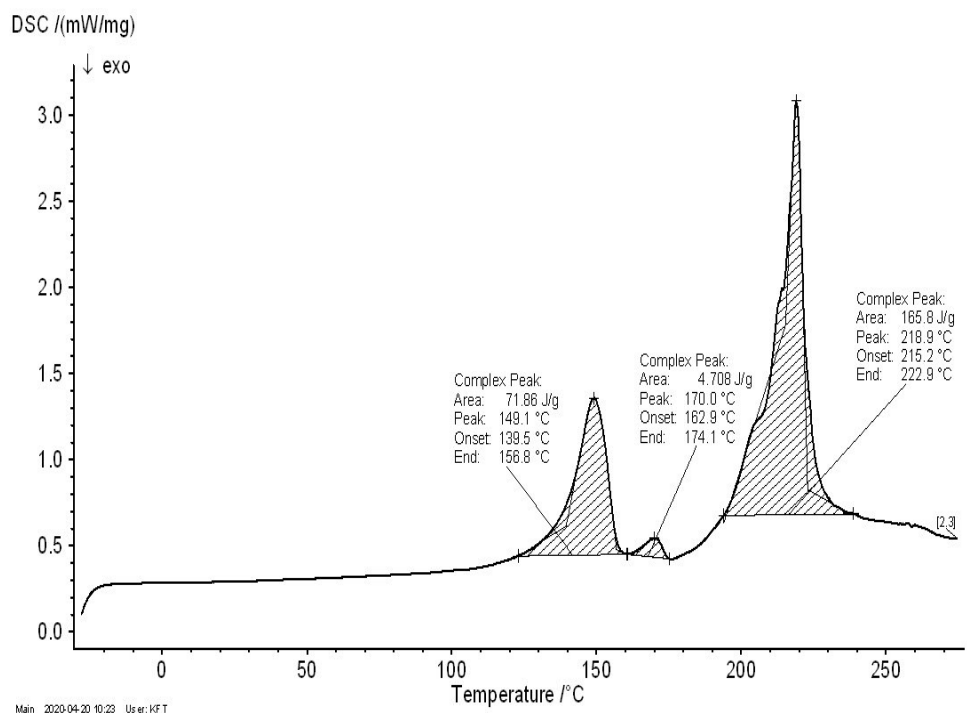
Obr. 37: Termogram vzorky o koncentrácií 15% sušenej pri teplote 180 °C, po prvom mesiaci



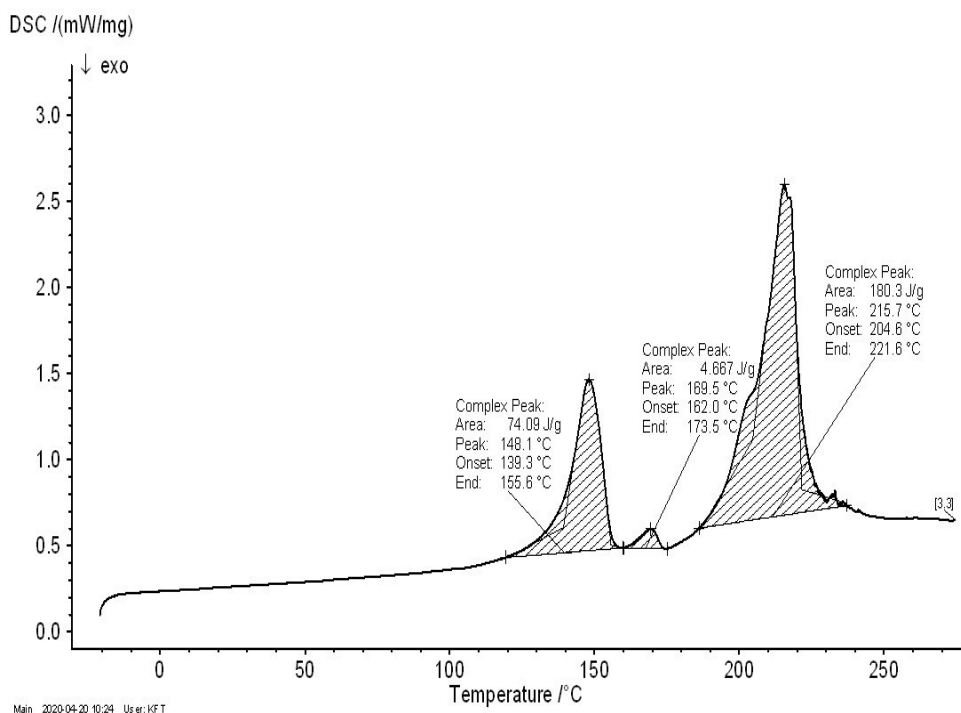
Obr. 38: Termogram vzorky o koncentrácií 20% sušenej pri teplote 180 °C, po prvom mesiaci



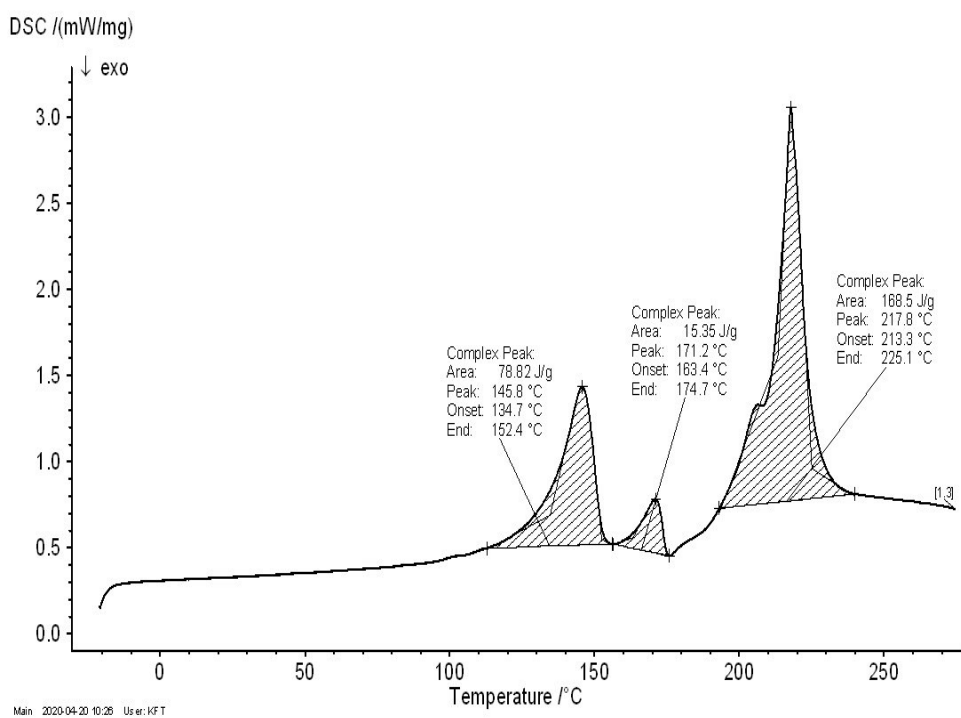
Obr. 39: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 160 °C



