UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Příprava sprejově sušené laktosy z vodných roztoků o vysoké koncentraci

Preparation of spray-dried lactose from high concentrated aqueous solutions

Hradec Králové, 2019 **Pavlína Souchová**

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

Hradec Králové, 2019 Pavlína Souchová

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za ochotu, její odborné vedení a rady při zpracování mé diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala Lence Svobodové za pomoc při získávání údajů pro praktickou část práce.

OBSAH

1 ABSTRAKT 6

2 ABSTRACT 7

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE 8

4 ÚVOD 9

5 TEORETICKÁ ČÁST 10

5.1 Metoda sprejového sušení 10

5.2 Proces sprejového sušení 12

5.2.1 Atomizace a atomizační zařízení 13

5.2.2 Kontakt kapiček se sušícím médiem 16

5.2.3 Sušení 17

5.2.4 Sběr produktu 17

5.3 Typy sprejových sušáren 19

5.3.1 Souproudé sušárny 19

5.3.2 Protiproudé sušárny 20

5.3.3 Kombinované sušárny 21

5.3.4 Vertikální sušárny 21

5.3.5 Horizontální sušárny 22

5.3.6 Jednostupňové sušárny 22

5.3.7 Dvoustupňové sušárny 22

5.3.8 Třístupňové sušárny 24

5.4 Charakteristika sprejově sušeného prášku 27

5.5 Parametry ovlivňující vlastnosti sprejově sušeného prášku 29

5.5.1 Vliv koncentrace suroviny na vlastnosti sprejově sušeného prášku 31

5.6 Využití sprejového sušení ve farmacii 34

5.7 Sprejově sušené materiály jako nosiče 37
6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 42
6.1 Použité přístroje 42
6.2 Použité suroviny 42
6.3 Metody přípravy 43
6.3.1 Sprejové sušení 43
6.3.2 Měření vlhkosti 43
6.3.3 Mikroskopie 44
6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) 45
7 DISKUZE A VÝSLEDKY 46
7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům 48
7.2 Vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na velikost a tvar částic 49
7.3 Hodnocení tepelných vlastností pomocí DSC 73
8 ZÁVĚR 84
9 POUŽITÁ LITERATURA 85

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Školitel:	PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Posluchač:	Pavlína Souchová
Název diplomové práce:	Příprava sprejově sušené laktosy z vodných roztoků o vysoké koncentraci

V této práci byl posuzován vliv vyšší koncentrace vodného roztoku laktosy sušené při různých teplotách na vlastnosti sprejově sušeného prášku. Pro hodnocení byly připraveny roztoky laktosy s koncentracemi 30 %, 40 % a 50 %. Každý roztok byl sprejově sušen při třech vstupních teplotách: 180 °C, 200 °C a 220 °C. U získaných částic byly hodnoceny geometrické charakteristiky metodou optické mikroskopie a tepelné vlastnosti s využitím diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).

Na základě výsledků bylo zjištěno, že v porovnání s výchozí surovinou (D-laktosa monohydrát) došlo u sprejově sušených vzorků k tvorbě sférických hladkých částic, u kterých se mírně snížila velikost. Většina částic se nacházela ve velikostním rozmezí 2,5–15 μm. Ve velmi malém množství se naopak vyskytovaly částice menší než 2,5 μm a větší než 20 μm. Během sprejového sušení byly pozorovány mírné změny ve velikosti částic v závislosti na vstupní teplotě.

Na termogramech získaných metodou DSC se nacházely křivky odpovídající skelnému přechodu, krystalizaci, dehydrataci a teplotě tání α-laktosy. Skelný přechod nebyl zaznamenán u 40% roztoku sušeného při 220 °C. Píky dehydratace se objevily pouze u 30% roztoku sušeného při 180 °C a u 40% roztoku sušeného při 200 °C. Teplota tání α-laktosy se u všech vzorků pohybovala v rozmezí 203,1–218,2 °C a mezi vstupními teplotami 180 °C a 200 °C došlo k jejímu růstu.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Pavlína Souchová

Title of Thesis: Preparation of spray-dried lactose from high concentrated aqueous solutions

In this work, the effect of higher concentration of lactose aqueous solution dried at different temperatures on the properties of spray-dried powder was evaluated. Lactose solutions with concentrations of 30 %, 40 % and 50 % were prepared for evaluation. Each solution was spray dried at three inlet temperatures: 180 °C, 200 °C and 220 °C. The geometrical characteristics of the obtained particles were evaluated by optical microscopy and thermal properties using differential scanning calorimetry (DSC).

Based on the results, it was found that, compared to the original material (D-lactose monohydrate), spray-dried samples contained spherical particles with the smooth surface, which slightly decreased in size. Most of the particles were in the range of 2.5 to 15 μm. On the contrary, particles smaller than 2.5 μm and larger than 20 μm occurred in very small quantities. During spray drying, slight changes in particle size were observed as a function of the inlet temperature.

DSC thermograms showed glass transition temperature, crystallization and dehydration peaks and melting points of α-lactose. Glass transition was not observed with 40% solution dried at 220 °C. Dehydration peaks occurred only in 30% solution dried at 180 °C and in 40% solution dried at 200 °C. The melting point of α-lactose was 203.1 to 218.2 °C for all samples and increased between 180 °C and 200 °C.

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem předkládané diplomové práce je hodnocení vlivu vyšší koncentrace roztoku laktosy sušené při různých teplotách na vlastnosti sprejově sušeného prášku. Hodnocena bude především velikost částic a tepelné charakteristiky sušeného materiálu.

V teoretické části bude zpracována problematika sprejového sušení a různé typy sušáren, dále vliv koncentrace roztoku na vlastnosti výsledného produktu a využití sprejově sušených materiálů ve farmacii, především jako nosičů pro léčivé látky.

V experimentální části budou připraveny roztoky laktosy monohydrátu o koncentracích 30, 40 a 50 % a sušeny při teplotách 180–220 °C. U takto připravených částic bude pomocí optické mikroskopie hodnocena jejich velikost a tvar. Tepelné charakteristiky budou stanoveny pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie.

4 ÚVOD

Sprejové sušení představuje kontinuální, rychlý a nákladově efektivní způsob výroby pevných suchých částic požadovaných vlastností. K jejich vzniku dochází rozprašováním kapalné suroviny do horkého sušícího média. Charakteristiky získaných částic lze ovlivnit vlastnostmi suroviny a parametry sprejového sušení na vhodně zvolené sprejové sušárně. [1, 2, 3]

Během sušení se ze vznikajících částic odstraňuje voda. Dochází tak ke snížení hmotnosti a zvýšení mikrobiální stability produktu, který je zároveň méně náchylný k rozkladu. Proces sprejového sušení umožňuje sušit široké spektrum sloučenin, včetně tepelně citlivých látek, jako jsou například rostlinné extrakty, éterické oleje a enzymy. Tuto metodu lze dále využít ke zlepšení rozpustnosti látek ve vodě, tvorbou pevných disperzí. Zvýšené biologické dostupnosti léčiv je možno docílit použitím vhodné sprejově sušené látky jako nosiče (monohydrát laktosy). [4, 5]

Díky svým výhodám je metoda sprejového sušení využívána v různých průmyslových odvětvích. Lze mezi ně zařadit farmaceutický, chemický (detergenty, pigmenty, barviva), biotechnologický, potravinářský a keramický průmysl. [4, 5]

5 TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Metoda sprejového sušení

Sprejové sušení je výrobní metodou, při níž dochází k přeměně kapalné látky na pevné suché částice, jako jsou prášky, granule či aglomeráty, prostřednictvím sprejové sušárny. Tento proces spočívá v rozprašování suroviny, která může být ve formě roztoku, suspenze nebo emulze, do horkého sušícího média. Jako plynné sušící médium se obvykle používá vzduch, vzácněji i inertní plyn (např. dusíku). Při sprejovém sušení se z roztoků odstraňuje voda a snižuje se objemová hmotnost a velikost sušených částic. Snížený obsah vody zajišťuje mikrobiální stabilitu produktů a minimalizuje riziko chemického a biologického rozkladu během skladování. [3, 4, 6, 7]

Hlavním cílem této metody je získat suché částice se specifickými vlastnostmi. Podobu tohoto produktu lze ovlivnit fyzikálními a chemickými vlastnostmi suroviny a typem sprejové sušárny. Výsledný produkt musí také splňovat přesné normy kvality, jako jsou například velikost částic, distribuce velikosti částic, objemová hmotnost, hustota částic a dispergovatelnost. V závislosti na vlastnostech suroviny a provozních podmínkách je sprejovým sušením produkován velmi jemný prášek o velikosti přibližně 10–50 μm nebo částice velké až 3 mm. Tato metoda sušení je vhodná i pro výrobu tepelně citlivých materiálů, a to vzhledem ke krátké době (řády několika sekund), po kterou je produkt uvnitř sušárny. [3, 4, 6, 8, 9]

Počátky této metody se datují kolem roku 1860. V průběhu následujících desítek let se proces sušení zdokonaloval a z primitivních sušících zařízení se vyvíjely bezpečnější a efektivnější sušárny. Na začátku 20. století se tak mohlo sprejové sušení poprvé použít v průmyslu, pro výrobu sušeného mléka. Další rozvoj představovalo období druhé světové války, během které se využil tento typ sušení ke snížení hmotnosti a objemu velkého množství přepravovaných potravin. První použití sprejového sušení ve farmaceutickém průmyslu je spojováno s přípravou sprejově sušených infuzí kolem roku 1940. [7, 8]

Současný trh vyžaduje od všech výrobních sektorů vysokou kvalitu produktů spojenou s nízkými výrobními náklady a malým dopadem na životní prostředí. Vzhledem k tomu se zvyšuje snaha o optimalizaci výroby. Použitím sprejového

sušení se zvyšuje efektivita a snižují se náklady na výrobu v důsledku možnosti snadné automatizace procesu. V posledních letech dochází u technologie sprejového sušení k odklonu od minimalizace provozních nákladů, spotřeby energie a od zdokonalování konstrukce sprejových sušáren. Místo toho je více kladen důraz na specifické vlastnosti surovin a produktu. Děje se tak proto, že vlastnosti vstupních surovin mohou mít 80–90% podíl na celkových výrobních nákladech. [1, 4, 8, 9]

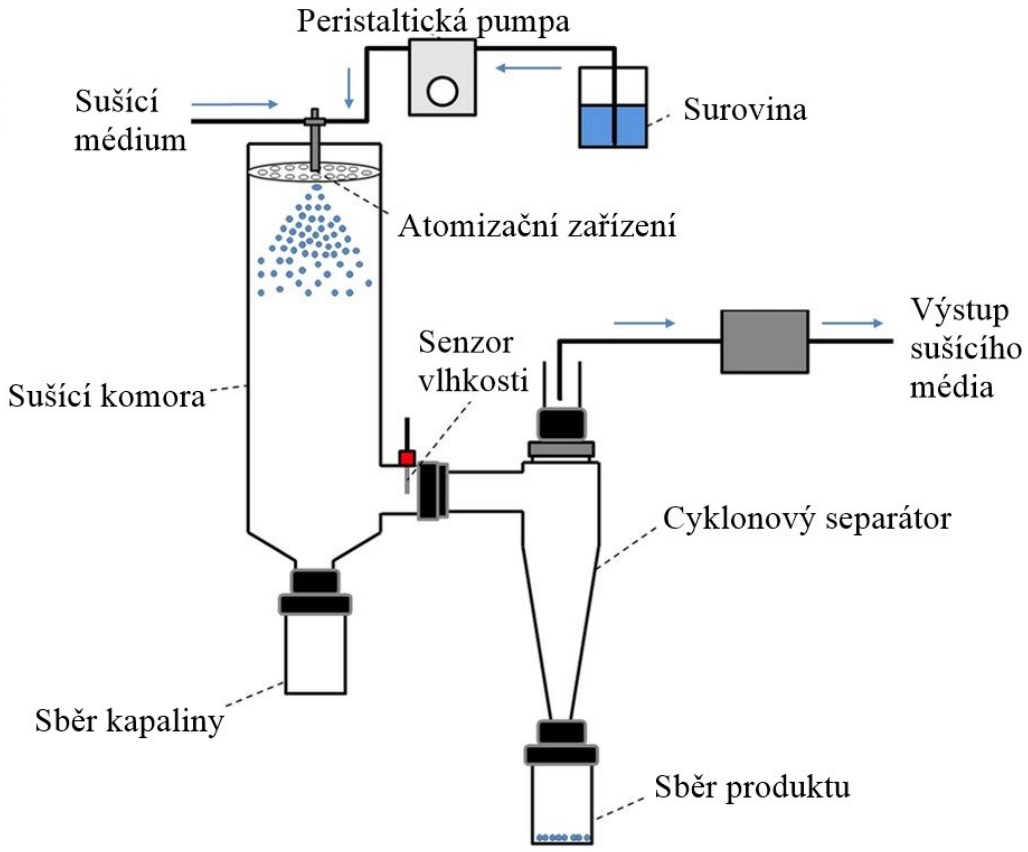
5.2 Proces sprejového sušení

Jednou z předností sprejového sušení je možnost nepřetržitého a plně automatizovaného provozu. Tempo výroby se může pohybovat od několika gramů za hodinu až přes 100 tun za hodinu. Dále umožňuje sušení jak tepelně odolných, tak i tepelně citlivých látek za vzniku téměř sférických částic. [6]

Celý proces sprejového sušení se skládá ze 4 fází: [3, 7]

- atomizace
- kontakt kapiček a sušícího média
- sušení
- sběr produktu

Všechny uvedené fáze a také podmínky, za kterých probíhají, ovlivňují účinnost procesu sprejového sušení a mají vliv na vlastnosti výsledného produktu. Proces sprejového sušení je schematicky znázorněn na Obr. 1. [8]



Obr. 1: Diagram sprejového sušení a základních prvků sprejové sušárny [10]

5.2.1 Atomizace a atomizační zařízení

V první fázi sprejového sušení se pomocí čerpadla přivádí surovina skrz vhodné atomizační zařízení do sušící komory. Surovina přiváděná čerpadlem musí mít vhodnou viskozitu, aby byl umožněn její stejnoměrný a opakovatelný přívod. Příliš viskózní surovina by totiž mohla způsobovat ucpání trubek a hadice čerpadla. [2, 8]

Během tohoto kroku dochází k atomizaci a dispergaci kapalné suroviny na disperzi kapiček. Cílem je vytvořit maximální povrch pro přenos tepla z ohřátého sušícího plynu na částice atomizované suroviny. [1, 3, 8, 11]

Každé atomizační zařízení plní při sprejovém sušení několik významných funkcí. Rozprašuje vstupní materiál do malých kapiček, které mají být uvnitř sušárny dobře rozptýlené a důkladně promíchané s horkým sušícím plynem. Tyto produkované kapičky nesmí být příliš velké ani příliš malé. V prvním případě by hrozilo neúplné vysušení částic a ve druhém případě by mohl být problém s regenerací a přehříváním částic. Dále musí každé atomizační zařízení působit jako dávkovací zařízení a řídit rychlost, kterou je surovina přiváděna do sušárny. [6]

Podle zdroje energie, který je využíván při tvorbě kapiček, rozdělujeme čtyři základní typy atomizačních zařízení: rotační atomizér využívající odstředivou energii, pneumatické trysky s kinetickou energií, hydraulickou (tlakovou) trysku s tlakovou energií a ultrazvukový atomizér používající ultrazvukové vlnění. [1]

Výběr vhodného atomizačního zařízení závisí zejména na typu látky, která bude podrobena sprejovému sušení, požadovaných vlastnostech a velikosti výsledných částic. Na výběru atomizačního zařízení závisí velikost produkovaných kapiček, která taktéž ovlivní podobu usušeného produktu (Tab. 1). [1, 8]

Tab. 1: Střední velikost kapiček jednotlivých atomizačních zařízení [1, 12]

Atomizační zařízení	Střední velikost kapiček (μm)
Rotační atomizér	10–200
Pneumatická tryska	5–100
Hydraulická tryska	30–350
Ultrazvukový atomizér	30–60

Rotační atomizér

Rotační atomizér je složen z rychle rotujícího vodorovně upevněného kola nebo disku. Čerpadlem se do středu rotujícího kotouče přivádí surovina, která se zde rozbíjí na malé kapičky. Tento typ atomizačního zařízení je snadno ovladatelný a požadovaných velikostí kapiček lze dosáhnout nastavením rychlosti otáčení kola. [1, 4]

Pneumatické trysky

Při atomizaci pomocí pneumatických trysek se využívá stlačeného vzduchu (0,15–0,8 MPa) k tvorbě vysokých třecích sil na povrchu kapalné suroviny. Tímto způsobem dochází k rozpadu kapaliny na rozprašované kapičky. Celý proces závisí na povrchovém napětí, hustotě a viskozitě vstupující suroviny a na rychlosti a hustotě nosného plynu. [1, 4, 8]

Pneumatické neboli víceproudové, trysky se rozdělují podle počtu přiváděných atomizačních plynů a surovin. Pneumatické dvouproudové trysky přivádějí jeden atomizační plyn a jednu surovinu. Tříproudové pneumatické trysky přivádějí dva atomizační plyny a jeden druh suroviny. Poslední typ, čtyřproudová tryska, přivádí dva atomizační plyny a dvě suroviny. [8]

Dvouproudové trysky jsou, stejně jako hydraulické, náchylné k ucpání. Čištění ucpané dvouproudové trysky v průběhu atomizace je ale v tomto případě mnohem jednodušší. Uvnitř trysky je za tímto účelem umístěna jehla poháněná pulzy stlačeného vzduchu, který je dodáván nezávisle na atomizačním plynu. [8]

Čtyřproudová tryska se využívá k výrobě polymerních částic s prodlouženým nebo řízeným uvolňováním a lze s ní vyrobit částice menší než 1 μm. Dále umožňuje výrobu nanočástic se zvýšenou orální a plicní absorpcí látek nerozpustných ve vodě. [8]

Hydraulická (tlaková) tryska

Hydraulická tryska, nazývaná též jednoproudová, je nejrozšířenější typ atomizačního zařízení u sprejových sušáren. Surovina, určená ke sprejovému sušení, je přiváděna do trysky s klesajícím průměrem pod tlakem (vysokotlaké čerpadlo). Uvnitř trysky surovina rotuje, což vede ke vzniku kuželovitých vzorů při výstupu kapiček z otvoru. Výsledná disperze je obecně méně homogenní a hrubší v porovnání

s rotačním atomizérem. Pro zvýšení výrobní kapacity je možné v sušící komoře použít více trysek. [1, 4, 8]

Ultrazvukový atomizér

Toto atomizační zařízení je využíváno zejména pro sušení nenewtonských kapalin s vysokou viskozitou. Skládá se ze dvou elektrod umístěných mezi dvěma piezoelektrickými měniči, na které je aplikován vysokofrekvenční signál. V místě atomizace vibruje výstup trysky na ultrazvukové frekvenci a zapříčiňuje atomizaci suroviny. [8]

Výhody a nevýhody jednotlivých atomizačních zařízení

Každé z výše uvedených atomizačních zařízení se řídí vlastními pravidly provozu. Jejich nejpodstatnější výhody a nevýhody shrnuje Tab. 2. [8]

Tab. 2: Výhody a nevýhody jednotlivých atomizačních zařízení [4, 8]

Atomizační zařízení	Výhody	Nevýhody
Rotační atomizér	Vysoká účinnost Nízké riziko ucpání Možnost sušit abrazivní látky Lehčí kontrola velikosti částic	Vysoká cena a provozní náklady Nutnost široké sušící komory Omezené užití u viskózních látek
Hydraulická tryska	Jednoduchá konstrukce Nízká cena Nízká spotřeba energie	Náchylnost ke korozi Nízká účinnost Vyšší riziko ucpání
Pneumatická tryska	Uspokojivá účinnost Produkce homogenní disperze Velký rozsah změn parametrů částic	Mnoho plynu k atomizaci
Ultrazvukový atomizér	Schopnost samočištění Úzká distribuce velikosti částic	Vysoká cena generátoru

5.2.2 Kontakt kapiček se sušícím médiem

Po atomizaci se v sušící komoře setkávají kapičky suroviny s horkým sušícím médiem, kterým je obvykle atmosférický vzduch. Vzduch se přivádí systémem filtrů přímo z atmosféry a následně se předehřeje. Kvůli vyšším výrobním nákladům se dusík a jiné inertní plyny využívají jen zřídka. Jejich užití je však nutné pro sušení nestabilních látek. [8]

Vstupní teplota sušícího média má značný vliv na odstraňování rozpouštědla ze sušeného materiálu. Její nastavení zajišťuje nejlepší tepelnou účinnost procesu sušení a zamezuje spálení produktu. Obvykle se tepelná účinnost zvýší tak, že se použije co nejvyšší vstupní teplota a co nejnižší výstupní teplota. [7, 8]

Významný vliv na výkonnost a účinnost procesu má také vlhkost vstupujícího vzduchu, přičemž se při sušení suchým vzduchem výrazně zlepšují vlastnosti produktu, jako jsou hustota a rozpustnost. [8]