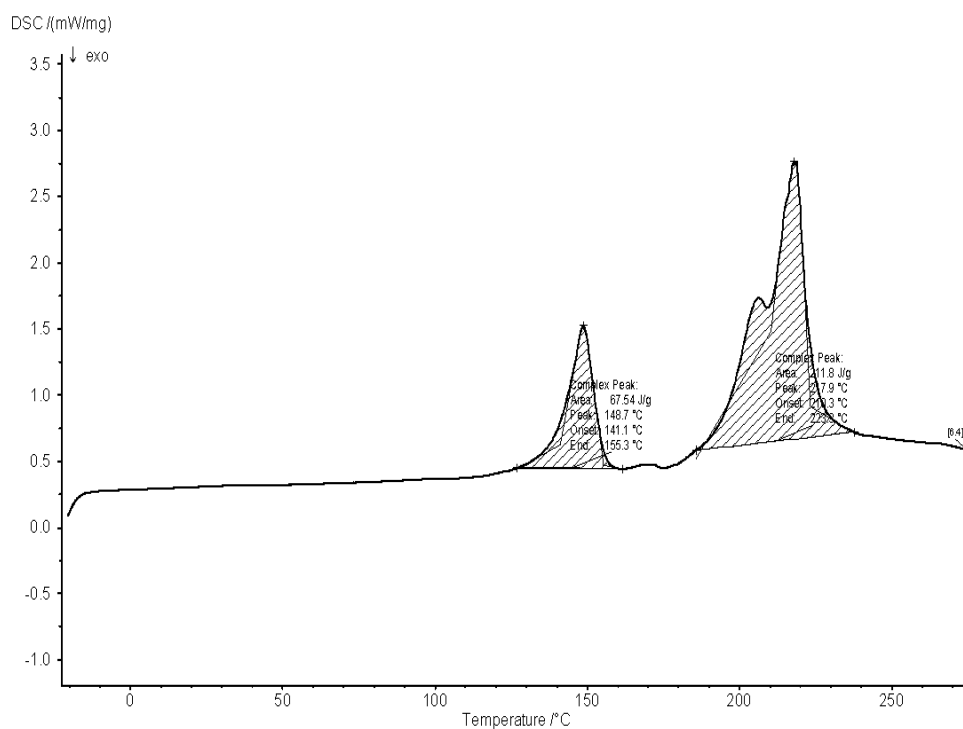
Obr. 40: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 170 °C



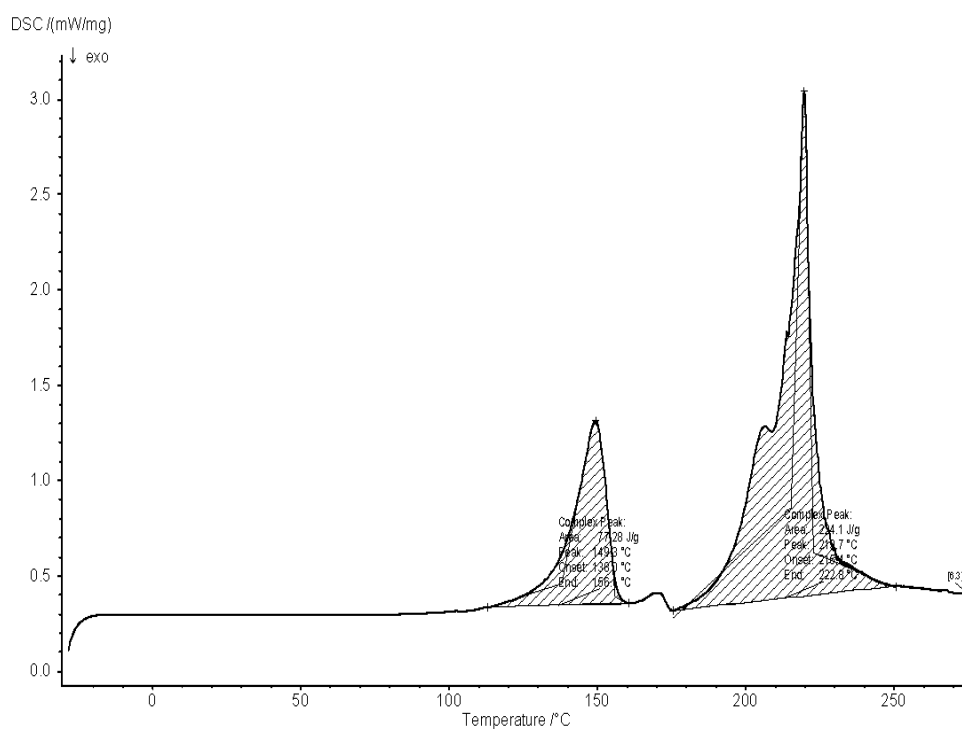
Obr. 41: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 180 °C