Proces sušení a jeho tepelnou účinnost ovlivňuje i konstrukce a tvar sušící komory, která se volí podle použitého atomizačního zařízení. Podle výšky se komory dělí na velké a malé. První typ komor má poměr výšky k průměru vyšší než 5:1 a u druhého typu je tento poměr kolem 2:1. Z důvodu snížení tepelných ztrát poskytují vyšší tepelnou účinnost široké a krátké sušící komory. Nejčastěji se používají vertikální komory ve tvaru válce, který na spodní části vyúsťuje v obrácený kužel. [7, 8]

Podle způsobu, jakým dochází ke kontaktu rozprašované suroviny a sušícího plynu, se rozlišují tři provozní konfigurace: [1, 2]

- otevřený cyklus
- uzavřený cyklus
- polouzavřený cyklus

Otevřený cyklus

Sprejové sušárny s otevřeným cyklem používají jako sušící médium vzduch. Ten je přiváděn z atmosféry, zahříván a dopravován do sušící komory. Spotřebovaný vyčištěný vzduch je následně odváděn zpět do atmosféry. Z důvodu nízké nákladové efektivity a vysoké stability je tento typ cyklu obecně nejčastěji používanou konfigurací. [1, 2, 13]

Uzavřený cyklus

V uzavřeném cyklu se jako sušící médium využívá inertní plyn, zejména dusík, který se v sušící komoře v průběhu celého procesu recykluje a opět používá. Tato konfigurace se volí, pokud je potřeba sprejově usušit vysoce toxické látky, látky s hořlavými rozpouštědly a látky citlivé na kyslík. [1, 2]

Polouzavřený cyklus

Polouzavřený cyklus je kombinací otevřeného a uzavřeného cyklu. Můžeme ho rozdělit na režim částečné recyklace, kde je recyklováno až 60 % odváděného vzduchu, a režim samoinertizace, při kterém se používá přímotopný ohřívač a do systému vstupuje pouze vzduch potřebný k vytvoření tepla. V recyklovaném plynu je velmi nízký obsah kyslíku, a proto je využíván při sušení materiálů citlivých na kyslík bez nebezpečí výbuchu nebo degradace produktu. [1, 13]

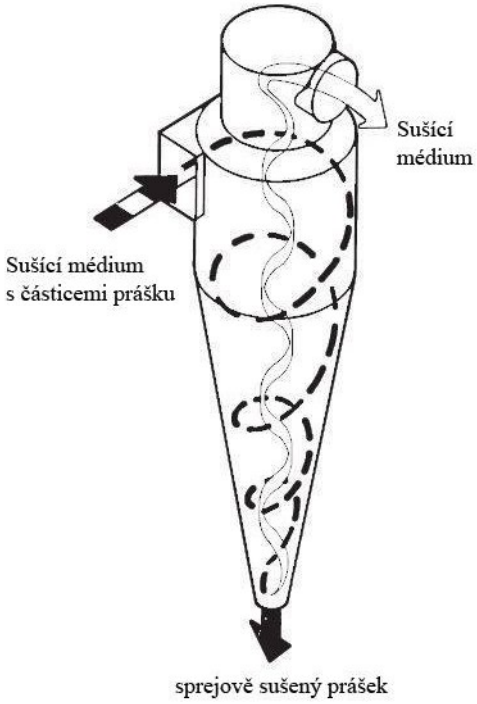
5.2.3 Sušení

Ve třetí fázi dochází k sušení a tvorbě částic. Ihned po kontaktu kapiček a sušícího média dochází k odpařování rozpouštědla. V okamžiku, kdy je teplota částic stejná jako teplota sušícího plynu, je fáze sušení teoreticky dokončená. [1, 3]

5.2.4 Sběr produktu

Vysušené částice se pohybují ke spodní části sušící komory ve formě prášku. Mohou pak opustit komoru společně s odváděným sušícím plynem za pomocí separačních zařízení nebo se usazovat na dně a shromažďovat se za použití vnitřních škrabadel. Jako škrabadla lze použít vibrační zařízení, mechanické kartáče nebo proud stlačeného vzduchu. [4, 8]

Mezi nejčastěji používaná separační zařízení patří cyklony (Obr. 2). Umožňují oddělení pevných částic od sušícího plynu, který rychle rotuje a vytváří tak odstředivou sílu potřebnou k této separaci. Částice jsou vedeny ke stěnám cyklonu a odděleny od vzduchového jádra, které se vytváří kolem osy zařízení. [8]



Obr. 2: Cyklonový separátor [14]

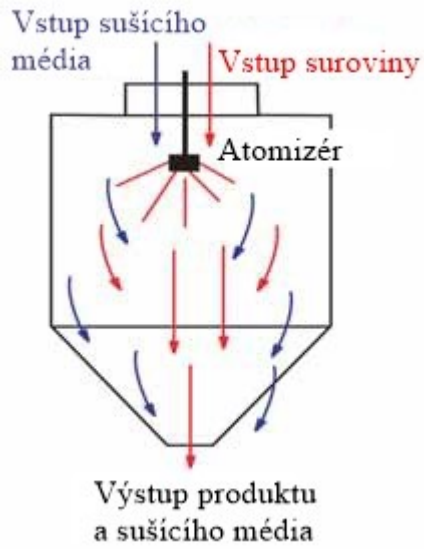
5.3 Typy sprejových sušáren

Sprejové sušárny je možné dělit dle různých kritérií na různé typy. Podle směru průtoku sušícího média vzhledem ke směru rozprašované suroviny se sušárny rozdělují na souproudé, protiproudé a kombinované. Pokud jde o směr rozprašování suroviny atomizačním zařízením, rozlišují se sušárny horizontální a vertikální. Sušárny mohou obsahovat ještě další součásti v různých kombinacích, umožňující rozdílný počet sušení. Z tohoto hlediska se dělí na jednostupňové, dvoustupňové a třístupňové. [2, 6, 13, 15]

Při výběru vhodné sprejové sušárny je třeba zohlednit požadované vlastnosti a kvalitu vyráběného produktu, počet materiálů, které bude sušárna zpracovávat a délku nepřetržité výroby. Důležitým faktorem při volbě sušárny je také ekonomická náročnost celého procesu. [14]

5.3.1 Souproudé sušárny

V souproudých sušárnách (Obr. 3) je v horní části sušící komory umístěno atomizační zařízení i přívod sušícího média. Atomizované kapky suroviny klesají ke spodní části sušící komory společně s proudem sušícího plynu a zároveň dochází k odpařování rozpouštědla. Vysušený prášek se odvádí výstupem na dně komory. Atomizovaná surovina se tak pohybuje stejným směrem jako sušící médium. [3, 8]

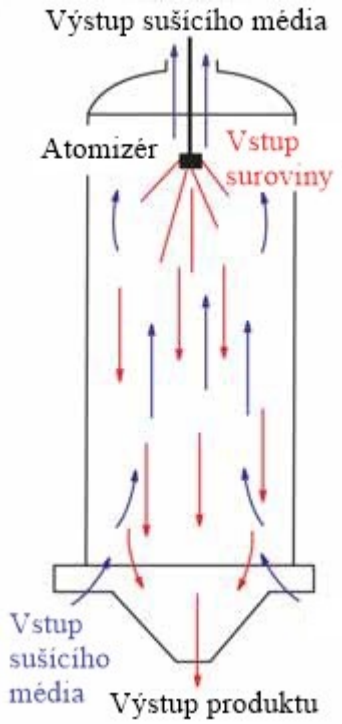


Obr. 3: Souproudá sprejová sušárna [13]

Konečný produkt je v kontaktu se sušícím plynem, který má tou dobou již nejnižší teplotu, a je tak možné sušit i tepelně citlivé materiály, jako jsou enzymy, proteiny či peptidy. [2]

5.3.2 Protiproudé sušárny

Při protiproudém toku (Obr. 4) se atomizovaná surovina pohybuje opačným směrem než sušící médium. Surovina se rozprašuje ze shora sušící komory, kde je umístěno atomizační zařízení, směrem dolů, odkud proudí horké sušící médium. [1, 8, 13]

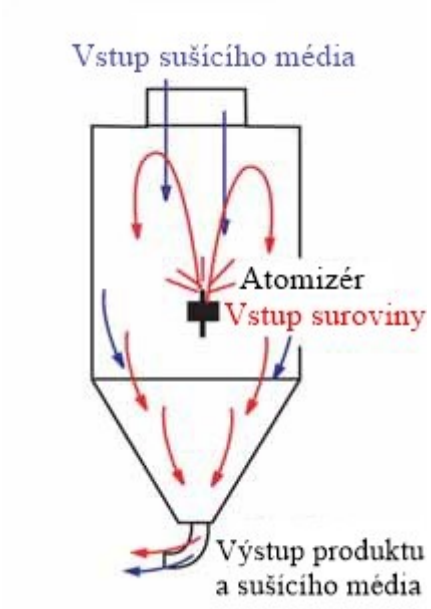


Obr. 4: Protiproudá sprejová sušárna [13]

Tuto metodu lze využít jen v případě sušení tepelně stabilních materiálů, protože konečný produkt je v kontaktu se sušícím médiem o nejvyšší teplotě. Běžně se tak suší například mýdla či detergenty. Hlavními výhodami oproti souproudým sušárnám jsou rychlejší odpařování rozpouštědla, vyšší energetická účinnost, a tudíž nižší ekonomická náročnost. [2, 3, 13, 16]

5.3.3 Kombinované sušárny

Kombinované sušárny (Obr. 5) spojují souproudý a protiproudý tok. Atomizační zařízení je zde umístěno ve spodní části sušící komory a sušící médium vstupuje ze shora. Surovina je nastříkána směrem nahoru a pobývá v horkém plynu jen krátkou dobu vlivem gravitační síly, díky které pak spadne do chladnější zóny. S výsledným produktem je tedy zacházeno opatrně a lze tak sušit i materiály citlivé na teplo. [1, 6, 8, 13, 16]



Obr. 5: Kombinovaná sprejová sušárna [13]

V těchto sušárnách lze získat hrubé prášky s poměrně velkými částicemi za použití sušících komor, které mají relativně malý rozměr. [1, 8]

5.3.4 Vertikální sušárny

Ve vertikální (věžové) sušárně má sušící komora podobu vysokého válce s kuželovitým dnem. Atomizační zařízení může být umístěno v horní nebo v dolní části komory stejně jako přívod sušícího média, které lze umístit i na stranu komory. Surovina je tedy rozprašována ve vertikálním směru. [13]

Celé zařízení je obvykle velké a doba setrvání částic uvnitř sušárny bývá poměrně dlouhá. Umožňuje sušení látek s obsahem tuku i látek bez tuku. V prvním případě vzniká aglomerovaný a ve druhém případě neaglomerovaný sypký prášek s relativně velkými částicemi. [6, 13]

5.3.5 Horizontální sušárny

Sušící komora v horizontální sušárně má tvar kvádru s plochým dnem nebo dnem ve tvaru „V“. Surovina je v tomto případě rozprašována v horizontálním směru, přičemž usušené částice padají na dno komory. [13]

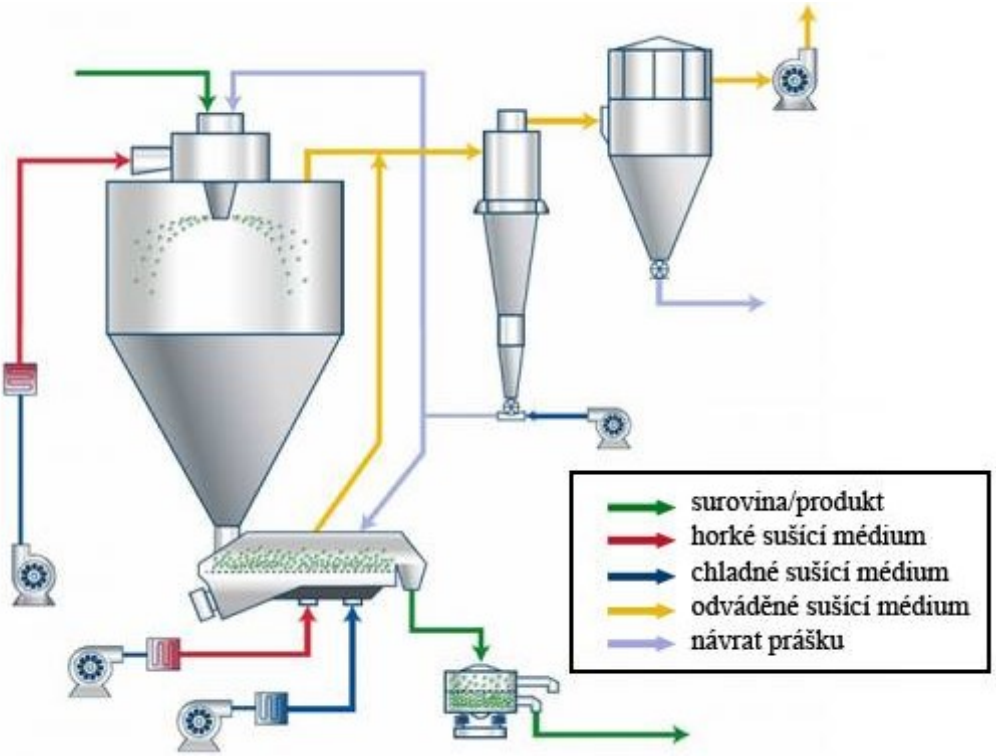
V porovnání s vertikálními jsou horizontální sušárny obvykle malé a částice setrvávají v komoře relativně krátkou dobu. Výsledný prášek obsahuje malé částice. [13]

5.3.6 Jednostupňové sušárny

Atomizovaná surovina se v jednostupňové sušárně suší jen jednou, a to v sušící komoře. Rychlost odpařování rozpouštědla je zprvu vysoká a postupně klesá se snižováním obsahu vlhkosti v sušených částicích. Proto, aby bylo možné dokončit sušení v jediném stupni, je během závěrečné sušící fáze nutná relativně vysoká výstupní teplota sušícího média. Pomocí tohoto systému se získávají malé částice a jejich vlhkost je obvykle snížena na 2–5 %. Tento typ sušárny lze využít mimo jiné i při sušení hygroskopických, lepivých a termoplastických materiálů. [13, 15, 17, 18]

5.3.7 Dvoustupňové sušárny

U dvoustupňových sušáren (Obr. 6) probíhá první stupeň sušení v sušící komoře. Druhý stupeň se uskutečňuje pomocí fluidního lože, které se nachází pod sušící komorou. Částice se zde udržují proudem vzduchu ve vznosu a vytvářejí fluidní vrstvu. [13, 14, 15, 19]



Obr. 6: Dvoustupňová sprejová sušárna [20]

V první fázi dochází ke sprejovému sušení vstupní suroviny, přičemž se získají částice obsahující o 5–10 % více vlhkosti, než se nachází v konečném produktu. Teplota sušícího média vystupujícího z komory je o 15–25 °C nižší než u jednostupňového sušení, a proto je teplota výsledných částic také nižší. [13, 14]

Přebytky vlhkosti se odstraňují ve druhé fázi za použití fluidního lože. Sušící médium se v tomto kroku přivádí postupně a teplota sušených částic zůstává nízká a dále klesá. Ve chvíli, kdy se vlhkost blíží ke své konečné hodnotě, začne teplota částic růst. Nehrozí však žádné tepelné poškození, jelikož teplota sušícího média je dostatečně nízká. [13, 14]

Výhodou dvoustupňových sušáren je snížení výrobních nákladů. Je to možné díky tomu, že spotřebují minimálně o 10 % méně tepla než jednostupňové sušárny. Umožňují také sušení tepelně citlivých materiálů. [6]

5.3.8 Třístupňové sušárny

Tento typ sušárny se, jako dvoustupňová sušárna, skládá ze sprejové sušící komory a integrovaného fluidního lože. Pro třetí stupeň sušení však navíc obvykle obsahuje vnější fluidní lože. Toto uspořádání zlepšuje aglomeraci částic, snižuje riziko rozkladu produktu použitím nízké teploty sušícího média a také snižuje výrobní náklady vzhledem k menšímu množství potřebné energie. [14, 19]

Mezi sušárny využívající třístupňové sušení patří: [21]

- kompaktní sušárna COMPACT DRYER™
- vícestupňová sušárna MSD™
- sušárna s integrovanými filtry IFD™
- sušárna FILTERMAT™

Kompaktní sušárny COMPACT DRYER™

V horní části sušící komory kompaktní sušárny je umístěno atomizační zařízení, kterým může být buď sada trysek, nebo rotační atomizér. Sušící médium proudí vertikálním směrem. Z atomizovaných kapiček se okamžitě začne odpařovat rozpouštědlo a následně procházejí sušící komorou k integrovanému fluidnímu loži, které tvoří prstenec kolem výstupu sušícího média ve spodní části komory. Odtud se sušené částice dostávají do vnějšího fluidního lože, kde dochází k finálnímu sušení a chlazení. [21]

Vnější fluidní lože je tvořené ložem VIBRO-FLUIDIZER ™, které vibruje. Vlivem vibrací a proudem sušícího média směrem nahoru a dopředu se vytváří ideální podmínky pro zpracování a transport částic. [21]

Sušící médium opouští komoru ve spodní části, prochází vnějším filtrem, oddělujícím zachycené částice a ty se vrací buď do atomizačního zařízení, nebo do fluidního lože. [21]

Tato sušárna je vhodná pro získávání jemných prášků i hustých aglomerátů a umožňuje mimo jiné sušení lehce lepivých látek, jako jsou například syrovátky. Pokud jde o obsah tuku v sušené látce, neměl by překročit 50 %. [14, 21]

Vícestupňové sušárny MSD™

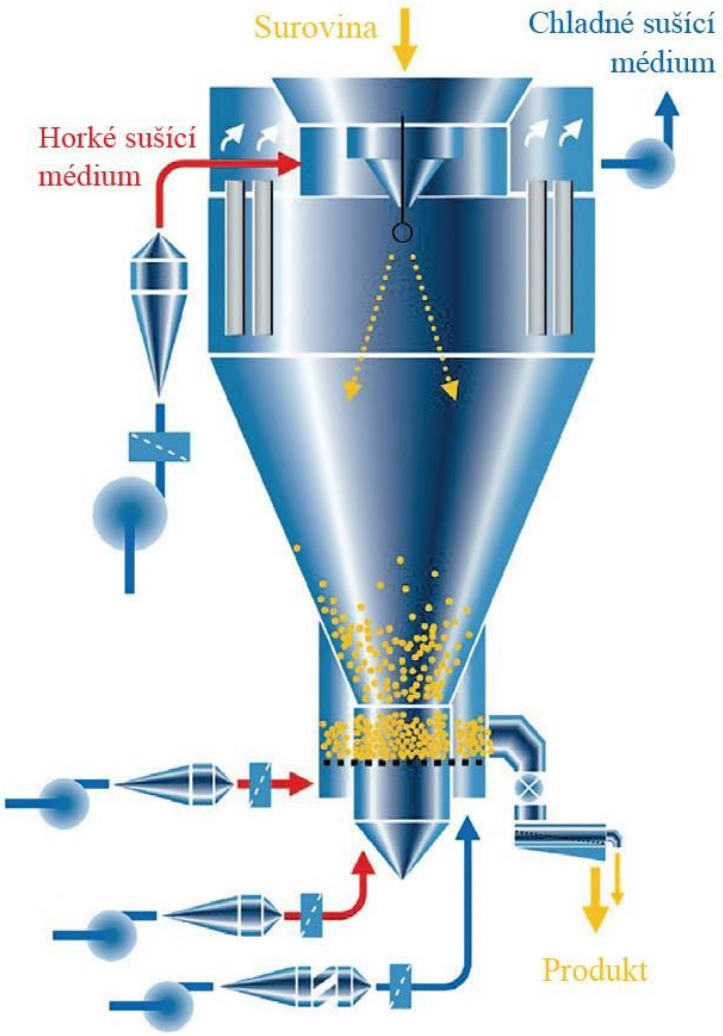
MSD™ sušárna se od kompaktní liší tím, že sušící médium opouští sušící komoru v její horní části. Odváděný sušící plyn prochází vnějším filtrem, který od

něj odděluje zbývající částice. Tyto jemné částice se v závislosti na požadované aglomeraci vrací buď do atomizačního zařízení, sušící komory, nebo do fluidního lože. [21]

Ve srovnání s kompaktní sušárnou může vícestupňová sušárna zpracovat více druhů materiálů s obsahem tuku až 80 %. Získané prášky jsou bezprašné, s dobrými tokovými vlastnostmi a vysokou retencí chuti. [6, 14]

Sušárny s integrovanými filtry IFD™

Tento typ sušárny vychází z ověřených funkcí předchozích dvou sušáren. Jedná se o samostatné zařízení obsahující sušící komoru, integrované fluidní lože a integrované filtry (Obr. 7). Tyto filtry jsou namontované ve stropu komory kolem celého obvodu. [14]

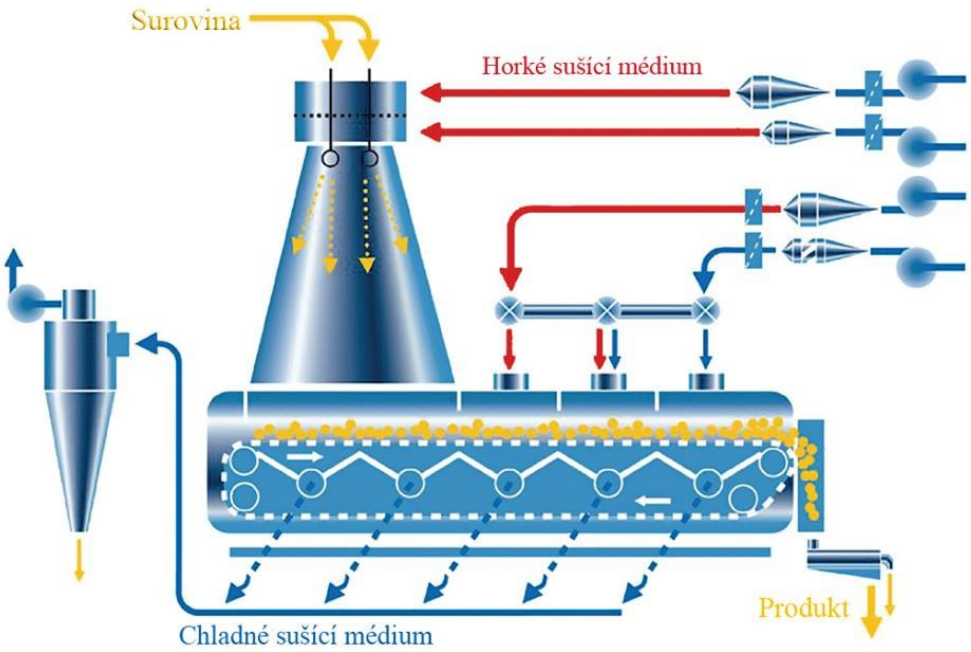


Obr. 7: Sprejová sušárna s integrovanými filtry IFD™ [14]

Vzhledem k tomu, že po sušení a chlazení nejsou potřeba žádné externí filtry ani vnější fluidní lože, má tato sušárna nižší výšku a menší objem. Mezi další výhody patří nízká hladina hluku, malá spotřeba energie a to, že se s produktem nemusí manipulovat mimo sušící komoru. [6, 14]

Sušárny FILTERMAT™

Sprejová sušárna FILTERMAT™ (Obr. 8) se podstatně liší od předchozích třístupňových sušáren zabudovaným dopravním pásem, který se nachází ve spodní části sušící komory. Dosahuje vysoké tepelné účinnosti a její výstupní teplota je nízká. [6, 21]



Obr. 8: Sprejová sušárna FILTERMATTM™ [14]

Atomizace probíhá prostřednictvím sady trysek, přičemž se do každé zvlášť přivádí sušící médium. Sušené částice směřují prouděním sušícího plynu v komoře směrem dolů na pórovitý dopravní pás. Zde prášek zůstává několik minut, a je tak poskytnuto dost času na dokončení sušení a chlazení. Malé množství částic, které zůstane v sušícím plynu, se odděluje pomocí filtru. [14, 21]

Tato sušárna umožňuje produkci prášků s různými požadovanými vlastnostmi díky tomu, že udržuje přesné teploty sušícího plynu v různých sekcích. Lze ji využít na sušení lepivých, termoplastických, hygroskopických a pomalu krystalizujících látek. [21]

5.4 Charakteristika sprejově sušeného prášku

Aby bylo možné optimalizovat proces sprejového sušení a zároveň snížit výrobní náklady, je zapotřebí znát a pochopit vlastnosti sprejově sušeného prášku. Vlastnosti tohoto prášku je možné členit na chemické a fyzikální. Chemické vlastnosti souvisí s interakcemi s jinými látkami, jako je například voda. Mezi fyzikální vlastnosti patří tvar, velikost a hustota částic. Dále zahrnují tokové vlastnosti, lepivost, přilnavost a obsah vlhkosti prášku. [4]

Tvar částic

Mezi důležité fyzikální vlastnosti sprejově sušeného prášku patří tvar částic, který ovlivňuje jeho tokové vlastnosti a interakce s kapalinami. Sprejově sušené prášky obecně obsahují částice sférického tvaru o různých velikostech. Z důvodu lepšího toku prášku, vyšší hustoty a retence aroma jsou žádoucí kulové a hladké částice. Na částicích sprejově sušeného prášku se však mohou objevit i povrchové nedokonalosti (praskliny, záhyby) vznikající pomalou tvorbou pevné vrstvy v průběhu sušení rozprášených kapiček vstupní suroviny. [4]

Velikost částic

Z hlediska zacházení s práškem je významnou fyzikální vlastností velikost částic. Má vliv na mísení látek, tok prášku ze zásobníku a oddělování směsi, v níž se menší částice nacházejí na dně a větší částice v horní části. Dále tato vlastnost ovlivňuje vůni, strukturu a vzhled výrobku vytvořeného pomocí sprejového sušení. Snižováním velikosti částic se zvyšuje jejich povrch, což vede k vyšší afinitě k vlhkosti a větší schopnosti aglomerace v průběhu procesu sprejového sušení. Malá velikost částic navíc způsobuje sníženou rozpustnost prášku ve vodě. [4]

Hustota částic

Hustota sprejově sušeného prášku je vlastnost, která se využívá v různých průmyslových procesů a při studiu materiálů. Hraje důležitou roli při určování podmínek skladování, způsobu zpracování, balení a distribuci prášku. Běžně se používá k charakterizaci konečných produktů získaných mletím nebo sušením a zahrnuje objem pevných a kapalných materiálů vystavených okolní atmosféře. [4]

Během balení a následné přepravy prášku je hustota využívána k určení toho, kolik materiálu se hmotnostně vejde do nádoby či obalu určeného k uchovávání nebo převozu. Nízká hustota prášku je nevýhodná kvůli nutnosti použití větších obalů. S práškem se v tom případě uzavírá větší množství vzduchu, které představuje riziko oxidace a snížené stability produktu během skladování. [4]

Tokové vlastnosti prášku

Tok prášku je významná vlastnost z hlediska míchání, balení a přemisťování sprejově sušeného produktu na jiná zařízení. Může být ovlivněn několika faktory, mezi které patří velikost částic, obsah vlhkosti a povrch částic. Menší částice vykazují horší tokové vlastnosti kvůli většímu povrchu, který je spojen s většími kohezivními a třecími silami. Tok prášku je dále nepříznivě ovlivňován vysokým obsahem vlhkosti a povrchovými nedokonalostmi. [4]

Lepivost, přilnavost prášku

Adheze neboli přilnavost označuje schopnost sprejově sušeného prášku přilnout ke kontaktní ploše. Prášky, které vykazují vyšší přilnavost a lepivost jsou hygroskopické a oproti nepřilnavým práškům mají horší tokové vlastnosti. Příkladem je amorfní prášek laktosy. [4]

Vysoce přilnavé prášky představují problém během procesu sprejového sušení. Dochází totiž ke slepování samotných částic a k jejich zachytávání na stěnách sušící komory a cyklonu. Důsledkem tohoto jevu může být spékání částic prášku. [4]

Obsah vlhkosti

Obsah vlhkosti přítomný ve sprejově sušeném prášku je podstatný pro stanovení jakosti výrobku. Množství vody v usušeném materiálu souvisí se způsobem atomizace vstupní suroviny a s podmínkami sprejového sušení, z nichž má největší vliv vstupní teplota sušícího média. [4]

5.5 Parametry ovlivňující vlastnosti sprejově sušeného prášku

Výsledné vlastnosti sprejově sušeného prášku závisí na podmínkách sprejového sušení. Z toho důvodu je velmi důležité řízení a monitorování parametrů, které tento proces ovlivňují. Tyto proměnné mohou být dále použity i k předvídání a zlepšení účinnosti sušícího procesu. [4]

Mezi parametry, které mají vliv na vlastnosti sprejově sušeného prášku, patří: [6, 7, 8]

- vstupní a výstupní teplota sušícího média
- rychlost průtoku sušícího média
- tlak a množství sušícího média
- vlhkost sušícího média
- typ rozpouštědla
- vlastnosti suroviny

Po atomizaci suroviny dochází k jejímu prvnímu kontaktu se sušícím médiem. Teplota sušícího média se v tento daný moment označuje jako vstupní, a měří se před vstupem do sušící komory. Vyšší vstupní teplota sušícího média má za následek rychlejší odpařování vlhkosti z atomizovaných kapiček suroviny a vyšší výstupní teplotu sušícího plynu bez vlivu na velikost částic produktu. U tepelně citlivých látek však může tato vysoká teplota narušit chemické a fyzikální vlastnosti výsledného prášku. [6, 7, 8]

Výstupní teplota sušícího média reguluje konečný obsah vlhkosti ve sprejově sušeném prášku a je nejvyšší možnou teplotou, které může dosáhnout sprejově sušený produkt. Jedná se o parametr, který je odvozen od rychlosti průtoku sušícího plynu, vstupní teploty, koncentrace suroviny a entalpie odpařování rozpouštědla. Hodnota této teploty je výsledkem výměny tepla mezi sušícím médiem a surovinou. Měření se uskutečňuje před vstupem sušícího plynu nesoucího produkt do separačního zařízení. [6, 8]

Dalším parametrem, který má vliv na vlastnosti sprejově sušeného produktu je rychlost průtoku sušícího média. Lze jej popsat jako množství či objem sušícího plynu dodávaného do systému za jednotku času. Čím je nižší rychlost průtoku

sušícího média, tím se sušené částice produktu pohybují sprejovou sušárnou pomaleji a jsou tak vystaveny delšímu kontaktu se sušícím plynem. Lepšího oddělení částic od sušícího plynu v cyklonu lze docílit maximální možnou hodnotou rychlosti průtoku sušícího média. [8]

Atomizaci kapalné suroviny lze zlepšit vyšším množstvím sušícího média. Zmenší se tak velikost atomizovaných kapiček suroviny i částic výsledného produktu. Na druhou stranu vlhkost sušícího média nemá na velikost částic sprejově sušeného prášku žádný vliv. Vyšší vlhkost sušícího plynu však může zvýšit přilnavost produktu ke stěnám sušící komory. [8]

Mezi rozpouštědla, která lze využít při sprejovém sušení patří voda, etanol, metanol, aceton a další organická rozpouštědla, případně jejich směsi. K odpaření organických rozpouštědel je zapotřebí menší množství energie, což představuje výhodu oproti vodě. Jejich nevýhodou je ale hořlavost a v důsledku nedostatku vody v surovině může docházet k produkci velmi suchého produktu. [8] Gilani a kol. [22] zkoumali vliv vehikula použitého při sprejovém sušení kromoglykátu sodného. Použili pět vodných roztoků etanolu a léčiva s koncentrací etanolu od 50 % do 100 %. Zjistili, že vyšší podíl etanolu ve vehikulu zvýšil krystalinitu a velikost částic výsledného prášku bez změny hustoty.

Charakter sprejově sušeného prášku ovlivňují i vlastnosti suroviny. Patří mezi ně například viskozita, koncentrace, teplota, povrchové napětí a rychlost přívodu suroviny. Vysoká viskozita zabraňuje správné atomizaci kapiček suroviny. Jejím snížením lze pak dosáhnout menší spotřeby energie potřebné pro celý proces sprejového sušení. Pokud se zvýší koncentrace suroviny, zmenší se množství vody, které je nutné odpařit. Zároveň se získá větší pevný podíl, ze kterého se mohou tvořit částice prášku. Snížením povrchového napětí suroviny pomocí malého množství povrchově aktivní látky, dochází ke zmenšení velikosti atomizovaných kapiček. [6, 8]

5.5.1 Vliv koncentrace suroviny na vlastnosti sprejově sušeného prášku

Koncentrace vstupní suroviny hraje důležitou roli v procesu sprejového sušení a ovlivňuje vlastností sprejově sušeného prášku. S rostoucí koncentrací se typicky zvětšuje velikost a pórovitost částic. [7] Elversson a kol. [23] toto prokázali při sprejovém sušení různě koncentrovaných vodných roztoků laktosy. Získané částice z roztoků o koncentraci 1 %, byly, v porovnání s částicemi z roztoků o koncentraci 5–20 %, menší. Vytvořené částice byly duté a hustota prášku klesala se zvyšující se koncentrací suroviny.

Vodné roztoky monohydrátu α-laktosy o koncentracích 10 %, 20 %, 30 %, 40 % a 50 % sprejově sušili Cassidy a kol. [24] při vstupní teplotě 115 °C. Získali částice o průměrné velikosti 27,8 μm, 22,9 μm, 29,5 μm, 34,4 μm a 26,7 μm. Průměrná velikost částic vzrůstala se zvyšující se koncentrací. Výjimkou byly koncentrace o hodnotě 20 % a 50 %. Dále zjistili, že koncentrace výchozí suroviny měla značný vliv na adhezivní vlastnosti sprejově sušené laktosy a na její náboj, který se snižoval s rostoucí koncentrací, stejně jako se snižovala velikost povrchu získaných částic.

Sebhatu a kol. [25] použili pro sprejové sušení roztok monohydrátu α-laktosy ve vodě o koncentraci 14 %. Získali téměř sférické částice s velikostí mezi 5–30 μm vytvářející agregáty.

Sprejovým sušením roztoků laktosy s koncentracemi 15 %, 20 % a 25 % při teplotách 170 °C, 180 °C a 190 °C získala Novotná [26] částice, z nichž byla většina v rozmezí 2,5–15 μm. Vodné roztoky laktosy o koncentraci 15 % a 20 % při vstupní teplotě 180 °C sprejově sušila i Pokorná [27]. Většina získaných částic byla pravidelného kulovitého tvaru o velikosti v rozmezí 2,5–5 μm. Větší částice, v rozmezí 2,5–7,5 μm, získala Slezáčková [28] sprejovým sušením 10% roztoku laktosy při vstupních teplotách v rozmezí 130–200 °C.

Chidavaenzi a kol. [29] použili ke sprejovému sušení vodné roztoky monohydrátu α-laktosy s koncentracemi 10 %, 20 %, 30 % a 40 %. Sušení probíhalo při vstupní teplotě 185–190 °C. Získali částice ve velikostním rozmezí 7,2–13,9 μm, které obsahovaly 82–100 % amorfní laktosy. Potvrdili, že sprejově sušený prášek získaný z roztoku o nejnižší koncentraci obsahoval nejmenší částice. Došli také

k závěru, že zvýšení obsahu laktosy v roztoku či suspenzi vede ke snížení zastoupení amorfní laktosy ve sprejově sušených práškách. Dvěma hlavními složkami sprejově sušené laktosy jsou krystaly monohydrátu α-laktosy a amorfní podíl, který je výsledkem rychlého sprejového sušení nasyceného roztoku. [30] Tento amorfní podíl zlepšuje vazbu a plastickou deformaci, ale jeho nevýhodou je, že pokud není stabilizován, spontánně časem krystalizuje, což může mít za následek nežádoucí aglomeraci částic. [31]

Abaid a kol. [32] se zabývali vlivem různých podmínek sprejového sušení na fyzikálně-chemické vlastnosti sprejově sušené laktosy. Pro výzkum použili vodné roztoky monohydrátu α-laktosy o koncentracích 10 % a 20 %, které sušili při vstupních teplotách 120 °C, 160 °C a 190 °C. Pozorovali, že rozdílné koncentrace roztoků během sprejového sušení měly za důsledek produkty s různým množstvím amorfních a krystalických struktur. Čím byla vyšší koncentrace suroviny, tím byl výsledný produkt více krystalický.

Podobný vztah mezi koncentrací vstupní suroviny a velikostí částic byl zaznamenán i při sprejovém sušení mannitolu. Littringer a kol. [33] použili pro sprejové sušení vodné roztoky mannitolu o koncentraci 10 % a 20 % a vstupní teplotu 170 °C a 190 °C. Zjistili, že vyšší koncentrace suroviny vedla k částicím větší velikosti. Zároveň pozorovali, že zvýšením koncentrace suroviny přibylo více nerovností na povrchu částic. Dále Littringer a kol. [33] připravili 15% vodný roztok mannitolu. Surovinu atomizovanou na různou velikost kapiček následně sprejově sušili při vstupní teplotě 100 °C a 140 °C. Částice výsledného prášku měly průměrnou velikost mezi 10,4 μm a 15,2 μm. Pozorovali, že velikost sušených kapiček a vstupní teplota měly vliv na tvar částic. Sprejovým sušením malých kapiček při nižší teplotě byly získány hladké částice. Použitím vyšší teploty se na částicích objevily povrchové nerovnosti. Naopak tomu bylo při sušení větších kapiček, kde se při nižší teplotě sušení získaly částice s povrchovými nerovnostmi.

Roztok získaný rozpuštěním 0,83 g polyvinylpyrrolidonu K29-32 (PVP-K29-32) a 0,16 g cinnarizin hydrochloridu (CNZ) ve 25 ml směsi ethanolu a vody sprejově sušili Patel a kol. [34] Získané částice měly sférický tvar a jejich velikost se pohybovala v rozmezí 1-3 μm. Sprejovým sušením vodného roztoku morfinu získali Russo a kol. [35] sférické částice o velikosti 4 μm. Vstupní roztok se

skládal z 90 % morfinu, 6 % laktosy, 4 % leucinu a byl sušen při vstupní teplotě 90 °C.

Vodné roztoky rajčatové dřeně o koncentraci 14 %, 18 % a 22 % použili Goula a kol. [36] pro sprejové sušení. Hodnoty vstupních teplot byly 110 °C, 130 °C a 140 °C. Pozorovali, že zvyšováním koncentrace suroviny vzrostla velikost částic, ale další parametry, jako jsou tepelná účinnost, obsah vlhkosti a sypná hustota, se snížily.

5.6 Využití sprejového sušení ve farmacii

Sprejové sušení je široce používaná metoda, která nachází uplatnění v mnoha průmyslových odvětvích. V potravinářském průmyslu se nejčastěji využívá k přípravě sušených mléčných výrobků. Velkou výhodou je, že rychlý sušící proces minimalizuje ztrátu chuti. Dalšími oblastmi využití jsou farmaceutický, biotechnologický, keramický a chemický průmysl. Poslední zmíněné odvětví používá sprejové sušení mimo jiné k výrobě detergentů, barviv a pigmentů. [1, 5]

V rámci farmaceutického průmyslu je sprejové sušení důležitý a často využívaný proces. Představuje jedno z řešení špatné rozpustnosti ve vodě a nízké biologické dostupnosti, což jsou vlastnosti objevující se minimálně u 40 % nově syntetizovaných chemických látek. V souvislosti se svou lipofilitou mohou totiž tyto látky působit značné problémy během výroby a podávání léčivého přípravku a brzdit tak rozvoj nových terapeutických metod. [5, 37]

Rozpustnost látek ve vodě se zvyšuje tvorbou pevných disperzí připravených sprejovým sušením. Tyto disperze se skládají minimálně ze dvou složek, kterými jsou polymerní nosič a léčivo se stabilizačním činidlem. Dále mohou obsahovat například povrchově aktivní látky. Sprejovým sušením dochází v pevné disperzi ke změně krystalického stavu na amorfní, který je zodpovědný za zvýšení rozpustnosti. Nosič hraje v pevné disperzi velmi důležitou roli, protože minimalizuje pohyb molekul léčiva. Zabraňuje se tak fázové separaci a rekrystalizaci léčiva během skladování. [5, 37]

Alanazi a kol. [38] sledovali rychlost rozpouštění mikročástic albendazolu, které byly sprejově sušeny s různými hydrofilními polymery, jako jsou polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) a polyvinylalkohol (PVA). Zjistili, že HPMC ve srovnání s ostatními polymery slouží jako nejlepší nosič pro zvýšení rozpustnosti albendazolu ve vodě. Pawar a kol. [39] použili sprejové sušení k přípravě mikročástic obsahujících pioglitazon a různé hydrofilní nosiče, jako jsou poloxamer 407 a β-cyklodextrin. Pozorovali, že se snížila krystalinita léčiva, čímž se zvýšila rozpustnost ve vodě a zároveň nedošlo k žádným změnám ve vzhledu léčiva.