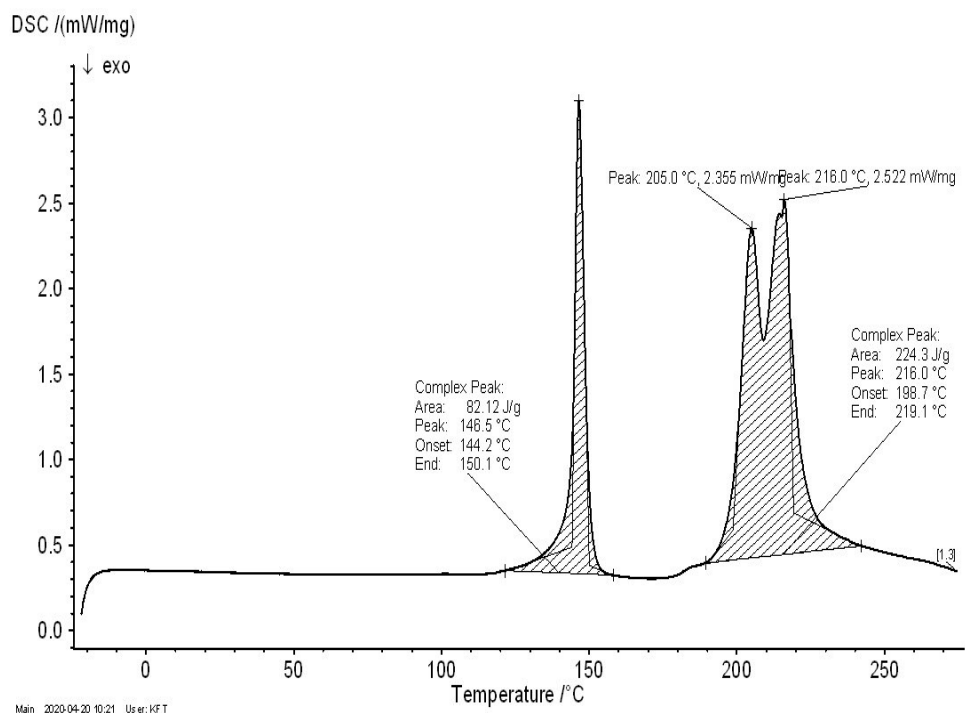
Obr. 42: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 190 °C



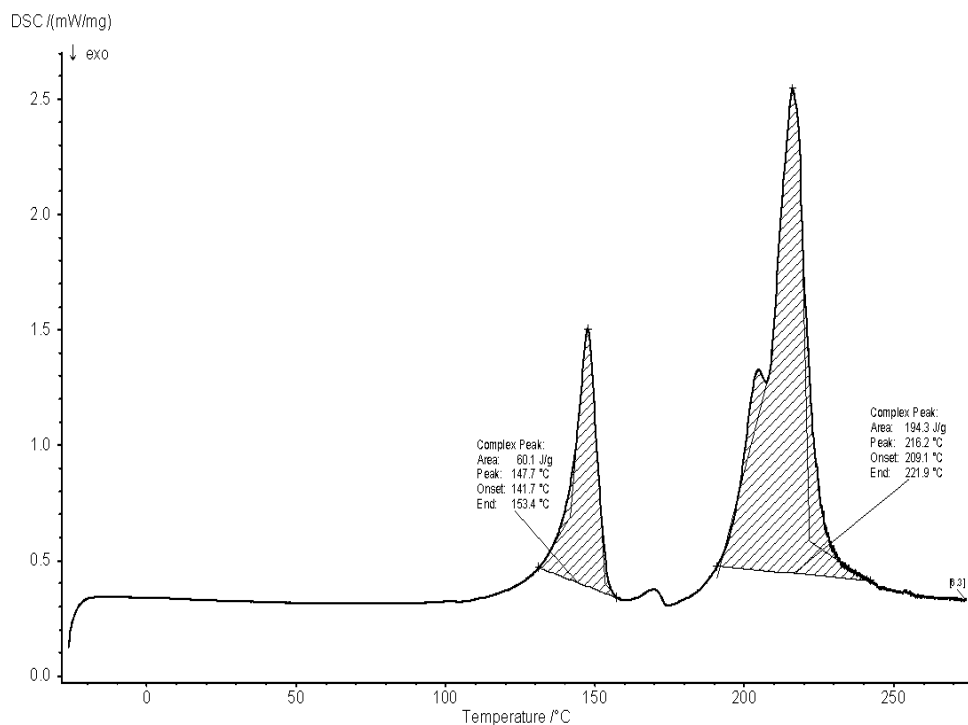
Obr. 43: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 200 °C



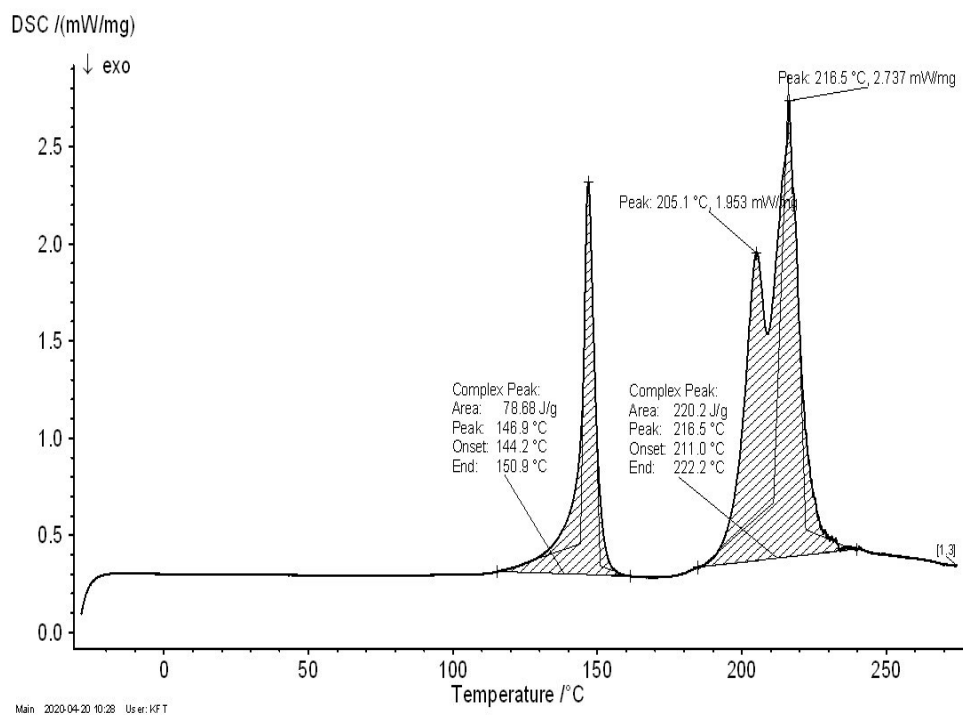
Obr. 44: Termogram vzorky o koncentrácií 15 % sušenej pri teplote 210 °C