Další možností využití metody sprejového sušení ve farmacii je výroba sprejově sušených prášků vhodných pro přímé lisování tablet. Využití takovýchto

prášků, mezi které patří například sprejově sušená laktosa, je z ekonomického hlediska velmi výhodné, protože nevyžadují žádné další fyzikální ani chemické zpracování k vytvoření tablet. [37]

Mikroenkapsulace sloučenin představuje další oblast použití sprejově sušených prášků. Tímto procesem se malé částice nebo kapičky obklopují sprejově sušeným materiálem a získá se fyzická bariéra mezi jádrovou sloučeninou a ostatními složkami produktu. Jednoduchá nebo dvouvrstvá stěna obklopuje jádro, které se může skládat z jedné či více složek. Mikroenkapsulace umožňuje maskování chuti, modifikované uvolňování, snadnější manipulaci a snížení interakcí léčiva s okolím. [3]

Sprejové sušení se dá také použít pro sušení rostlinných extraktů díky své schopnosti usušit termolabilní látky bez rizika rozkladu jejich složek. Takto získané suché extrakty jsou tvořené malými částicemi s vysokou hygroskopicitou, nevhodnými pro tabletování či enkapsulaci. Tyto prášky je nutno skladovat za zvláštních podmínek, jelikož jejich hygroskopická povaha snižuje fyzikální a chemickou stabilitu. Pro zlepšení lisovatelnosti a sypnosti se suché rostlinné extrakty granulují. [37]

Metodu sprejového sušení lze dále využít ke zvýšení stability vakcín. Část vakcín je náchylná k chemické a fyzikální degradaci, a proto nejsou tyto vakcíny stabilní v kapalné formě. Jedním z faktorů přispívajících k degradaci je teplotní nestabilita. Z tohoto důvodu je nutné dodržovat stejné teplotní podmínky od výroby až do doby aplikace. Pomocí sprejového sušení lze vyrobit suchou formulaci vakcíny, která je z hlediska teploty více stabilní, a tak jsou tyto vakcíny méně závislé na chladovém řetězci a lze u nich dosáhnout delší doby trvanlivosti. Další výhodou tohoto typu vakcín je možnost alternativních způsobů podání, mezi které patří například inhalační a nasální cesta podání. Inhalační podání je také možné využít i u jiných sprejově sušených látek se specifickými vlastnostmi umožňujícími dobrý průnik částic do dýchacích cest. [40]

Ve farmaceutickém průmyslu se využívá sprejového sušení rovněž k výrobě sprejově sušených životaschopných mikroorganismů. Řadu jich je možné použít jako producenty různých biologicky aktivních látek a meziproduktů pro výrobu účinných

látek. Příkladem jsou kvasinky, které mají ve formě prášku větší životaschopnost, delší dobu použitelnosti a dají se v této podobě snadněji používat. [37]

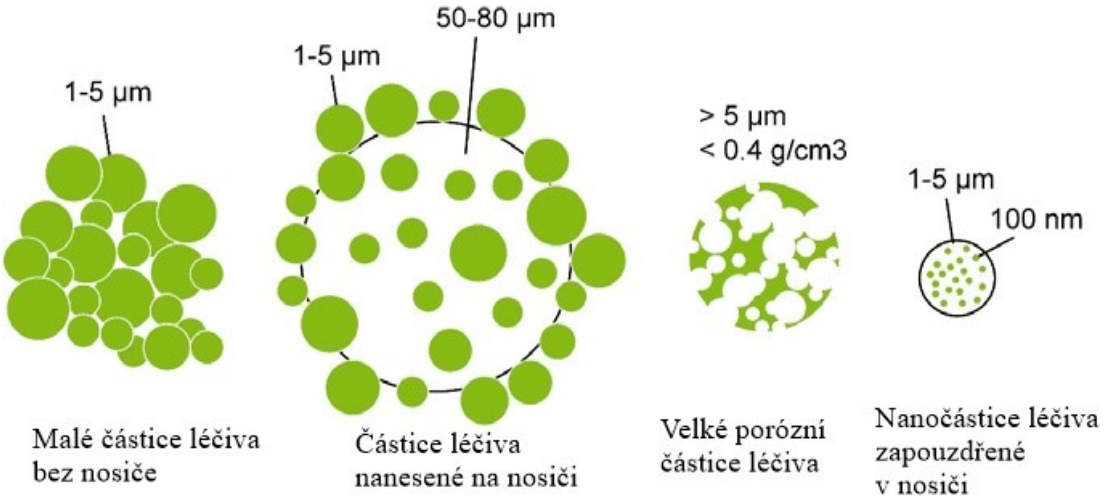
5.7 Sprejově sušené materiály jako nosiče

Nosiče léčiv jsou látky, které je možné využít k vytvoření formulace léčiva se zvýšenou biologickou dostupností. Své uplatnění nacházejí zejména proto, že ve fyziologickém prostředí podléhá mnoho léčiv degradaci. Přidání nosiče k léčivé látce určené ke sprejovému sušení má vliv na vlastnosti sprejově sušených částic a na stabilitu výsledného produktu. Jednou z funkcí nosičů je snížení přilnavosti částic léčiva během sprejového sušení a skladování. Dále nosiče poskytují ochranu léčiv a usnadňují jejich sprejové sušení. Nejčastěji je těmito nosnými částicemi monohydrát laktosy. Vhodnými netoxickými nosiči jsou také glukosa, mannitol, trehalosa, sorbitol a další látky. [2, 4, 41, 42, 43]

Sprejové sušení umožňuje tvorbu účinných a inhalovatelných prášků s vhodnou velikostí a tvarem částic pro inhalační podání léčiv. Jedná se o formu podání, při které je dosaženo lokálního nebo systémového účinku neinvazivním způsobem. Jedinečné vlastnosti plic, jako jsou velká plocha, vysoká permeabilita a bohaté zásobení krví, vedou k rychlému vstřebávání a prostupu léčiva přímo do krevního oběhu, čímž je zabráněno efektu prvního průchodu játry. Inhalační terapie umožňuje cílené podávání léčiv za použití nižších dávek v porovnání s perorálním podáním. Dále je také možné dosáhnout vysokých dávek léčiva v místě působení a zároveň snížit toxicitu a systémové vedlejší účinky. [6, 7, 31, 42]

Inhalovatelné sprejově sušené prášky lze využít v inhalátoru suchého prášku (DPI). Jde o inhalační systém, kterým se přivádějí částice léčiva do plic. Nepotřebuje žádnou hnací látku a inhalované prášky mají výbornou chemickou stabilitu. [42, 43]

Formulace obsažené v inhalátorech suchého prášku mohou mít různou podobu (Obr. 9). Může jít o malé částice léčiva bez nosiče. Takové prášky jsou však lepivé, velmi soudržné a mají špatné tokové vlastnosti. Proto se využívá i další podoby částic, kterými jsou malé částice léčiva nanesené na větším nosiči. Využívají se také velké porózní částice léčiva, či nanočástice léčiva zapouzdřené v nosiči. [31]



Obr. 9: Formulace suchých prášků pro inhalační aplikaci [31]

Funkcí nosiče ve sprejově sušeném prášku je mimo jiné zlepšit jeho tokové vlastnosti a deaglomeraci. Během inhalace by se léčivá látka měla oddělit od nosiče a být tak k dispozici pro účinek v plicích. K zajištění účinné dávky léčivé látky je proto nezbytné, aby adhezní síly mezi léčivou látkou a nosičem nebyly příliš silné. [44, 45]

Sprejově sušené prášky s velikostí částic mezi 100 nm a 1 µm není možné použít pro inhalaci. Takto malé částice se totiž nezdržují v dýchacích cestách a snadněji se eliminují výdechem. Aby došlo k dobrému průniku částic léčiva do plic, je důležité, aby byla velikost částic prášku mezi 1–5 µm. [2, 45]

Sprejově sušený monohydrát α-laktosy je, zejména díky dobře prozkoumanému profilu toxicity a dobré dostupnosti, nejčastěji používaným nosičem v suchých práškách pro inhalaci. Jeho použitím získáme hladké, sférické a jemné částice a zároveň dojde ke zvýšení stability výsledného prášku. Nevýhodou je však to, že výsledný produkt není ochráněn proti vlhkosti. [7, 42]

Vidgren a kol. [46] zkoumali monohydrát α-laktosy jako nosič pro inhalační podání antialergického léčiva kromoglykátu disodného. Použili 6% roztok monohydrátu α-laktosy s kromoglykátem sodným. Rozpouštědlem byla z 80 % voda a z 20 % ethanol. Tento roztok sprejově sušili za vstupní teploty 180 °C. Získané částice byly sférické o velikosti v rozmezí 1–5 µm, vykazovaly vysokou míru rozpustnosti a představovaly velmi vhodný nosič.

Laktosu jako nosič pro inhalační podání sodné soli cefotaximu zkoumali rovněž Najafabadi a kol. [47] Při vstupní teplotě 100 °C sprejově sušili roztok vzniklý smísením vodného roztoku sodné soli cefotaximu o koncentraci 10 % a vodného roztoku laktosy o koncentraci 40 %. Získali tak kulovité částice s hladkým amorfním povrchem o průměrné velikosti 4,6 μm a dospěli k závěru, že laktosa je vhodným nosičem sodné soli cefotaximu. Sprejovým sušením vodného roztoku monohydrátu α-laktosy a salbutamolu získali Weiler a kol. [48] kulovité částice o průměrné velikosti 3,2 μm. Zjistili tak, že laktosa představovala velmi dobrý nosič pro léčivo určené k inhalačnímu podání. Laktosu jako nosič suchých prášků k inhalaci zkoumali i Wu a kol. [42] Vodný roztok monohydrátu α-laktosy o koncentraci 5 % sušili metodou sprejového sušení za použití vstupní teploty 120° C. Získali sférické částice s hladkým povrchem o průměru 24–35 μm. Louey a kol. [49] dále poznamenali, že monohydrát α-laktosy byl vhodným nosičem i u inhalačního podání flutikazonu propionátu. Pro svou práci použili acetonový roztok monohydrátu α-laktosy, do kterého přidali flutikazon propionát o koncentraci 2 %. Roztok sprejově sušili při vstupní teplotě 100 °C a získali sférické vdechovatelné částice, které měly velikosti 1–10 μm.

Sprejově sušené prášky připravené z mannitolu obsahují malé částice s vyšší povrchovou drsností. Tyto prášky mají nízkou vlhkost a hustotu. Příliš velké množství mannitolu má však za následek větší částice a zvýšenou soudržnost mezi nimi. Sprejově sušený prášek z trehalosy má tendence vytvářet agregáty. Výhodu však představuje schopnost působit jako termoprotektant. Sacharóza nepůsobí termoprotektivně během sprejového sušení a je obecně považována za špatnou pomocnou látku pro zlepšení aerosolizace. Použitím erythrolu jako nosiče se při sprejovém sušení vytvářejí prášky s lepší odolností vůči vlhkosti. [7]

Maa a kol. [50] zkoumali morfologii částic sprejově sušených prášků po přidání různých sacharidů k výchozí surovině. Pozorovali, že použití laktosy vedlo k hladkým částicím, zatímco přidání alespoň 30% vodného roztoku mannitolu mělo za následek částice s drsným povrchem. Částice získané přidáním trehalosy měly sklon k agregaci, a tudíž tento sacharid není příliš vhodný nosič.

Littringer a kol. [51] zkoumali mannitol jako nosič pro použití v inhalátorech suchých prášků. Připravili vodné roztoky mannitolu o koncentraci 10 % a 20 %,

které sprejově sušili při vstupní teplotě sušícího média 170 °C a 190 °C. Zjistili, že vysoké vstupní teploty vedly k hladším částicím s plochami sestávajícími z menších krystalků, ve srovnání s nízkými vstupními teplotami. Nižší koncentrace vedla k menším částicím. Adi a kol. [52] zkoumali mikronizované prášky s obsahem ciprofloxacinu a různého množství mannitolu pro plicní podání. Tyto prášky získali z jejich vodného roztoku metodou sprejového sušení. Prokázali, že roztok, ve kterém byla koncentrace mannitolu 50 %, vykazoval nejlepší schopnost aerosolizace, dobrou stabilitu a nejnižší soudržnost částic. Vlastnosti prášku k inhalaci za použití mannitolu jako nosiče dále zkoumali Costantino a kol. [53] Dokázali, že zvýšení koncentrace vodného roztoku mannitolu od 10 % do 30 % nemělo vliv na velikost částic (3,2 μm), zatímco 40% roztok mannitolu vykazoval více než dvojnásobně veliké částice (8,7 μm). Zvýšená velikost částic vedla ke špatným aerosolizačním vlastnostem sprejově sušeného prášku ve srovnání s prášky získanými přidáním mannitolu o menší koncentraci.

Seville a kol. [54] se zabývali schopností různých aminokyselin, jako jsou kyselina asparagová, leucin, arginin, fenylalanin a threonin, zvyšovat dispergovatelnost sprejově sušených prášků. Tyto aminokyseliny přidávali k salbutamolu pro plicní podání a sprejově sušili. Pozorovali, že leucin byl jednou z nejvhodnějších aminokyselin ke zlepšení dispergovatelnosti a aerosolizaci sprejově sušeného prášku se salbutamolem pro plicní podání. [5]

Zajímavým přístupem a náhradou k parenterální cestě podání pro systémový účinek je nosní podávání léčiv. Nosní dutina představuje výborné místo pro spolehlivou, neinvazivní, bezpečnou a rychlejší systémovou absorpci léčiv díky svému velkému povrchu. Nevýhodou nosního podání léčiv pro systémové podání je však krátký kontakt léčiva s nosní dutinou v důsledku mukociliární clearance. V oblasti vývoje mukoadhezivních formulací jsou prováděny různé výzkumné práce za účelem zvýšení doby kontaktu mezi léčivem a nosní sliznicí, zlepšení absorpce léčiv a zvýšení jejich biologické dostupnosti. [5, 55]

Pardeshi a kol. [55] zkoumali nasální podání valsartanu za použití hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC) jako nosičového systému s cílem poskytnout rychlou absorpci a nástup účinku pro léčbu hypertenze. Roztok HPMC a valsartanu v metanolu byl sprejově sušen při vstupní teplotě 70 °C a 90 °C. Získané částice

měly kulovitý tvar a hladký povrch. Průměrná velikosti částic byla v rozmezí od 10 μm do 22 μm, což je příznivé pro nasální podávání léčiv. Byla také prokázána dobrá mukoadheze bez poškození nosní sliznice. Kaye a kol. [56] vytvořili sprejovým sušením mikročástice na bázi pektinu obalené ondasetronem pro nasální podání. Cílem bylo vyhnout se efektu prvního průchodu játry a prodloužit dobu kontaktu léčiva a nosní sliznice. Pozorovali, že se během studií in vivo u králíků zvýšila biologická dostupnost z 38 % na 80 % a dospěli tak k závěru, že mikročástice obsahující pektin lze považovat za slibný nosič pro nasální podávání ondansetronu.

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité přístroje

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

6.2 Použité suroviny

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

6.3 Metody přípravy

6.3.1 Sprejové sušení

Pro sprejové sušení byl nejdříve připraven roztok laktosy. Podle požadované koncentrace (30 % 40 % a 50 %) bylo do kádinky naváženo odpovídající množství laktosy monohydrátu, které bylo doplněno destilovanou vodou do 200 ml a rozpuštěno za mírného zahřívání. Poté byla zapnuta souproudá vertikální jednostupňová sprejová sušárna Büchi Mini Spray Dryer B-290, na které byly nastaveny parametry sušení (Tab. 3) kontrolované během procesu. Po nahřátí sprejové sušárny na nastavenou teplotu byla zapnuta pumpa, která přiváděla připravený roztok skrz trysku do sušící komory. Po přečerpání této vstupní suroviny bylo prostřednictvím pumpy přivedeno do sušárny malé množství destilované vody z důvodu pročištění trysky a přívodných hadiček. Následně po vypnutí a vychladnutí sušárny byly ze sběrné nádoby vyjmuty usušené částice, sušárna byla rozebrána a umyta.

Tab. 3: Parametry sprejového sušení

Parametry procesu	Experimentální podmínky
Průměr trysky	0,7 mm
Průtok vzduchu	30 mm ~ 439,11 L/h
Účinnost aspirátoru	100 %
Vstupní teplota	180 °C, 200 °C, 220 °C
Výstupní teplota	77–132 °C
Výkon pumpy	10 %
Čistič trysek	4

6.3.2 Měření vlhkosti

Pomocí sušících vah Kern MLB50-3 byla u všech vzorků sprejově usušené laktosy změřena vlhkost. Pro každé měření bylo na hliníkovou misku vah naváženo a v tenké vrstvě rovnoměrně rozprostřeno 5 g vzorku. Po uzavření vah bylo spuštěno měření, během kterého probíhalo sušení při teplotě 105 °C do konstantní hmotnosti. Po ukončení měření ohlášeném akustickým signálem, byla zaznamenána naměřená vlhkost.

6.3.3 Mikroskopie

Z každého vzorku sprejově sušené laktosy bylo odebráno malé množství do lékovky a vzorek byl doplněn tekutým parafínem. Lékovka pak byla umístěna do ultrazvukové lázně, kde došlo k vytvoření suspenze, která byla následně nanesena na podložní sklíčko, překryta krycím sklíčkem a vložena do mikroskopu Olympus BX 51. Pomocí programu analySIS auto 5,1 byla prováděna analýza obrazu s hodnocením nejméně 200 částic z každého vzorku.

Parametry měření

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

K vyhodnocení byly použity tyto parametry:

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

6.3.4 Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC)

Na vahách CAHN 26, k jejichž kalibraci byl použit etalon 20 mg, byl zvážen prázdný hliníkový kelímek s víčkem. Do kelímku bylo přidáno malé množství (do 10 mg) vzorku sprejově usušené laktosy. Následně byl kelímek překryt víčkem, uzavřen prostřednictvím ručního lisu a opět zvážen pro zjištění přesného množství vzorku. Poté byl kelímek vložen do komory přístroje pro DSC společně s referenčním vzorkem (prázdný hliníkový kelímek s víčkem). Po uzavření komory byl spuštěn měřící program DSC 200. V tomto programu byly vyplněny údaje, které zahrnovaly hmotnost vzorku, hmotnost prázdného kelímku s víčkem, hmotnost referenčního (slepého) vzorku, název, měření s korekcí/bez korekce a nastavení teplotního programu (Tab. 4). V závislosti na nastavených parametrech teplotního programu se měnily teplotní podmínky v komoře a docházelo ke změnám ve vzorku. Změny byly zaznamenávány do termogramu a získaná data vyhodnocena programem Netzsch Proteus.

Tab. 4: Parametry teplotního programu

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

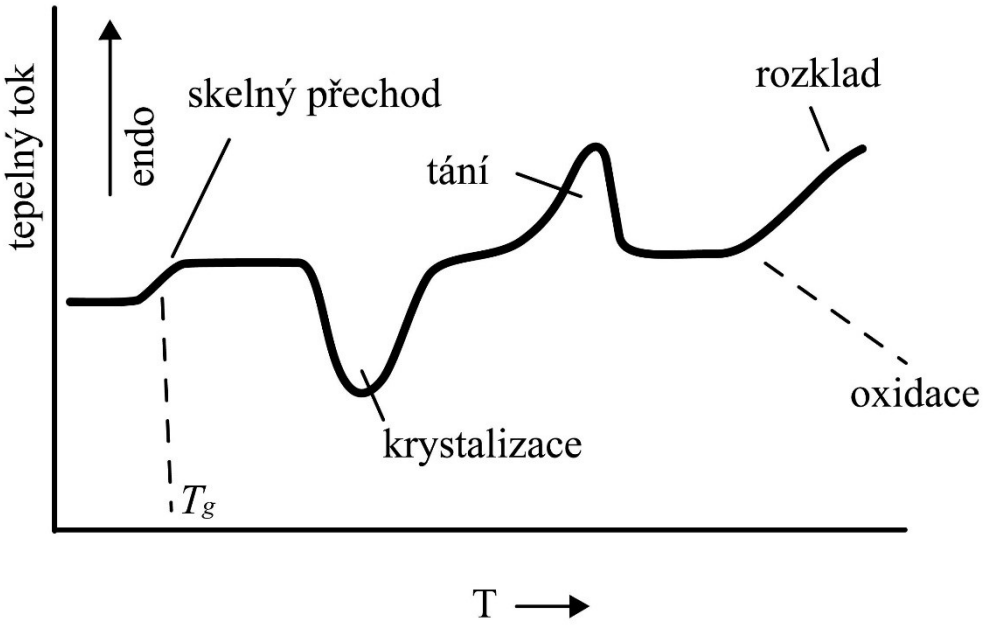
7 DISKUZE A VÝSLEDKY

Procesem sprejového sušení lze získat pevné suché částice rozprášením kapalné suroviny do horkého sušícího média. Tato metoda sušení dále umožňuje vytvořit téměř sférické částice s požadovanými vlastnostmi, které lze ovlivnit podmínkami sprejového sušení. V této práci byl hodnocen vliv různých vstupních teplot a vyšších koncentrací roztoků na vlastnosti sprejově sušené laktosy.

Byly připraveny roztoky laktosy monohydrátu s koncentracemi 30 %, 40 % a 50 %. Každý takto připravený vzorek byl sprejově sušen při vstupních teplotách 180 °C, 200 °C a 220 °C ve sprejové sušárně Büchi Mini Spray Dryer B-290. Získané sprejově sušené částice byly dále zkoumány.

Geometrické charakteristiky týkající se tvaru a velikosti částic byly pozorovány metodou optické mikroskopie prostřednictvím mikroskopu Olympus BX 51. Tato mikroskopická metoda má rozlišovací schopnost (schopnost rozeznat dva blízko ležící body) přibližně 0,25 μm a umožňuje tak rozeznat struktury, které není možné vidět pouhým okem. [57] Analýza obrazu byla následně provedena programem analySIS auto 5,1. Program vyhledává částice na obrazu, které jsou v kontrastu s pozadím. Takto nalezené částice jsou automaticky změřeny a popsány. [58]

Metodou diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) byly, pomocí programu DSC 200 F3 NETZSCH Proteus, vyhodnoceny tepelné vlastnosti sprejově sušené laktosy. DSC patří mezi metody termické analýzy a slouží ke zkoumání chemických a fyzikálních vlastností látek a k pozorování jejich změn. Tuto termickou analýzu lze použít k určení teploty skleného přechodu, krystalizace, teploty tání a oxidační stability. Principem je, že po dobu, kterou jsou vzorky vystaveny teplotnímu programu, se zaznamenává rozdíl v rychlosti tepelného toku do zkoumaného a referenčního vzorku v čase. Průběh DSC je zaznamenáván graficky. Výsledkem je kalorimetrická DSC-křivka, znázorňující závislost energie na teplotě (Obr. 10). Můžeme na ní hodnotit tvar, plochu a výšku píků a zda jde o exotermní či endotermní děj. [59, 60]



Obr. 10: Idealizovaná křivka DSC zobrazující základní typy změn [61]

7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

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

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

Částice získané sprejovým sušením byly rozřazeny do sedmi velikostních tříd, podle parametru Max Y. Tento parametr vyjadřuje maximální délku všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici. [58] Jeho průměrné hodnoty pro rozdílně koncentrované roztoky sušené za různých teplot jsou uvedeny v Tab. 5–13. V Tab. 15–23 a Obr. 21–29 je zobrazena distribuce velikosti částic a kumulativní četnost.