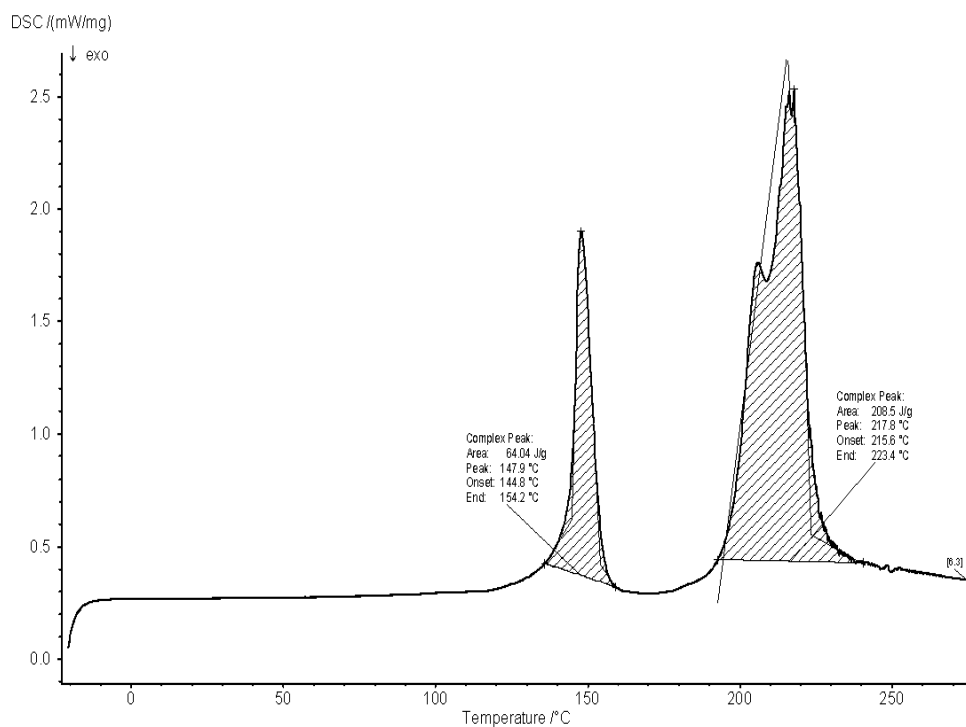
Obr. 45: Termogram vzorky o koncentracii 20 % sušenej pri teplote 150 °C



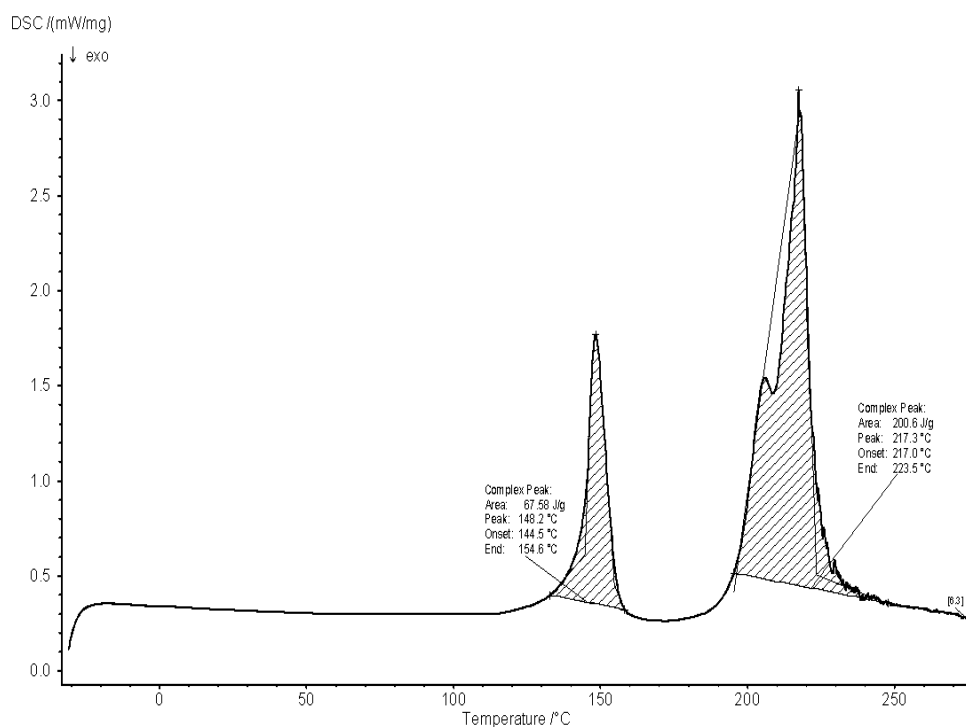
Obr. 46: Termogram vzorky o koncentracii 20 % sušenej pri teplote 160 °C



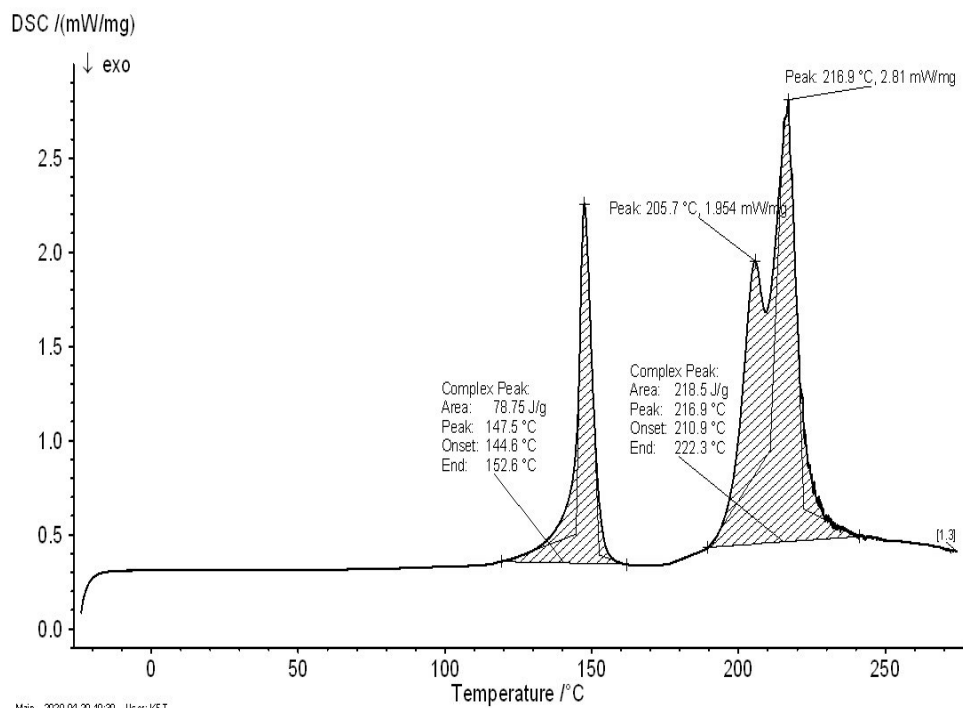
Obr. 47: Termogram vzorky o koncentrácií 20 % sušenej pri teplote 170 °C