Většina částic devíti měřených vzorků se nacházela ve velikostním rozmezí 2,5–15 μm a z toho pak byly u pěti vzorků nejvíce zastoupeny částice ve velikostní třídě 2,5–5 μm. U zbývajících čtyř vzorků bylo obsaženo nejvíce částic ve velikostní třídě 5–7,5 μm. Chidavaenzi a kol. [29], kteří sprejově sušili 30% a 40% vodný roztok laktosy, získali nejvíce částic ve větším velikostním rozmezí, a to v rozpětí velikostí 12,6–13,9 μm. Tento rozdíl velikostí může souviset s odlišnými vstupními teplotami, které se v případě uvedeného výzkumu pohybovaly mezi 185–190 °C, a odlišným nastavením sprejové sušárny.

Během sprejového sušení lze pozorovat mírné změny ve velikosti částic v závislosti na teplotě sušení.

Při sušení roztoku laktosy o koncentraci 30 % došlo při zvýšení teploty sušení ke zvýšení podílu částic větších než 7,5 μm na úkor částic menších. Při teplotě 220 °C je pak patrný výraznější podíl částic o velikosti 10–15 μm.

U vzorku o koncentraci roztoku 40 % není nárůst velikosti částic se zvýšením teploty na 200 °C tak výrazný jako u 30% koncentrace. K významnější změně došlo až u 220 °C, kde je opět vyšší podíl částic ve velikostní třídě 10–15 μm.

U 50% koncentrace nemělo zvýšení teploty významný vliv na distribuci velikosti částic. Podíl částic větších než 10 μm je zde stejný a k malým změnám docházelo pouze u nižších velikostních tříd.

Při porovnání jednotlivých koncentrací vstupních roztoků nebyl zjištěn významný vliv na velikost částic sprejově sušené laktosy.

Částice menší než 2,5 μm a částice ve velikostní třídě 15–20 μm se vyskytovaly ve velmi malém množství. U 30% roztoku laktosy sušeného při teplotě

200 °C se částice menší než 2,5 μm nenacházely vůbec. Sporadicky se také vyskytovaly částice větší než 20 μm. Nejvíce těchto částic, v porovnání s ostatními vzorky, vykazovaly 50% roztoky sušené při teplotách 180 °C a 220 °C. Stejné koncentrace vodných roztoků monohydrátu α-laktosy (30 %, 40 % a 50 %) sprejově sušili Cassidy a kol. [24] při vstupní teplotě 115 °C. Použili vstupní teplotu sušení, která byla výrazně nižší než vstupní teploty použité v této práci. Při těchto podmínkách získali částice s velkou průměrnou velikostí: 29,5 μm, 34,4 μm a 26,7 μm.

Hodnota sféricity vyjadřuje míru zakulacení částic a pohybuje se v rozmezí od 0 do 1. Čím více se tato hodnota blíží k 1, tím více je částice kulatá. Zakulacení částic dále popisuje tvarový faktor a to z hlediska povrchových nerovností. Nabývá stejných hodnot jako sféricita, přičemž je-li roven 1, jedná se o dokonale hladkou a kulatou částici. [58, 62] U všech vzorků sprejově sušené laktosy byly výsledné částice kulaté a hladké, bez povrchových nerovností. Odpovídají tomu hodnoty sféricity a tvarového faktoru, které byly ve všech případech rovny 1 (Tab. 5–13). Sférické částice připravené sprejovým sušením jsou zachyceny na Obr. 11–19.

Jedním z dalších parametrů popisujících velikost částic je jejich plocha. Získá se vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory os X a Y. Tím, jak roste velikost částic, se jejich plocha lineárně zvyšuje. [58] Ve velikostní třídě 2,5–5 μm, tedy ve třídě s největším počtem částic, se plocha pohybovala v rozmezí 12,19–14,11 μm^2 (Tab. 5–13). Největší plochu měly v této velikostní třídě částice získané z 30% roztoku sušeného při 200 °C (Tab. 6).

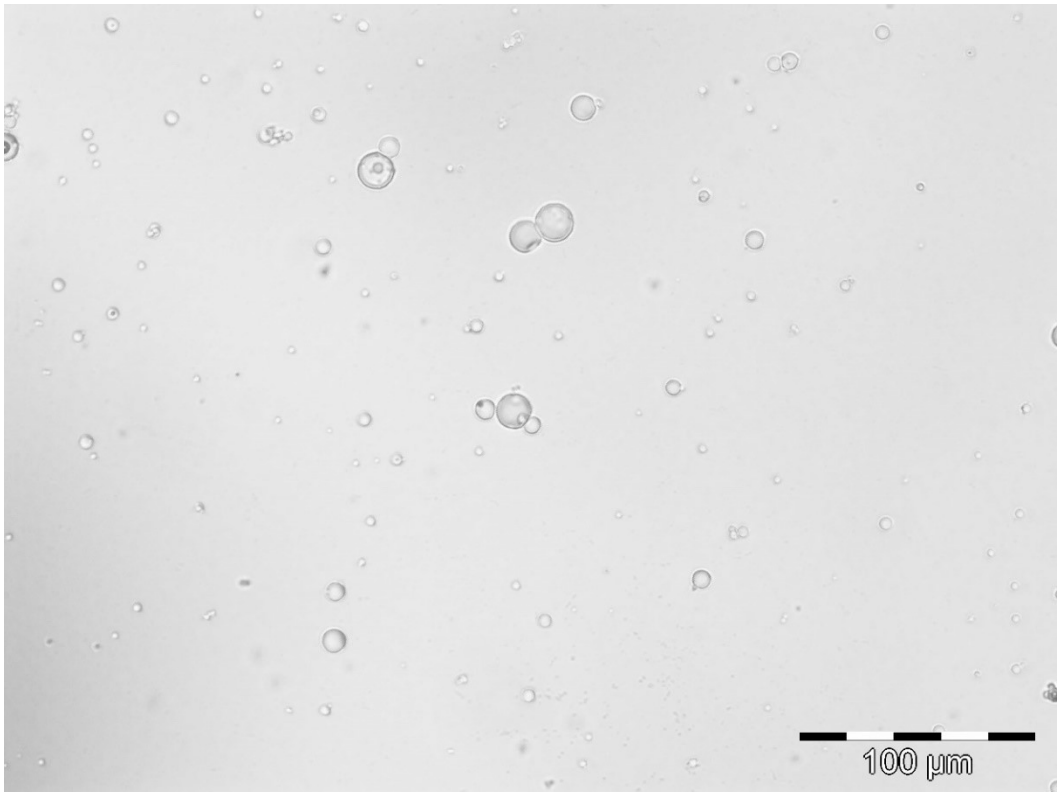
Plošně ekvivalentní průměr, neboli ECD, je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice. Stejně tak jako plocha, se tento parametr zvyšuje s rostoucí velikostí částic. [58] Plošně ekvivalentní průměr se u částic ve velikostní třídě 2,5–5 μm pohyboval v rozmezí 3,99–4,31 μm (Tab. 5–13). Vzhledem k tomu, že jsou hodnocené částice sférické, jsou hodnoty plošně ekvivalentního průměru velmi podobné parametrům Max Y, Feret max a Feret min (Tab. 25).

Dalšími hodnocenými parametry z hlediska velikosti částic byly maximální a minimální Feretův průměr. Jejich hodnoty představují největší a nejmenší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice. Feretovy průměry se s rostoucí velikostí částic zvyšují a v případě sférických částic jsou velikosti obou průměrů stejné. [58] U hodnocených částic se mezi těmito průměry vyskytují malé

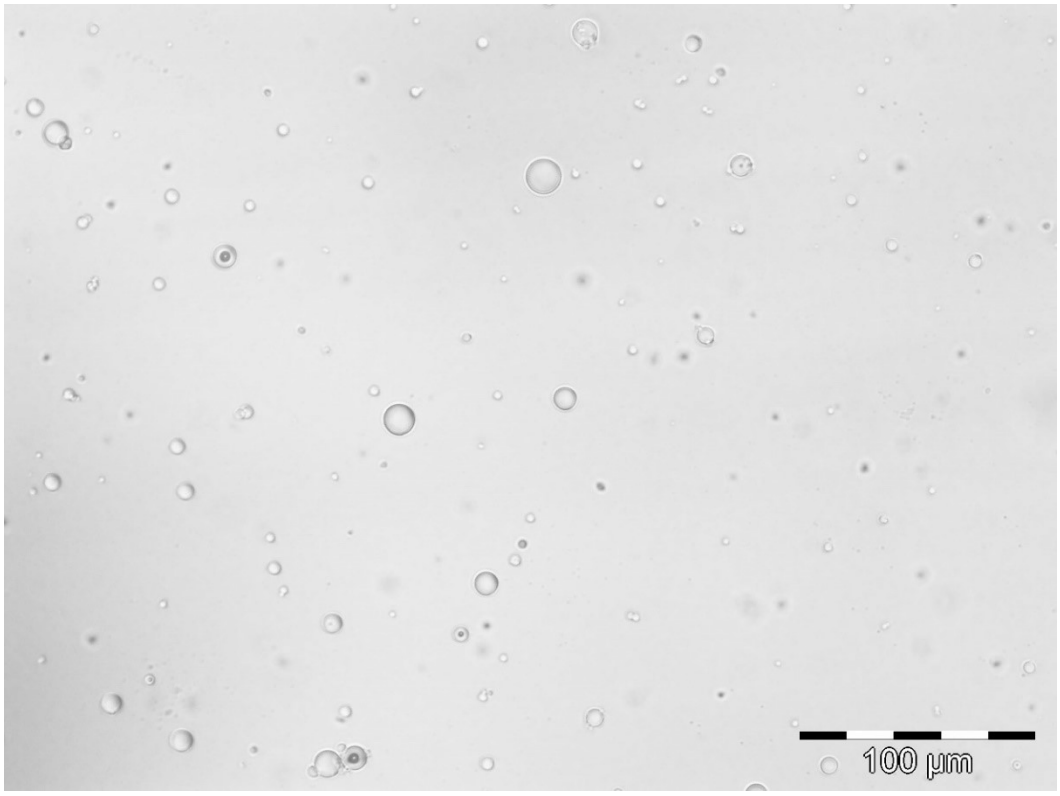
rozdíly, které jsou však zanedbatelné. Závislost těchto parametrů je pak díky sféricitě částic stejná jako u parametru Max Y a hodnoty se tedy v závislosti na teplotě sušení mění podobně, jak bylo popsáno výše.

Vzorek monohydrátu D-laktosy (Tab. 24, Obr. 30), který nebyl vystaven sprejovému sušení, vykazoval nejvíce částic ve velikostní třídě 2,5–5 μm, stejně jako sprejově sušené vzorky. Srovnatelný počet částic se dále vyskytoval mezi velikostními třídami 5–7,5 μm a 10–15 μm. V porovnání se sprejově sušenými vzorky se zde nacházel vyšší podíl částic větších než 20 μm. Částice monohydrátu D-laktosy (Tab. 14) měly nepravidelný tvar a velikost. Průměrná hodnota jejich sféricity a tvarového faktoru byla 0,3 a 0,6. Nejvyšší hodnoty obou parametrů se vyskytovaly ve velikostní třídě 15–20 μm. V porovnání se sprejově sušenými vzorky měly částice monohydrátu D-laktosy znatelně větší průměrnou plochu (272,39 μm^2), což je dáno celkově vyšší průměrnou velikostí částic výchozí suroviny. Průměrná hodnota Max Y byla 12,83 μm a průměr ECD odpovídal 12,43 μm. Téměř stejnou hodnotu ECD (12,44 μm) vykazovaly částice ve velikostní třídě 10–15 μm získané sprejovým sušením 50% roztoku laktosy sušeném při 200 °C. Vzhledem k tomu, že částice monohydrátu D-laktosy nebyly kulovité, nacházely se zde rozdílné hodnoty maximálních a minimálních Feretových průměrů. Průměrný Feret max dosáhl velikosti 18,18 μm a průměrná hodnota Feret min byla 10,37 μm. Krystal monohydrátu laktosy je zachycen na Obr. 20.

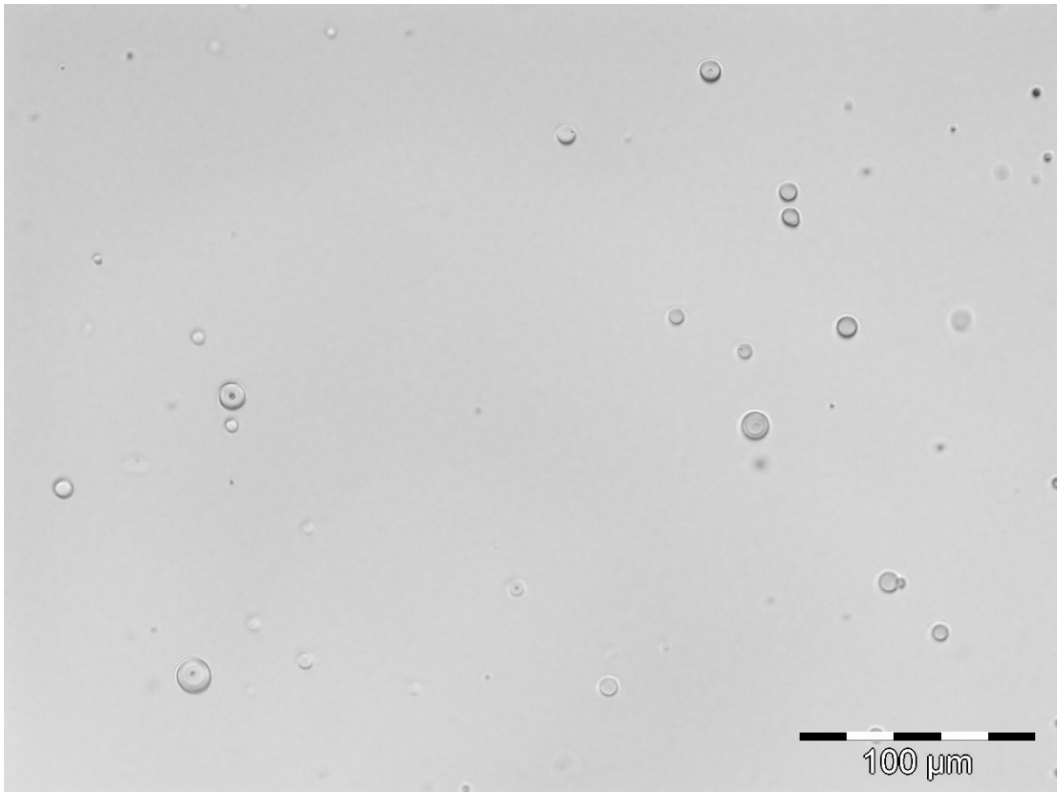
Během procesu sprejového sušení monohydrátu laktosy tedy celkově došlo, v porovnání s výchozí surovinou, k tvorbě sférických částic s hladkým povrchem a k mírnému snížení velikosti částic.



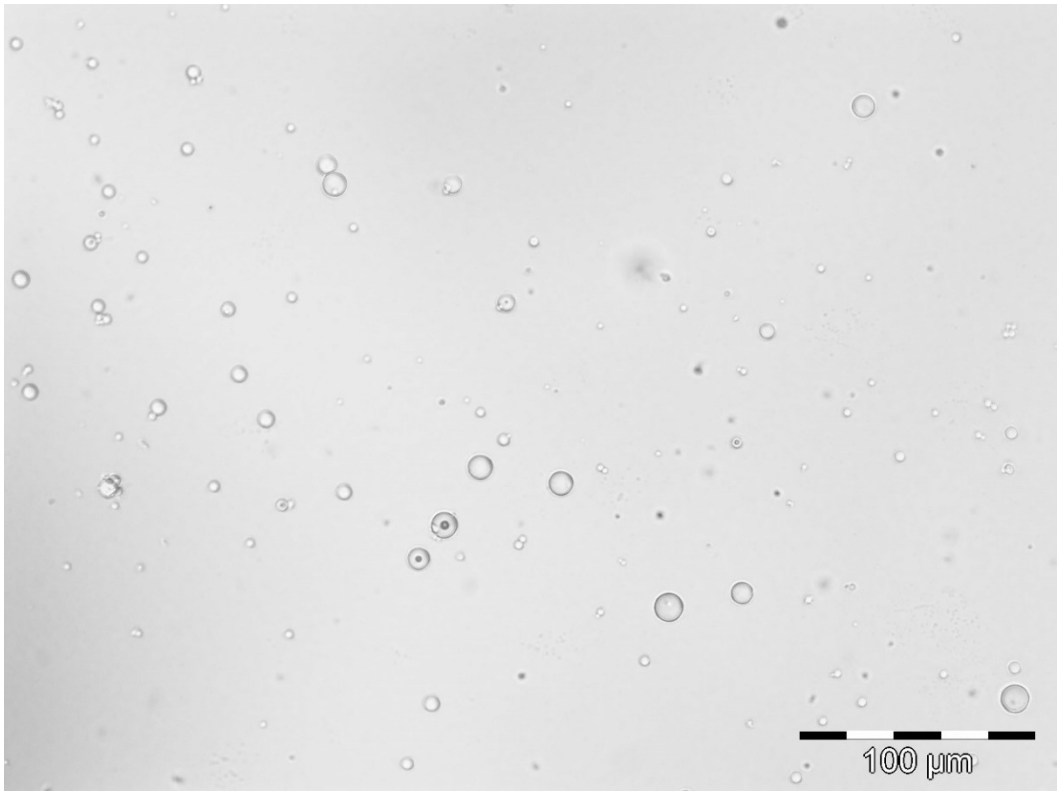
Obr. 11: Mikročástice laktosy při koncentraci 30 % a vstupní teplotě 180 °C



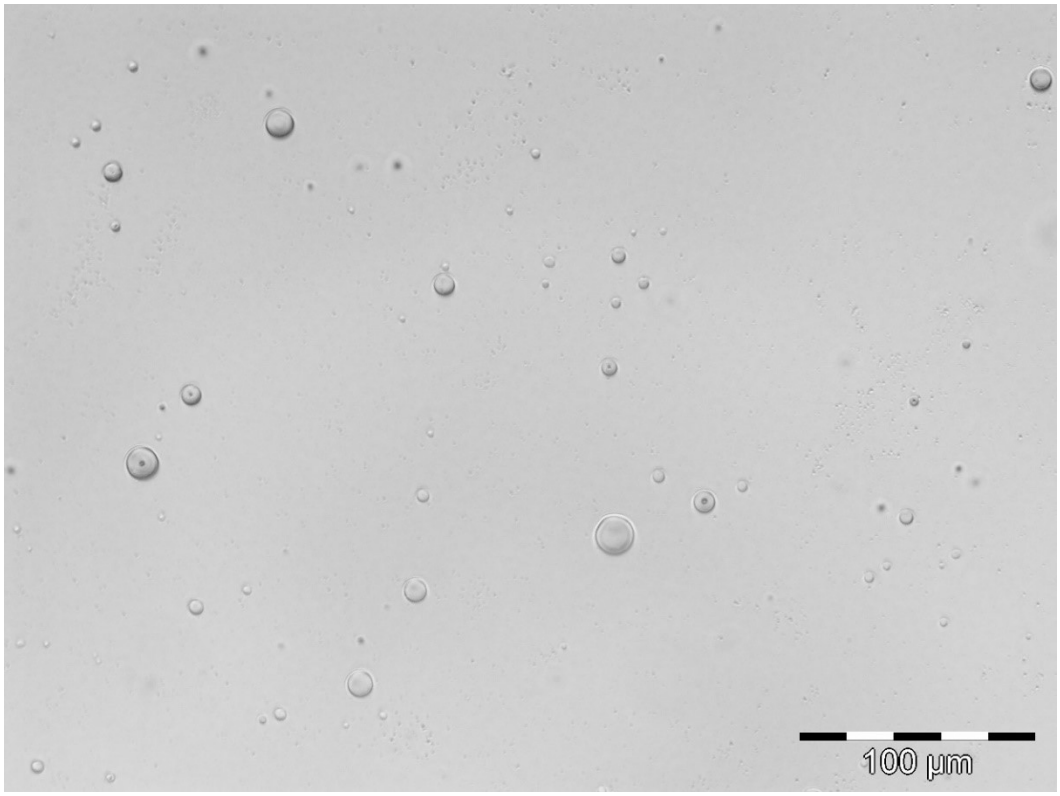
Obr. 12: Mikročástice laktosy při koncentraci 30 % a vstupní teplotě 200 °C