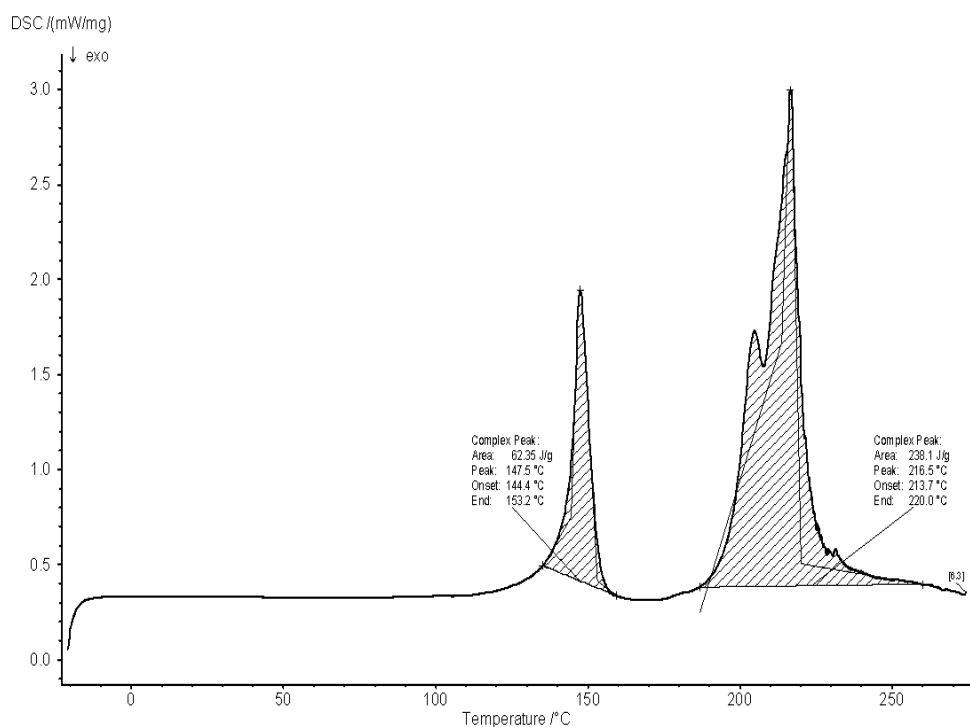
Obr. 48: Termogram vzorky o koncentrácií 20 % sušenej pri teplote 180 °C



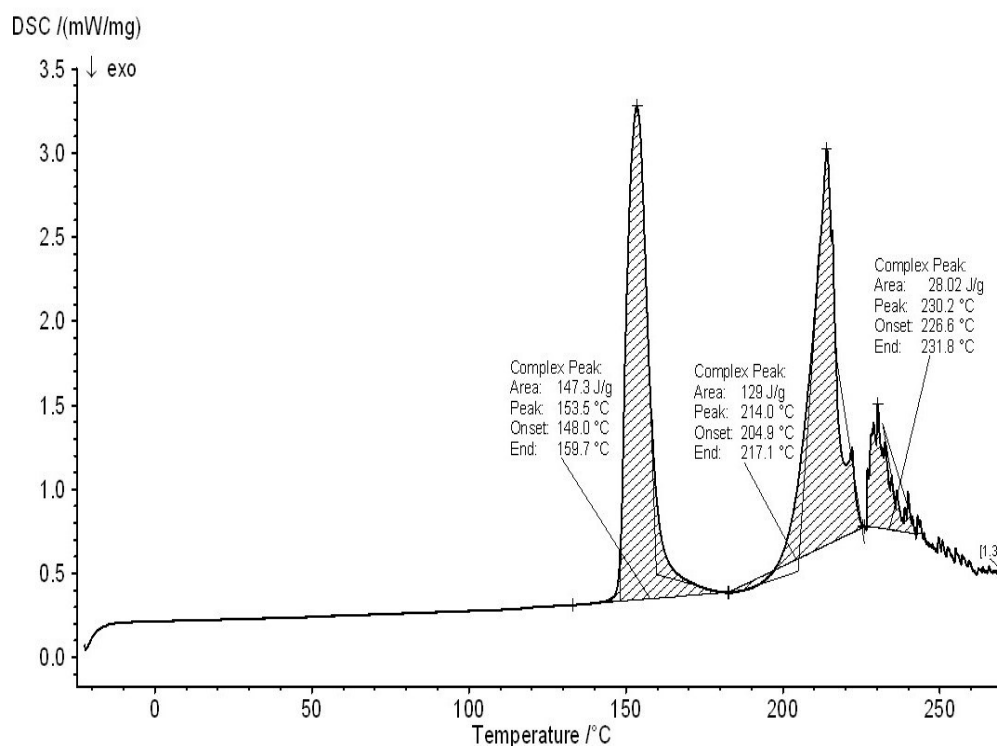
Obr. 49: Termogram vzorky o koncentrácií 20 % sušenej pri teplote 190 °C



Obr. 50: Termogram vzorky o koncentrácií 20 % sušenej pri teplote 200 °C



Obr. 51: Termogram vzorky o koncentrácií 20 % sušenej pri teplote 210 °C



Obr. 52: Termogram D-laktózy monohydrátu

8 ZÁVER

Cieľom práce bolo zhodnotiť ako vplýva teplota sušenia a koncentrácia roztoku laktózy sušenej tryskou o priemere 2 mm. Skúmané častice boli získané sprejovým sušením z roztokov o koncentráciách 15 % a 20 %. Prvý roztok o koncentráciách 15 % bol sprejovo sušený pri vstupných teplotách 160 °C – 210 °C. Druhý roztok o koncentráciách 20 % bol sprejovo sušený pri teplotách v rozmedzí 150 °C – 210 °C.