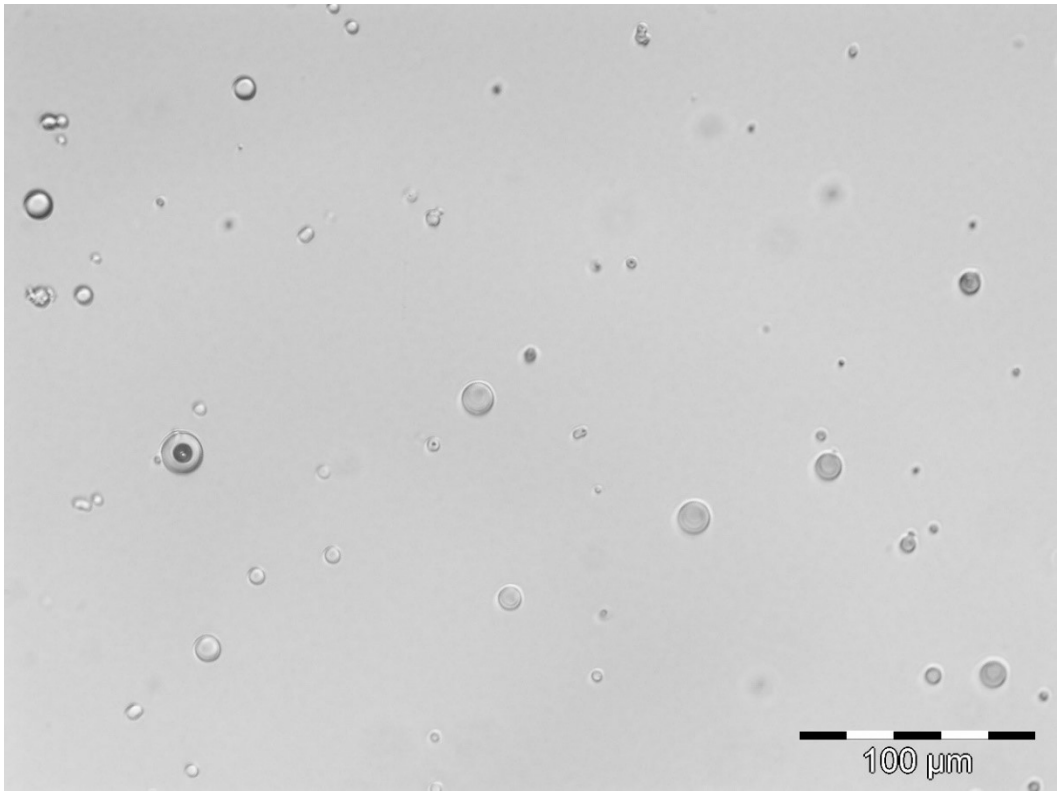
Obr. 13: Mikročástice laktosy při koncentraci 30 % a vstupní teplotě 220 °C



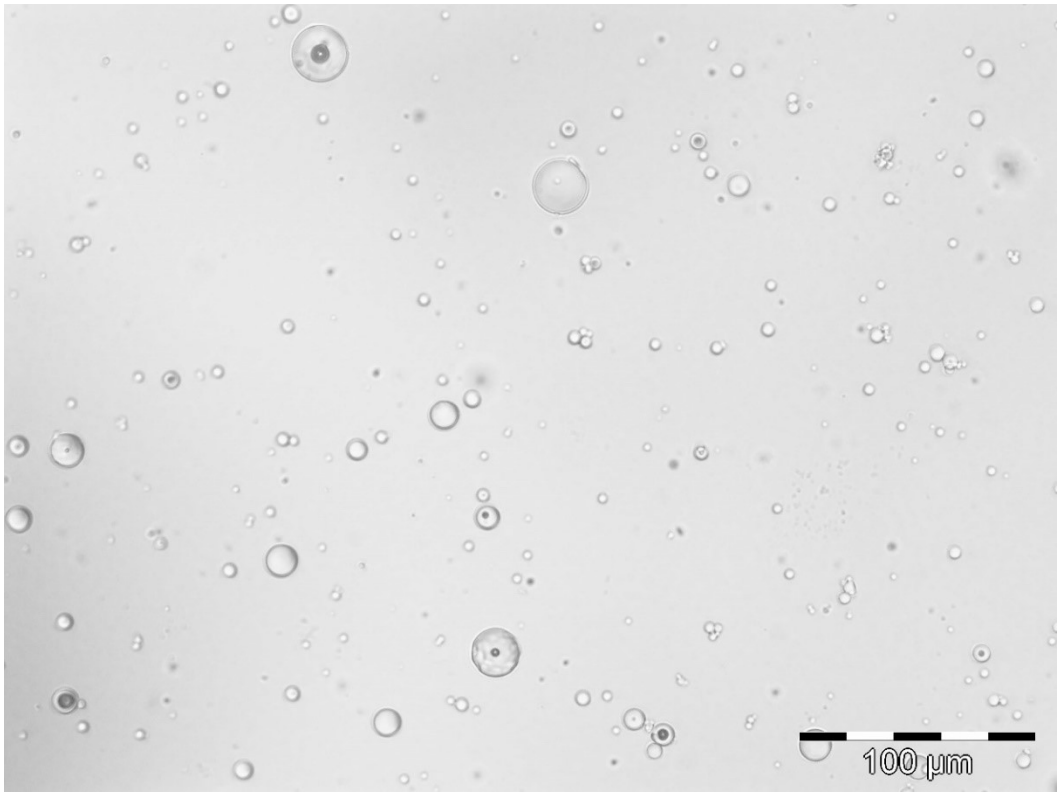
Obr. 14: Mikročástice laktosy při koncentraci 40 % a vstupní teplotě 180 °C



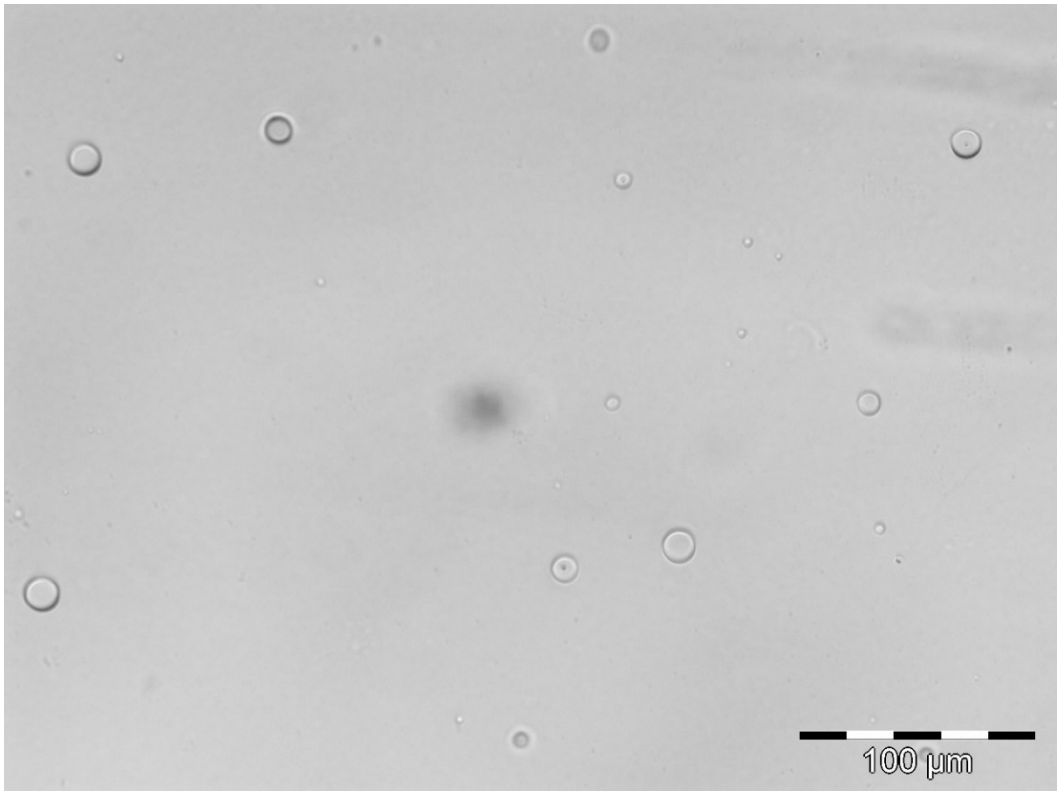
Obr. 15: Mikročástice laktosy při koncentraci 40 % a vstupní teplotě 200 °C



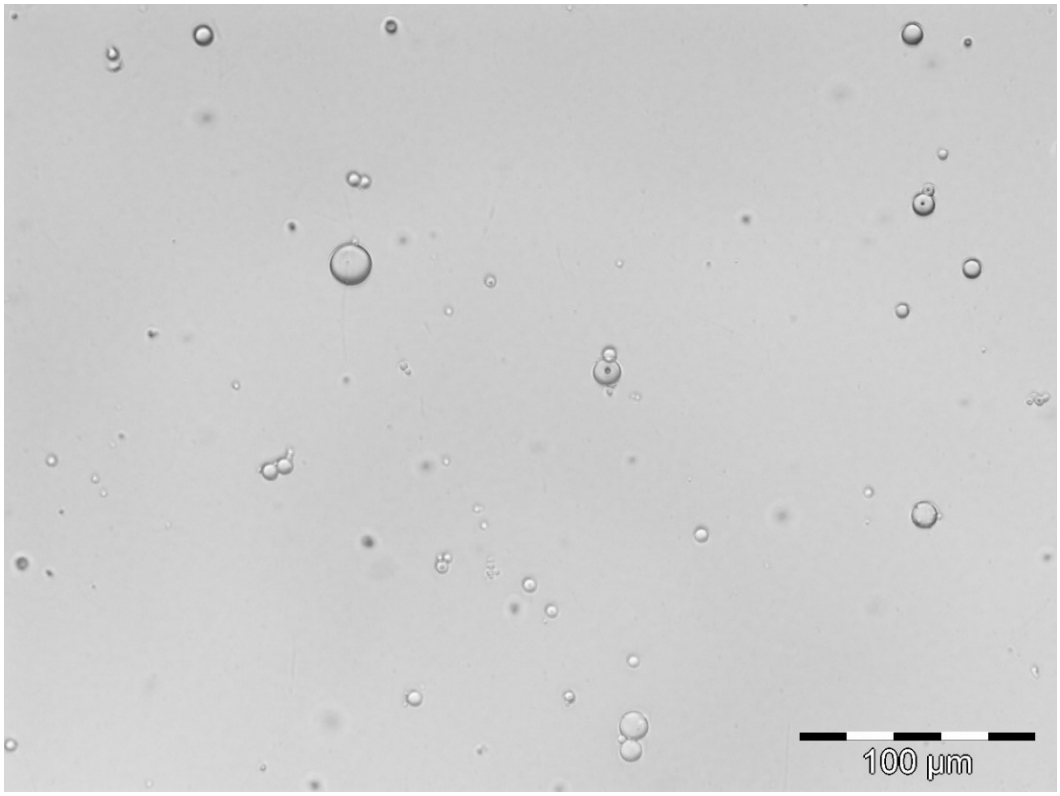
Obr. 16: Mikročástice laktosy při koncentraci 40 % a vstupní teplotě 220 °C



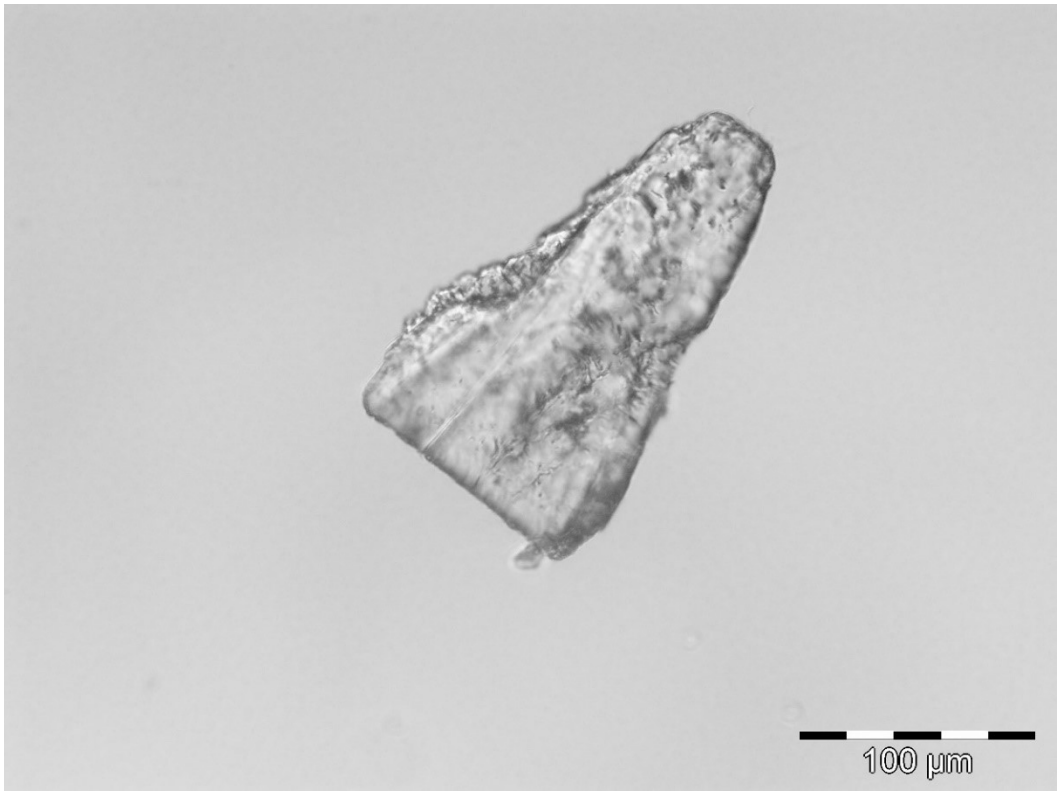
Obr. 17: Mikročástice laktosy při koncentraci 50 % a vstupní teplotě 180 °C



Obr. 18: Mikročástice laktosy při koncentraci 50 % a vstupní teplotě 200 °C



Obr. 19: Mikročástice laktosy při koncentraci 50 % a vstupní teplotě 220 °C



Obr. 20: Mikročástice monohydrátu D-laktosy

Tab. 5: Geometrická charakteristika částic 30% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,43	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,60	0,00
2,5–5	13,02	3,25	1,00	0,00	1,00	0,00	4,14	0,51	4,15	0,52	4,14	0,52	4,24	0,52
5–7,5	29,77	6,36	1,00	0,00	1,00	0,00	6,21	0,66	6,23	0,66	6,23	0,66	6,32	0,66
7,5–10	56,04	8,49	1,00	0,00	1,00	0,00	8,52	0,64	8,53	0,64	8,53	0,65	8,63	0,64
10–15	106,65	25,48	1,00	0,00	1,00	0,00	11,67	1,36	11,68	1,36	11,68	1,36	11,78	1,37
15–20	246,34	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	17,81	0,00	17,82	0,00	17,82	0,00	17,92	0,00
>20	355,53	10,83	1,00	0,00	1,00	0,00	21,37	0,32	21,38	0,32	21,37	0,31	21,49	0,32

Tab. 6: Geometrická charakteristika částic 30% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	3,04	1,00	0,00	1,00	0,00	4,31	0,48	4,32	0,48	4,31	0,49	4,41	0,48
5–7,5	29,83	6,05	1,00	0,00	1,00	0,00	6,22	0,63	6,24	0,62	6,24	0,63	6,33	0,63
7,5–10	55,66	8,40	1,00	0,00	1,00	0,00	8,50	0,63	8,50	0,63	8,50	0,64	8,61	0,64
10–15	115,78	30,22	1,00	0,00	1,00	0,00	12,14	1,57	12,15	1,57	12,14	1,57	12,25	1,57
15–20	228,06	40,16	1,00	0,00	1,00	0,00	17,07	1,48	17,08	1,48	17,08	1,48	17,19	1,48
>20	386,29	14,09	1,00	0,00	1,00	0,00	22,27	0,41	22,28	0,41	22,28	0,42	22,39	0,41

Tab. 7: Geometrická charakteristika částic 30% roztoku laktosy sušené při 220 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,43	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,60	0,00
2,5–5	12,40	3,70	1,00	0,00	1,00	0,00	4,02	0,60	4,03	0,60	4,03	0,60	4,13	0,61
5–7,5	29,71	5,84	1,00	0,00	1,00	0,00	6,21	0,61	6,23	0,60	6,23	0,61	6,32	0,61
7,5–10	55,68	9,10	1,00	0,00	1,00	0,00	8,49	0,68	8,50	0,68	8,50	0,68	8,60	0,68
10–15	113,36	26,44	1,00	0,00	1,00	0,00	12,03	1,40	12,04	1,40	12,04	1,40	12,14	1,41
15–20	219,79	28,05	1,00	0,00	1,00	0,00	16,79	1,06	16,80	1,06	16,80	1,06	16,91	1,06
>20	377,52	43,92	1,00	0,00	1,00	0,00	21,98	1,30	21,99	1,30	21,99	1,30	22,10	1,30

Tab. 8: Geometrická charakteristika částic 40% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,24	0,33	1,00	0,00	1,00	0,00	2,43	0,09	2,43	0,09	2,43	0,09	2,54	0,10
2,5–5	12,77	3,78	1,00	0,00	1,00	0,00	4,08	0,61	4,09	0,62	4,08	0,62	4,18	0,62
5–7,5	29,92	5,90	1,00	0,00	1,00	0,00	6,24	0,61	6,25	0,61	6,25	0,61	6,34	0,61
7,5–10	58,77	7,61	1,00	0,00	1,00	0,00	8,73	0,56	8,74	0,56	8,74	0,56	8,84	0,57
10–15	108,01	28,48	1,00	0,00	1,00	0,00	11,73	1,52	11,74	1,52	11,73	1,52	11,84	1,52
15–20	241,09	26,70	1,00	0,00	1,00	0,00	17,59	0,96	17,60	0,96	17,60	0,96	17,71	0,96
>20	443,29	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	23,85	0,00	23,87	0,00	23,87	0,00	23,98	0,00

Tab. 9: Geometrická charakteristika částic 40% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,43	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,60	0,00
2,5–5	12,21	3,46	1,00	0,00	1,00	0,00	4,00	0,56	4,01	0,56	4,00	0,57	4,10	0,57
5–7,5	28,38	6,25	1,00	0,00	1,00	0,00	6,07	0,65	6,08	0,65	6,08	0,65	6,17	0,65
7,5–10	56,54	7,77	1,00	0,00	1,00	0,00	8,57	0,58	8,57	0,58	8,57	0,58	8,68	0,59
10–15	107,27	29,03	1,00	0,00	1,00	0,00	11,68	1,53	11,69	1,53	11,69	1,54	11,80	1,53
15–20	216,30	29,29	1,00	0,00	1,00	0,00	16,66	1,11	16,67	1,11	16,66	1,11	16,77	1,11
>20	344,71	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	21,04	0,00	21,06	0,00	21,06	0,00	21,17	0,00

Tab. 10: Geometrická charakteristika částic 40% roztoku laktosy sušené při 220 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,43	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,48	0,00	2,60	0,00
2,5–5	12,60	3,69	1,00	0,00	1,00	0,00	4,06	0,60	4,07	0,60	4,06	0,61	4,16	0,61
5–7,5	29,34	6,22	1,00	0,00	1,00	0,00	6,17	0,65	6,19	0,64	6,18	0,65	6,27	0,65
7,5–10	57,59	8,24	1,00	0,00	1,00	0,00	8,64	0,61	8,65	0,61	8,65	0,61	8,75	0,62
10–15	105,06	26,90	1,00	0,00	1,00	0,00	11,58	1,41	11,59	1,41	11,58	1,41	11,69	1,41
15–20	231,69	37,17	1,00	0,00	1,00	0,00	17,22	1,37	17,23	1,37	17,23	1,37	17,33	1,37
>20	570,51	131,24	1,00	0,00	1,00	0,00	26,88	3,03	26,89	3,03	26,88	3,02	27,00	3,03

Tab. 11: Geometrická charakteristika částic 50% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	3,66	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	2,28	0,00	2,27	0,00	2,27	0,00	2,37	0,00
2,5–5	13,63	4,10	1,00	0,00	1,00	0,00	4,21	0,66	4,22	0,66	4,21	0,66	4,31	0,67
5–7,5	30,20	6,13	1,00	0,00	1,00	0,00	6,26	0,63	6,28	0,63	6,27	0,63	6,37	0,64
7,5–10	56,11	8,55	1,00	0,00	1,00	0,00	8,53	0,64	8,54	0,64	8,53	0,64	8,64	0,64
10–15	114,67	31,60	1,00	0,00	1,00	0,00	12,07	1,63	12,08	1,63	12,08	1,64	12,19	1,63
15–20	219,46	17,71	1,00	0,00	1,00	0,00	16,80	0,68	16,81	0,68	16,81	0,68	16,91	0,68
>20	445,29	95,27	1,00	0,00	1,00	0,00	23,77	2,53	23,78	2,53	23,78	2,53	23,89	2,52

Tab. 12: Geometrická charakteristika částic 50% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	4,05	0,38	1,00	0,00	1,00	0,00	2,38	0,10	2,38	0,11	2,38	0,11	2,48	0,11
2,5–5	12,19	3,67	1,00	0,00	1,00	0,00	3,99	0,60	4,00	0,60	3,99	0,60	4,09	0,61
5–7,5	29,66	5,80	1,00	0,00	1,00	0,00	6,21	0,60	6,22	0,60	6,22	0,60	6,31	0,60
7,5–10	55,31	8,17	1,00	0,00	1,00	0,00	8,47	0,62	8,48	0,61	8,47	0,62	8,58	0,62
10–15	121,62	30,36	1,00	0,00	1,00	0,00	12,44	1,56	12,45	1,56	12,45	1,56	12,56	1,57
15–20	234,73	29,36	1,00	0,00	1,00	0,00	17,35	1,08	17,36	1,08	17,36	1,08	17,47	1,08
>20	377,91	52,04	1,00	0,00	1,00	0,00	21,98	1,48	21,99	1,48	21,99	1,48	22,10	1,48