Väčšina častíc sprejovo sušenej laktózy sa pri 15 % koncentráciách vyskytovala vo veľkostnej triede v rozmedzí 2,5 - 5 μm a 5 – 7,5 μm. Pri koncentráciách 20 % roztoku bol výskyt častíc najväčší medzi 2,5 – 5 μm. Pri oboch koncentráciách boli počty častíc menších než 2,5 μm a väčších než 15 μm minimálne a u väčšiny pripravených vzoriek sa takto veľké častice nevyskytovali. Po porovnaní veľkosti častíc medzi koncentraciami roztokov pri jednotlivých teplotách, väčšie priemerné veľkosti (podľa Max Y), boli vo väčšine prípadov získané pre 15 % roztok. Vzhľadom k distribúciám veľkosti častíc a vysokým smerodatným odchýlkam však tieto rozdiely neboli významné. Počas sprejového sušenia nemala vstupná teplota významný vplyv na veľkosť častíc.

Na rozdiel od monohydrátu D-laktózy, z ktorej boli pripravované roztoky, mali všetky častice sprejovo sušenej laktózy pravidelný guľovitý tvar.

Z teplotných charakteristík vyplynulo, že po prvom mesiaci hodnotenia obsahovali častice amorfnú zložku, ktorá sa prejavila na termogramoch skleným prechodom. Po šiestom mesiaci nebol zaznamenaný sklený prechod a behom skladovania, tak došlo ku kryštalizácii amorfného podielu. Vo všetkých sprejovo sušených vzorkách po prvom mesiaci, okrem vzorky sušenej pri vstupnej teplote 160 °C 20 % koncentrácie, sa nachádzal exotermický pík, ktorý predstavuje teplotu kryštalizácie, bol v rozmedzí 104,0 – 127,3 °C. Taktiež po šiestom mesiaci sa hodnoty kryštalizácie nevyskytovali, z dôvodu, že v materiáli sa amorfná zložka nenachádzala, ktorá by mohla kryštalizovať. Teplota topenia pripravených vzoriek sa po šiestich mesiacoch pohybovala v rozmedzí 215,7 – 219,7 °C, čo odpovedalo topeniu alfa-laktózy.

9 ZDROJE

- [1] A. B. D. Nandiyanto, T. Ogi, W.-N. Wang, L. Gradon, and K. Okuyama, “Template-assisted spray-drying method for the fabrication of porous particles with tunable structures,” *Adv. Powder Technol.*, vol. 30, no. 12, pp. 2908–2924, Dec. 2019.
- [2] M. N. Al-attas *et al.*, “Indian Journal of Science and Technology,” *Research*, vol. 2, p. 4, 2009.
- [3] L. Wu *et al.*, “Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 6, pp. 336–341, Dec. 2014.
- [4] C.-R. Praha: Grada Publishing a.s., *Česky lekopis 2009 - Doplnok 2015, Lactosum Anhydricum, 3012-3014*. 2015.
- [5] “Vzorec laktózy, Dostupné z : <http://www.futura-sciences.us/dico/d/biology-lactose-50006365/> cit. 06.01.2020.” .
- [6] “Svačinová P. : Pomocné látky pro pevné lékové formy (Farmaceutická technológia), Hradec Králové, FAF UK 2019, Prezentácia, cit. 02.12.2019.”
- [7] J. Mužíková, M. Neprašová, and H. Faschingbauer, “Agglomerated α -lactose monohydrate and anhydrous β -lactose in direct compression of tablets,” *Chem. List.*, vol. 106, no. 1, pp. 36–40, 2012.
- [8] *Kopáček Jiří, Českomoravský svaz mlékárenský z.s. Praha, Mlékářské listy 165, Vol.28, No. 6, 12 -16*. 2017.
- [9] M. K. Bajerová and D. Ph, “Laktózová intolerance – praktický přístup,” *Pediatric pro praxi*, 2018. [Online]. Available: https://www.pediatricpropraxi.cz/artkey/ped-201803-0003_Laktozova_intolerance_8211_prakticky_pristup.php.
- [10] R. Vehring, “Pharmaceutical particle engineering via spray drying,” *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 5, pp. 999–1022, 2008.
- [11] M. Ameri and Y.-F. Maa, “Spray Drying of Biopharmaceuticals: Stability and Process Considerations,” *Dry. Technol.*, vol. 24, no. 6, pp. 763–768, Jul. 2006.
- [12] I. C. Kemp, T. Hartwig, P. Hamilton, R. Wadley, and A. Bisten, “Production of fine lactose particles from organic solvent in laboratory and commercial-scale spray dryers,” *Dry. Technol.*, vol. 34, no. 7, pp. 830–842, May 2016.
- [13] K. Cal and K. Sollohub, “Spray drying technique. I: Hardware and process

- parameters,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, no. 2. Elsevier, pp. 575–586, 01-Feb-2010.
- [14] S. K. E. R. & C. T. R. J. Broadhead, “The spray drying of pharmaceuticals,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, no. 18:11–12, pp. 1169–1206, 2008.
- [15] “Sprejová sušiareň Mini Spray Dryer B- 290, Dostupné z : <https://www.buchi.com/en/products/spray-drying-and-encapsulation/mini-spray-dryer-b-290> cit: 11.12.2019.” .
- [16] B. B. Patel, J. K. Patel, S. Chakraborty, and D. Shukla, “Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement,” *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 23, no. 4. Elsevier, pp. 352–365, 01-Sep-2015.
- [17] D. S. Hsieh *et al.*, “The Secondary Drying and the Fate of Organic Solvents for Spray Dried Dispersion Drug Product,” *Pharm. Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 1804–1816, May 2015.
- [18] “BUCHI Inert Loop B-295 Používateľská príručka | Strana 46/84 Tiež pre: Odvlhčovač vzduchu B-296, Mini Spray Dryer B-290.” [Online]. Available: <https://www.manualsdir.com/manuals/656064/buchi-inert-loop-b-295-dehumidifier-b-296-mini-spray-dryer-b-290.html?page=46>. [Accessed: 05-Apr-2020].
- [19] C. Arpagaus, A. Collenberg, and D. Rütli, “Laboratory spray drying of materials for batteries, lasers, and bioceramics,” *Dry. Technol.*, vol. 37, no. 4, pp. 426–434, Mar. 2019.
- [20] K. Donadel, M. D. V. Felisberto, and M. C. M. Laranjeira, “Preparation and characterization of hydroxyapatite-coated iron oxide particles by spray-drying technique,” *An. Acad. Bras. Cienc.*, vol. 81, no. 2, pp. 179–186, Jun. 2009.
- [21] C. Encina, G. Márquez-Ruiz, F. Holgado, B. Giménez, C. Vergara, and P. Robert, “Effect of spray-drying with organic solvents on the encapsulation, release and stability of fish oil,” *Food Chem.*, vol. 263, pp. 283–291, Oct. 2018.
- [22] K. Wasilewska *et al.*, “Ethylcellulose in organic solution or aqueous dispersion form in designing taste-masked microparticles by the spray drying technique with a model bitter drug: Rupaadine fumarate,” *Polymers (Basel)*,