Tab. 13: Geometrická charakteristika částic 50% roztoku laktosy sušené při 220 °C

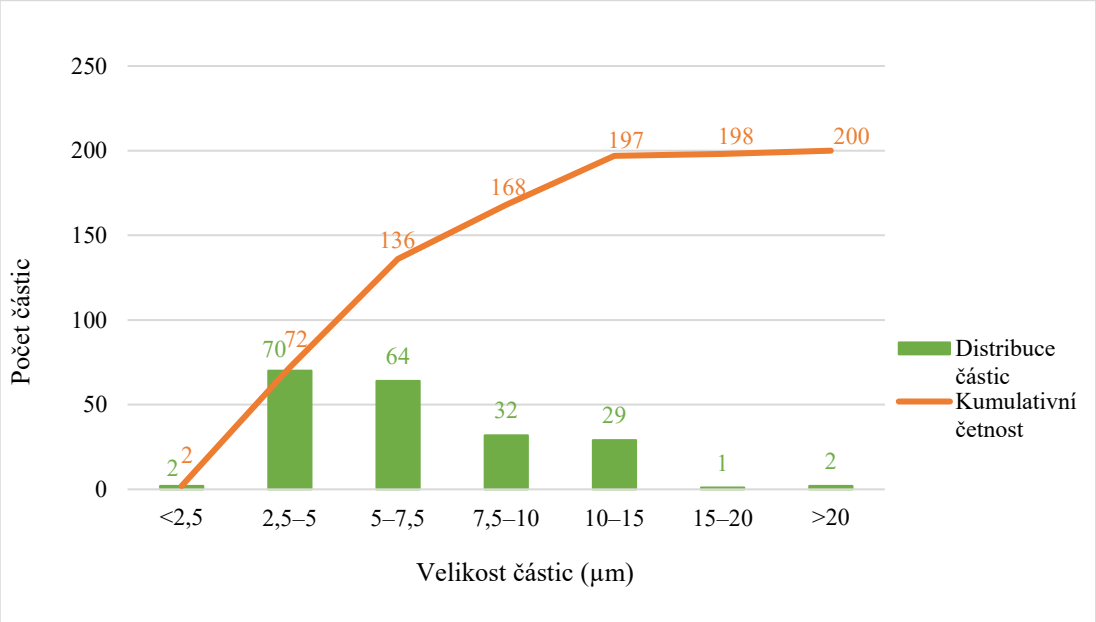
Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (µm)		Max Y (µm)		Feret min (µm)		Feret max (µm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	4,18	0,36	1,00	0,00	1,00	0,00	2,41	0,09	2,41	0,10	2,41	0,10	2,52	0,11
2,5–5	13,67	3,45	1,00	0,00	1,00	0,00	4,23	0,55	4,24	0,56	4,23	0,56	4,34	0,56
5–7,5	29,44	6,19	1,00	0,00	1,00	0,00	6,18	0,64	6,20	0,64	6,19	0,64	6,28	0,65
7,5–10	56,48	7,77	1,00	0,00	1,00	0,00	8,56	0,59	8,57	0,58	8,57	0,59	8,67	0,59
10–15	107,56	24,56	1,00	0,00	1,00	0,00	11,73	1,31	11,74	1,31	11,73	1,31	11,84	1,31
15–20	228,55	30,96	1,00	0,00	1,00	0,00	17,12	1,16	17,13	1,16	17,12	1,17	17,23	1,16
>20	383,17	75,28	1,00	0,00	1,00	0,00	22,08	2,12	22,09	2,11	22,09	2,11	22,21	2,11

Tab. 14: Geometrická charakteristika částic monohydrátu D-laktosy

Velikostní třída (µm)	Plocha (µm²)		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	7,49	0,23	0,14	0,03	0,53	0,00	3,09	0,05	2,00	0,38	2,18	0,21	5,49	0,15
2,5–5	15,62	6,11	0,39	0,16	0,61	0,12	4,38	0,84	4,02	0,59	3,73	0,63	6,54	1,65
5–7,5	33,14	14,07	0,45	0,23	0,63	0,13	6,35	1,36	6,04	0,72	5,45	1,04	9,35	2,41
7,5–10	68,99	40,69	0,34	0,18	0,55	0,14	8,98	2,70	8,78	0,76	7,17	2,01	14,09	5,93
10–15	116,98	51,47	0,43	0,23	0,62	0,12	11,92	2,60	11,85	1,34	10,31	2,26	17,24	4,79
15–20	250,02	111,33	0,46	0,20	0,64	0,11	17,37	4,08	17,47	1,68	15,09	3,90	23,55	5,19
>20	1414,54	3059,84	0,35	0,19	0,60	0,14	34,95	24,07	39,62	24,77	28,65	19,87	51,01	34,16

Tab. 15: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 180 °C

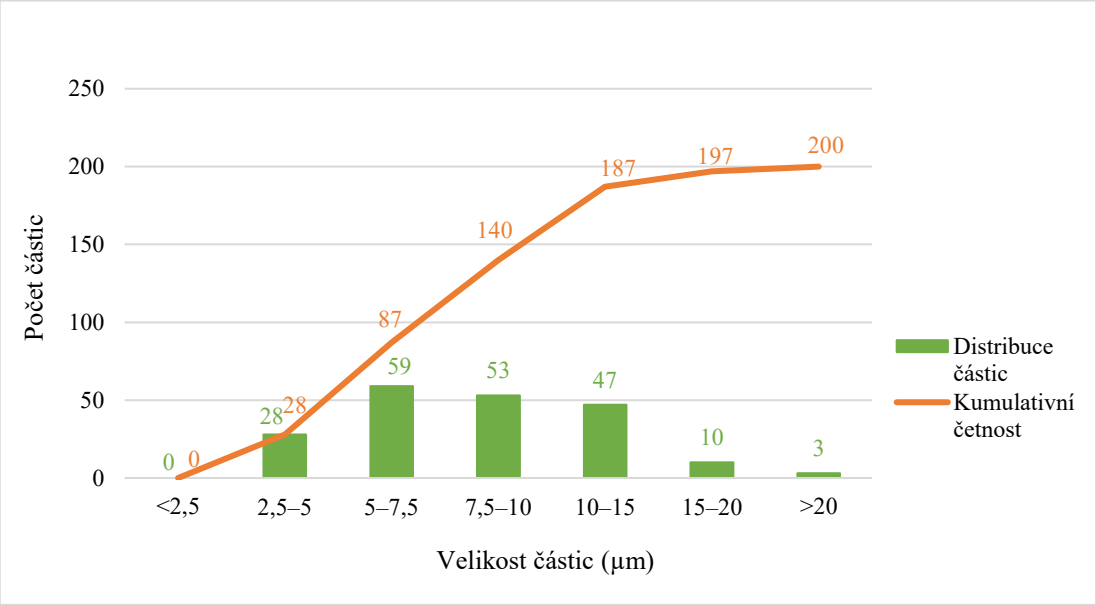
Velikost částic (µm)	**<2,5**	**2,5–5**	**5–7,5**	**7,5–10**	**10–15**	**15–20**	**>20**
Distribuce částic	2	70	64	32	29	1	2
Kumulativní četnost	2	72	136	168	197	198	200



Obr. 21: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tab. 16: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 200 °C

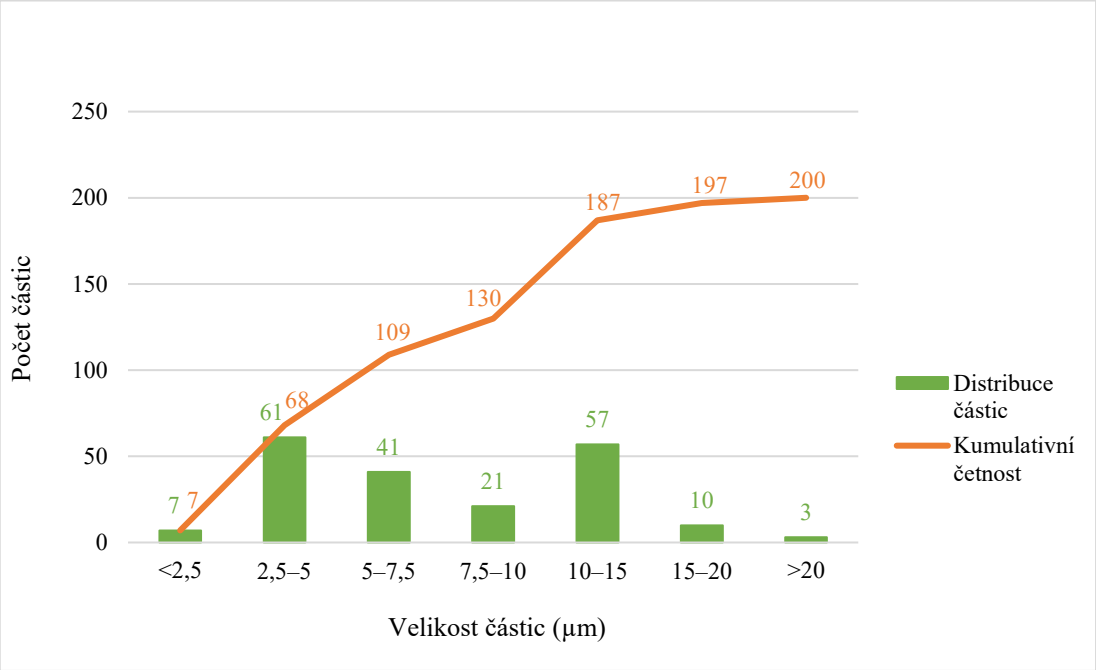
Velikost částic (µm)	**<2,5**	**2,5–5**	**5–7,5**	**7,5–10**	**10–15**	**15–20**	**>20**
Distribuce částic	0	28	59	53	47	10	3
Kumulativní četnost	0	28	87	140	187	197	200



Obr. 22: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Tab. 17: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 220 °C

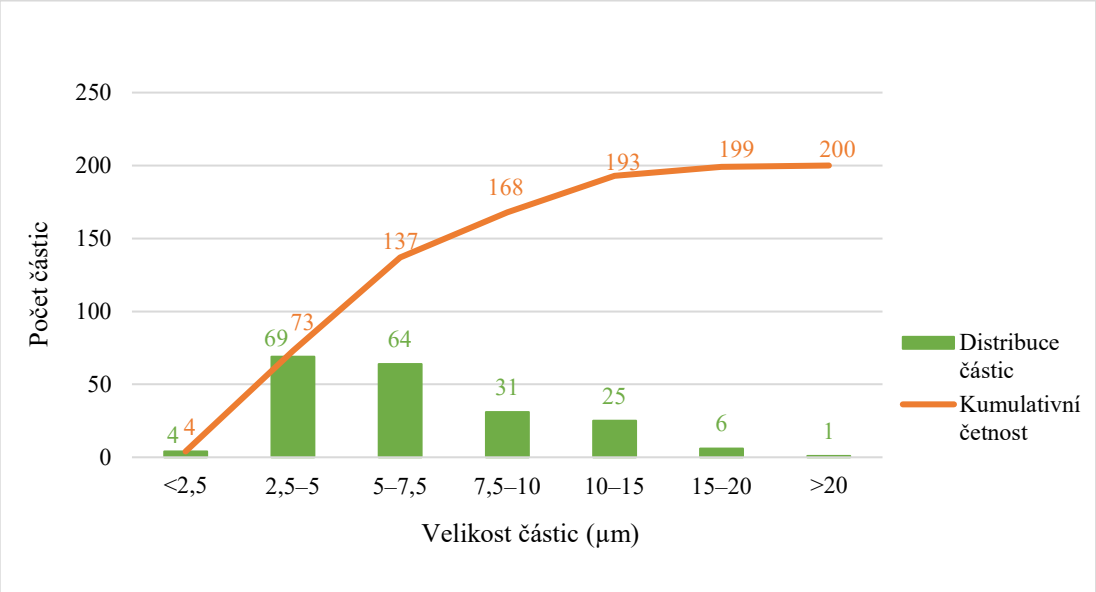
Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5 –10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	7	61	41	21	57	10	3
Kumulativní četnost	7	68	109	130	187	197	200



Obr. 23: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 30% roztoku laktosy sušené při 220 °C

Tab. 18: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 180 °C

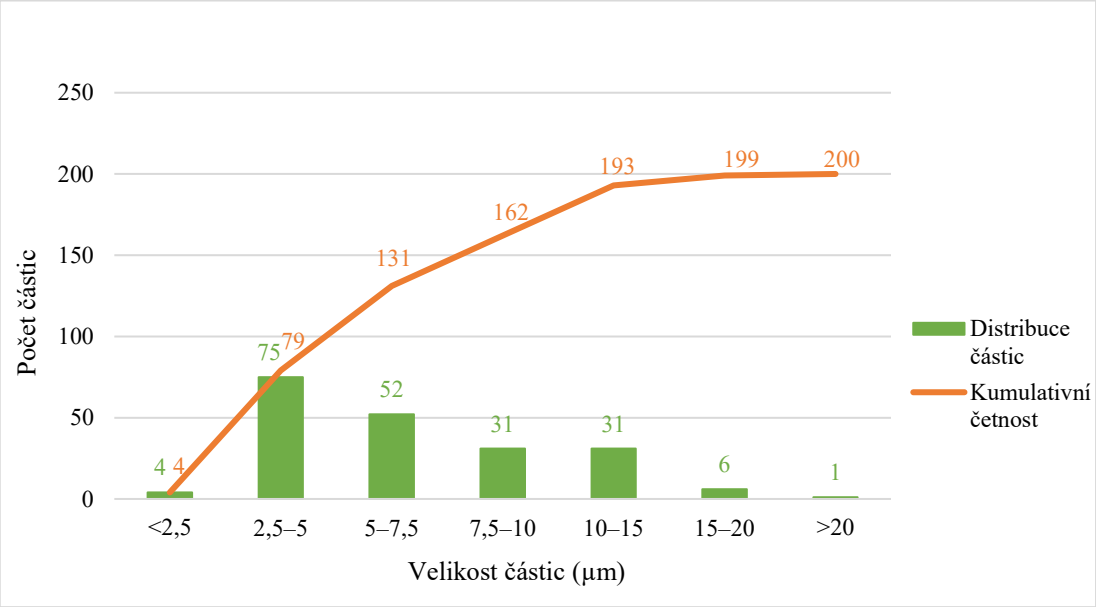
Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	4	69	64	31	25	6	1
Kumulativní četnost	4	73	137	168	193	199	200



Obr. 24: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tab. 19: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 200 °C

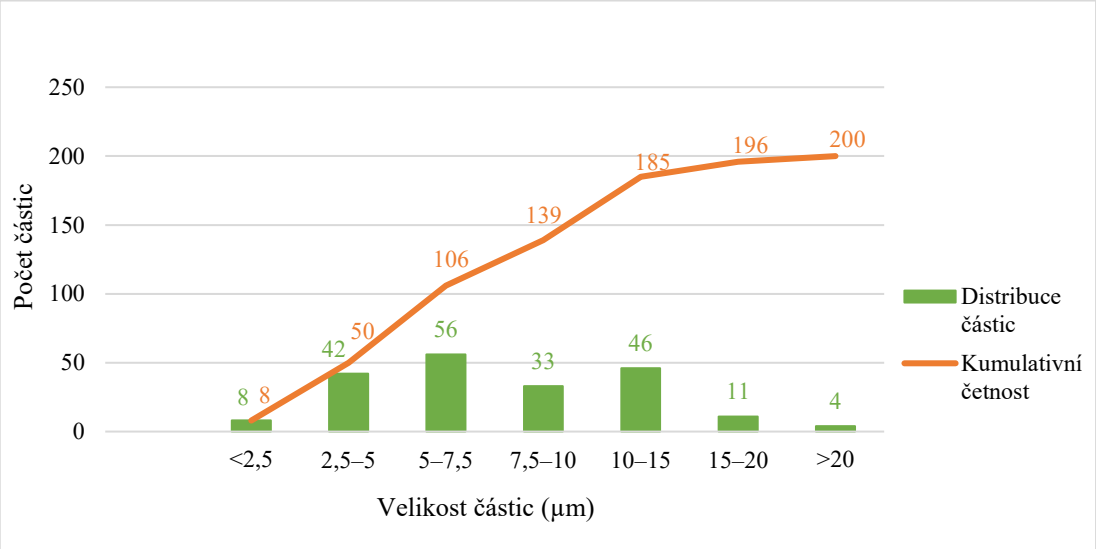
Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	4	75	52	31	31	6	1
Kumulativní četnost	4	79	131	162	193	199	200



Obr. 25: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Tab. 20: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 220 °C

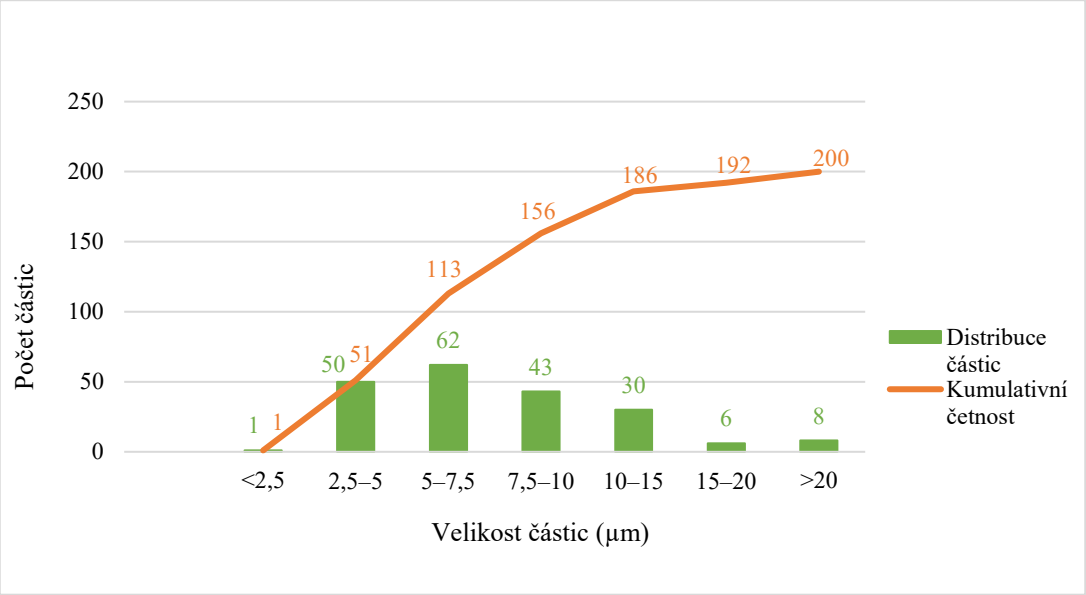
Velikost částic (µm)	**<2,5**	**2,5–5**	**5–7,5**	**7,5–10**	**10–15**	**15–20**	**>20**
Distribuce částic	8	42	56	33	46	11	4
Kumulativní četnost	8	50	106	139	185	196	200



Obr. 26: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 40% roztoku laktosy sušené při 220 °C

Tab. 21: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 180 °C

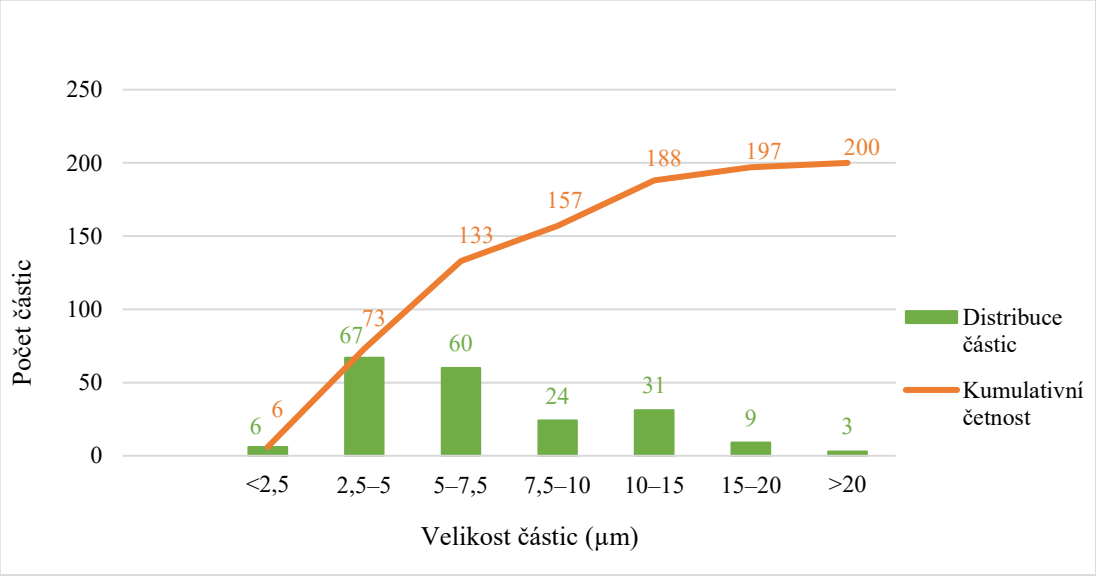
Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	1	50	62	43	30	6	8
Kumulativní četnost	1	51	113	156	186	192	200