vol. 11, no. 3, Mar. 2019.

- [23] Tianjun Bao, “Wuxi Longhope Environmental Technology Co.,Ltd.” [Online]. Available: <http://sk.mfgevaporator.com/info/use-method-of-spray-granulation-dryer-36200915.html>.
- [24] E. Wimmer and G. Brenn, “Viscous effects on flows through pressure-swirl atomizers,” *ICLASS 2012, 12th Trienn. Int. Conf. Liq. At. spray Syst. Heidelberg, Ger.*, pp. 1–8, 2012.
- [25] R. J. Schick and K. F. Knasiak, “Characterization of two fluid spray nozzles for NOx control applications,” *Symp. Air Qual. Meas. Methods Technol. 2004*, no. x, pp. 343–354, 2004.
- [26] X. Li, J. Du, L. Wang, J. Fan, and X. Peng, “Effects of different nozzle materials on atomization results via CFD simulation,” *Chinese J. Chem. Eng.*, Oct. 2019.
- [27] “Spraying Systems Co. Experts in Spray Technology, Dostupné z: <https://www.spray.cz/cat70/cat70cz.aspx>, cit: 17.12.2019.”
- [28] R. Dixit and S. Puthli, “Fluidization technologies: Aerodynamic principles and process engineering,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 98, no. 11, pp. 3933–3960, Nov. 2009.
- [29] K. Cal and K. Sollohub, “Spray drying technique. I: Hardware and process parameters,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, no. 2. John Wiley and Sons Inc., pp. 575–586, 2010.
- [30] “Rotačný atomizér, Dostupné z: www.indiamart.com/proddetail/rotary-atomizer-wheel-12551995530.html, cit. 06.01.2020.” .
- [31] I. C. Kemp *et al.*, “Experimental Study of Spray Drying and Atomization with a Two-Fluid Nozzle to Produce Inhalable Particles,” *Dry. Technol.*, vol. 31, no. 8, pp. 930–941, Jun. 2013.
- [32] “Spraying Systems Co. Experts in Spray Technology, A - Technické reference(A1-A12) Faktory ovlivňující výkon trysek, Dostupné z: www.spray.cz/Assets/CZ/ssco_cat70m-cz_a.pdf, cit. 06.01.2020.” .
- [33] C. Duret, N. Wauthoz, T. Sebti, F. Vanderbist, and K. Amighi, “Solid dispersions of itraconazole for inhalation with enhanced dissolution, solubility and dispersion properties,” *Int. J. Pharm.*, vol. 428, no. 1–2, pp. 103–113,

May 2012.

- [34] N. G. Sahoo, M. Kakran, L. Li, Z. Judeh, and R. H. Müller, “Dissolution enhancement of a poorly water-soluble antimalarial drug by means of a modified multi-fluid nozzle pilot spray drier,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 31, no. 2, pp. 391–399, Mar. 2011.
- [35] “A Guide to Spray technology for the pulp and paper industry, Dostupné z: https://sprayweb.spray.com/literature_pdfs/B356C_Guide_To_Spray_Tech_for_Pulp_Paper.pdf, cit. 09.12.2019.”
- [36] A. Paudel, Z. A. Worku, J. Meeus, S. Guns, and G. Van Den Mooter, “Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 453, no. 1. Elsevier B.V., pp. 253–284, 30-Aug-2013.
- [37] D. J. Van Drooge, W. L. J. Hinrichs, K. A. M. Wegman, M. R. Visser, A. C. Eissens, and H. W. Frijlink, “Solid dispersions based on inulin for the stabilisation and formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 21, no. 4, pp. 511–518, Mar. 2004.
- [38] “Mgr. Stoklasová M. : Charakterizace laktózy metodou diferenční skenovací kalorimetrie. Rigorózná práce 2006, Univerzita Karlová, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.” .
- [39] S. Pazesh, A. S. Persson, and G. Alderborn, “Atypical compaction behaviour of disordered lactose explained by a shift in type of compact fracture pattern,” *Int. J. Pharm. X*, vol. 1, p. 100037, Dec. 2019.
- [40] X. Dai, M. Reading, and D. Q. M. Craig, “Mapping amorphous material on a partially crystalline surface: Nanothermal analysis for simultaneous characterisation and imaging of lactose compacts,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 98, no. 4, pp. 1499–1510, Apr. 2009.
- [41] S. R. Vippagunta, H. G. Brittain, and D. J. W. Grant, “Crystalline solids,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 48, no. 1, pp. 3–26, May 2001.
- [42] L. Yu, “Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 48, no. 1, pp. 27–42, May 2001.
- [43] Y. Kudo, M. Yasuda, and S. Matsusaka, “Effect of particle size distribution on flowability of granulated lactose,” *Adv. Powder Technol.*, vol. 31, no. 1, pp.

- 121–127, Jan. 2020.
- [44] A. Ekdahl, D. Mudie, D. Malewski, G. Amidon, and A. Goodwin, “Effect of Spray-Dried Particle Morphology on Mechanical and Flow Properties of Felodipine in PVP VA Amorphous Solid Dispersions,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 108, no. 11, pp. 3657–3666, Nov. 2019.
- [45] X. Kou, L. W. Chan, H. Steckel, and P. W. S. Heng, “Physico-chemical aspects of lactose for inhalation,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 3. Elsevier, pp. 220–232, 15-Mar-2012.
- [46] P. N. Balani, W. K. Ng, R. B. H. Tan, and S. Y. Chan, “Influence of excipients in comilling on mitigating milling-induced amorphization or structural disorder of crystalline pharmaceutical actives,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 99, no. 5, pp. 2462–2474, May 2010.
- [47] C. A. Ober, L. Kalombo, H. Swai, and R. B. Gupta, “Preparation of rifampicin/lactose microparticle composites by a supercritical antisolvent-drug excipient mixing technique for inhalation delivery,” *Powder Technol.*, vol. 236, pp. 132–138, Feb. 2013.
- [48] D. Giron, “Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates,” *Thermochim. Acta*, vol. 248, no. C, pp. 1–59, Jan. 1995.
- [49] A. Navrotsky, “New Developments in the Calorimetry of High-Temperature Materials,” *Engineering*, vol. 5, no. 3, pp. 366–371, Jun. 2019.
- [50] M. J. Blandamer, P. M. Cullis, and P. T. Gleeson, “Three important calorimetric applications of a classic thermodynamic equation,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 32, no. 5, pp. 264–267, Aug. 2003.
- [51] B. Ibarra-Molero, A. N. Naganathan, J. M. Sanchez-Ruiz, and V. Muñoz, “Modern Analysis of Protein Folding by Differential Scanning Calorimetry,” in *Methods in Enzymology*, vol. 567, Academic Press Inc., 2016, pp. 281–318.
- [52] M. Saunders, K. Podluis, S. Shergill, G. Buckton, and P. Royall, “The potential of high speed DSC (Hyper-DSC) for the detection and quantification of small amounts of amorphous content in predominantly crystalline samples,” *Int. J. Pharm.*, vol. 274, no. 1–2, pp. 35–40, Apr. 2004.
- [53] V. Nikolić, S. Ilić-Stojanović, S. Petrović, A. Tačić, and L. Nikolić,

- “Administration Routes for Nano Drugs and Characterization of Nano Drug Loading,” in *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, Elsevier, 2019, pp. 587–625.
- [54] “Diferenciální skenovací kalorimetrie Dostupné z:<https://fchi.vscht.cz/files/uzel/0010367/cw12js87vLAsPwUA.pdf?redirected> cit. 08.01.2020.”
- [55] Q. Shi, J. Boerio-Goates, and B. F. Woodfield, “An improved technique for accurate heat capacity measurements on powdered samples using a commercial relaxation calorimeter,” *J. Chem. Thermodyn.*, vol. 43, no. 8, pp. 1263–1269, Aug. 2011.
- [56] D. J. Hughes *et al.*, “Phase separation in amorphous hydrophobically modified starch–sucrose blends: Glass transition, matrix dynamics and phase behavior,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 199, pp. 1–10, Nov. 2018.
- [57] A. Della Bella, M. Müller, L. Soldati, L. Elviri, and R. Bettini, “Quantitative determination of micronization-induced changes in the solid state of lactose,” *Int. J. Pharm.*, vol. 505, no. 1–2, pp. 383–393, May 2016.
- [58] A. Rudin and P. Choi, “Mechanical Properties of Polymer Solids and Liquids,” in *The Elements of Polymer Science & Engineering*, Elsevier, 2013, pp. 149–229.
- [59] L. C. Thomas, “Use of multiple heating rate DSC and modulated temperature DSC to detect and analyze temperature-time-dependent transitions in materials,” *Am. Lab.*, vol. 33, no. 1, 2001.
- [60] H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, and Y. Kawashima, “Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method,” *Int. J. Pharm.*, vol. 293, no. 1–2, pp. 155–164, Apr. 2005.
- [61] C. P. Tan and Y. B. Che Man, “Differential scanning calorimetric analysis of edible oils: Comparison of thermal properties and chemical composition,” *JAACS, J. Am. Oil Chem. Soc.*, vol. 77, no. 2, pp. 143–155, 2000.
- [62] C. Cordella, J. F. Antinelli, C. Aurieres, J. P. Faucon, D. Cabrol-Bass, and N. Sbirrazzuoli, “Use of differential scanning calorimetry (DSC) as a new technique for detection of adulteration in honeys. 1. Study of adulteration

- effect on honey thermal behavior,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, no. 1, pp. 203–208, 2002.
- [63] J. Maria and M. I. Noordin, “Fast detection of sildenafil in adulterated commercial products using differential scanning calorimetry,” *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 115, no. 2, pp. 1907–1914, 2014.
- [64] M. G. Abiad, O. H. Campanella, and M. T. Carvajal, “Effect of Spray Drying Conditions on the Physicochemical Properties and Enthalpy Relaxation of α -Lactose,” *Int. J. Food Prop.*, vol. 17, no. 6, pp. 1303–1316, Jul. 2014.
- [65] NOVÁK, J. a kol. *Fyzikální chemie bakalářský a magisterský kurz, skriptum VŠCHT Praha, Vydavatelství VŠCHT Praha 2008, ISBN 978-80-7080-675-3.*
- [66] A. M. Elmonsef Omar and Y. H. Roos, “Glass transition and crystallization behaviour of freeze-dried lactose–salt mixtures,” *LWT - Food Sci. Technol.*, vol. 40, no. 3, pp. 536–543, Apr. 2007.
- [67] “Pneumatická dvojprúdová tryska, Dostupné z: www.researchgate.net/figure/Schematic-outline-of-atomisation-devices-two-fluid-nozzle-A-pressure-nozzle-B-and_fig1_253243897, cit: 06.01.2020.” .
- [68] S. Systems Co., “Faktory trysky - uhol rozstrieknutia, špecifická hustota, Dostupné z: www.spray.cz/Assets/CZ/ssco_cat70m-cz_a.pdf, cit. 06.01.2020,” *Technické reference.* .
- [69] “Schéma meriacej komory DSC, Dostupné z: www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-heat-flux-DSC-cell_fig1_328236581, cit. 25.02.2020.” .
- [70] “Schéma DSC krivky, Dostupné z: www.dps-az.cz/mereni/id:5219/moznosti-vyuziti-strukturalnich-analyz-pri-diagnostice-epoxidovych-laminatu, cit. 12.03.2020.” .