Obr. 27: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tab. 22: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 200 °C

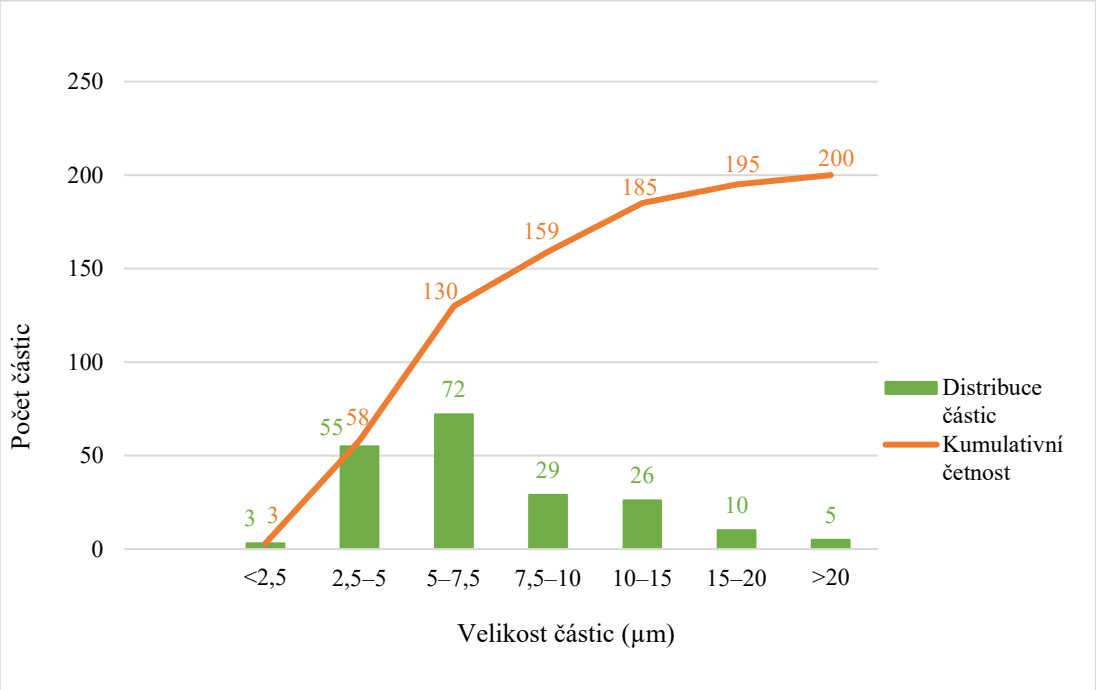
Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	6	67	60	24	31	9	3
Kumulativní četnost	6	73	133	157	188	197	200



Obr. 28: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 200 °C

Tab. 23: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 220 °C

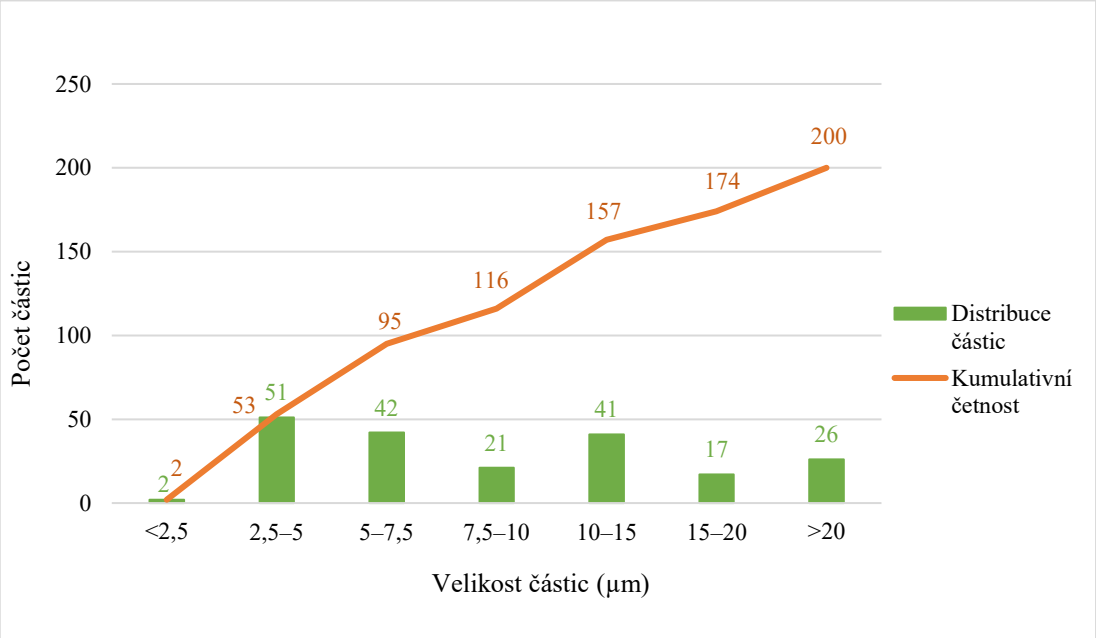
Velikost částic (µm)	**<2,5**	**2,5–5**	**5–7,5**	**7,5–10**	**10–15**	**15–20**	**>20**
Distribuce částic	3	55	72	29	26	10	5
Kumulativní četnost	3	58	130	159	185	195	200



Obr. 29: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 50% roztoku laktosy sušené při 220 °C

Tab. 24: Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic monohydrátu D-laktosy

Velikost částic (µm)	<2,5	2,5–5	5–7,5	7,5–10	10–15	15–20	>20
Distribuce částic	2	51	42	21	41	17	26
Kumulativní četnost	2	53	95	116	157	174	200



Obr. 30: Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic monohydrátu D-laktosy

Tab. 25: Geometrické charakteristiky částic laktosy

Koncentrace (%)	Teplota sušení (°C)	Plocha (µm²)		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
30	180	115,97	7,77	1,00	0,00	1,00	0,00	10,31	0,50	10,32	0,50	10,32	0,50	10,43	0,50
	200	138,29	16,99	1,00	0,00	1,00	0,00	11,75	0,87	11,76	0,87	11,76	0,87	11,86	0,87
	220	116,13	16,72	1,00	0,00	1,00	0,00	10,29	0,81	10,30	0,81	10,29	0,81	10,40	0,81
40	180	128,30	10,40	1,00	0,00	1,00	0,00	10,66	0,62	10,67	0,62	10,67	0,62	10,78	0,63
	200	109,98	10,83	1,00	0,00	1,00	0,00	10,07	0,63	10,08	0,63	10,08	0,64	10,18	0,64
	220	144,46	30,50	1,00	0,00	1,00	0,00	11,00	1,10	11,01	1,09	11,01	1,09	11,11	1,10
50	180	126,15	23,34	1,00	0,00	1,00	0,00	10,56	0,97	10,57	0,97	10,56	0,97	10,67	0,97
	200	119,35	18,54	1,00	0,00	1,00	0,00	10,40	0,86	10,41	0,86	10,41	0,86	10,51	0,87
	220	117,58	21,23	1,00	0,00	1,00	0,00	10,33	0,92	10,34	0,92	10,34	0,93	10,44	0,93
D-laktosa monohydrát		272,39	469,11	0,37	0,17	0,60	0,11	12,43	5,10	12,83	4,32	10,37	4,27	18,18	7,75

7.3 Hodnocení tepelných vlastností pomocí DSC

Změny vlastností sprejově sušených částic laktosy vlivem tepelného zatížení byly hodnoceny prostřednictvím diferenciální skenovací kalorimetrie. Na získaných termogramech (Obr. 34–44) lze nalézt křivky odpovídající skelnému přechodu, krystalizaci, dehydrataci a teplotě tání α- a β-laktosy.

Teplota skelného přechodu (Tg) představuje hranici mezi tvrdým křehkým stavem látky, nacházejícím se pod hodnotou Tg a mezi pružným stavem, který se nalézá nad Tg. [63] V Tab. 26 a na Obr. 31 je zachycena závislost teploty skelného přechodu na teplotě sušení. U 40% roztoku sušeného při 220 °C a u výchozí suroviny (D-laktosa monohydrát) nebyl skelný přechod zaznamenán. Během sušení tak v těchto vzorcích nevznikala amorfní forma laktosy. V případě 30% roztoku se teplota skelného přechodu lehce zvýšila mezi 180 °C a 200°C a následně znatelně klesla při 220°C. U 40% roztoku došlo při 200 °C k výraznému poklesu teploty skelného přechodu oproti 180 °C. V případě 50% roztoku nastal opět prudký pokles teploty skelného přechodu mezi 180 °C a 200 °C. U 220 °C je pak její hodnota téměř shodná s tou u 200 °C. Teplota skelného přechodu se u měřených vzorků pohybovala v rozmezí 48,1–66,3 °C. Podobný výsledek získali rovněž Haque a Roos [64] (Tg mezi 60–70 °C) sprejovým sušením 15% vodného roztoku laktosy při použití vstupní teploty 185–190 °C. Nejvyšší hodnota Tg u měřených vzorků byla zaznamenána u 50% roztoku sušeného při 180 °C. Teplota skelného přechodu může klesat se zvyšujícím se obsahem vlhkosti a přítomností dalších látek (nečistot). [63] V případě zkoumaných vzorků však nebyla přímá závislost mezi jejich vlhkostí a Tg prokázána. U 30% a 40% roztoku se s rostoucí vstupní teplotou snižovala vlhkost. V případě 50% roztoku byla tato závislost opačná a s rostoucí vstupní teplotou se vlhkost vzorku mírně zvyšovala.

Kromě výchozí suroviny (D-laktosa monohydrát) se u všech připravených vzorků dále objevil exotermní pík náležící krystalizaci Tc. K té docházelo v rozmezí 100,5–176,7 °C (Tab. 27). Nejnižší hodnotu krystalizace vykazoval 30% roztok sušený při 180 °C a nejvyšší hodnota byla naměřena u 40% roztoku sušeného při 220 °C. Mezi jednotlivými naměřenými teplotami krystalizace byly značné rozdíly. Teplo krystalizace se pohybovalo v rozmezí -85,64 J/g až -8,95 J/g. Na teplotu krystalizace má vliv obsah vlhkosti v látce a s rostoucí vlhkostí se tato teplota

snižuje. [63] Tuto závislost šlo pozorovat u 30% roztoku a částečně u 50% roztoku, kde tvořila výjimku vstupní teplota 220 °C. U 40% roztoku byla závislost opačná.

U 30% roztoku sušeného při 180 °C (Obr. 34), 40% roztoku sušeného při 200 °C (Obr. 38) a u výchozí suroviny (Obr. 43) se objevily píky odpovídající dehydrataci (ztrátě krystalické vody). Teplota dehydratace u prvního zmíněného vzorku byla 138,4 °C a u druhého 133,3 °C.

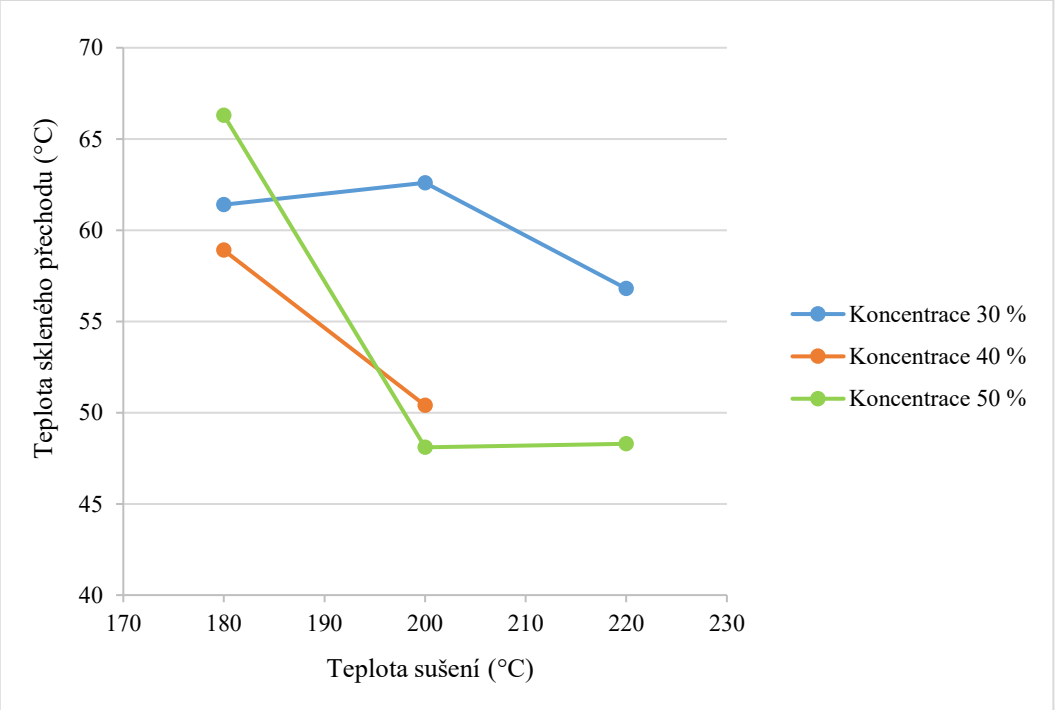
Poslední pík na termogramu představuje teplotu tání krystalů α-laktosy a β-laktosy. Závislost teploty tání na teplotě sušení zobrazuje Tab. 28 a Obr. 32. Teplota tání se u hodnocených sprejově sušených vzorků pohybovala v rozmezí 203,1–218,2 °C. Z termogramu β-laktosy (Obr. 44) je patrné, že se její pík teploty tání nachází v rozmezí teplot 210–260 °C. Tato krystalická forma, tak bude zastoupena v menší míře. U všech koncentrací roztoků laktosy docházelo mezi vstupními teplotami 180 °C a 200 °C k růstu teploty tání. U teploty 220 °C následně nastalo snížení teploty tání.

V Tab. 28 a na Obr. 33 je zachycena závislost tepla tání (entalpie) α-laktosy na teplotě sušení. Rozmezí tepla tání se pohybuje mezi 35,97–219,30 J/g. U roztoků o koncentraci 30 % a 50 % došlo mezi vstupními teplotami 180 °C a 200 °C k rychlému nárůstu tepla tání a následně k prudkému snížení při 220 °C. V případě 40% roztoku se teplo tání zvyšovalo s rostoucí vstupní teplotou.

Termogram D-laktosy monohydrátu (Obr. 43) obsahuje tři píky. První pík představuje dehydrataci při teplotě 153,5 °C. Podobnou teplotu odpovídající dehydrataci naměřili i Chidavaenzi a kol. [29] při hodnocení vzorku α-laktosy monohydrátu, přičemž jejich termogram dále obsahoval pík odpovídající teplotě tání při 204 °C. Druhý pík termogramu D-laktosy monohydrátu, s teplem tání 129 J/g, znázorňuje tání α-laktosy, ke kterému docházelo při teplotě 214,0 °C. Totožná teplota tání α-laktosy byla naměřena u vzorku s koncentrací 50 % sušeného při teplotě 220 °C. Blízké hodnoty byly dále pozorovány u téže koncentrace při teplotě sušení 200 °C a u vzorků s koncentrací 40 % sušených při 180 °C a 220 °C. Třetí pík, s teplem tání 28,02 J/g, značí tání β-laktosy při teplotě 230,2 °C. Tato hodnota odpovídá rozmezí teplot tání, zachycených na termogramu β-laktosy (Obr. 44).

Tab. 26: Teplota maxim píků skelného přechodu a vlhkost jednotlivých vzorků

Koncentrace (%)	Teplota sušení (°C)	Tg (°C)	Vlhkost (%)
30	180	61,4	3,42
	200	62,6	3,01
	220	56,8	2,79
40	180	58,9	3,07
	200	50,4	2,31
	220	-	3,57
50	180	66,3	2,59
	200	48,1	3,07
	220	48,3	3,19



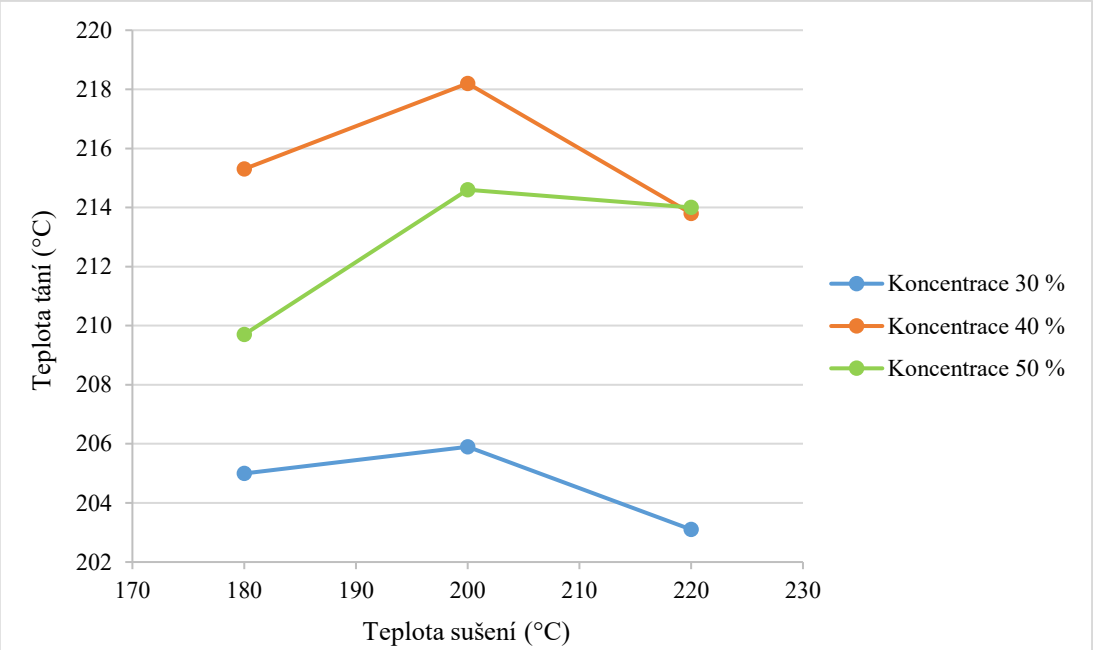
Obr. 31: Graf závislosti teploty skelného přechodu na teplotě sušení

Tab. 27: Teplota krystalizace a teplo krystalizace α-laktosy

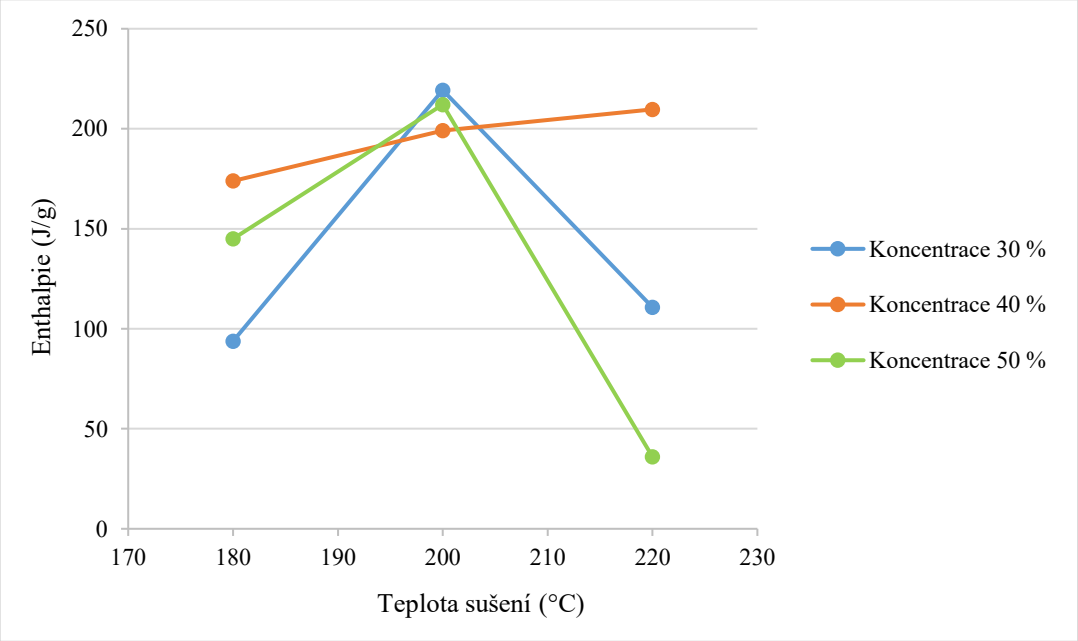
	Koncentrace 30 %		Koncentrace 40 %		Koncentrace 50 %	
Teplota sušení (°C)	Tc α-laktosy (°C)	Teplo krystalizace (J/g)	Tc α-laktosy (°C)	Teplo krystalizace (J/g)	Tc α-laktosy (°C)	Teplo krystalizace (J/g)
180	100,5	-8,95	118,4	-29,87	127,7	-33,47
200	114,6	-67,85	102,7	-37,94	103,6	-45,95
220	138,9	-9,58	176,7	-85,64	166,3	-55,73

Tab. 28: Teplota tání α-laktosy a enthalpie α-laktosy

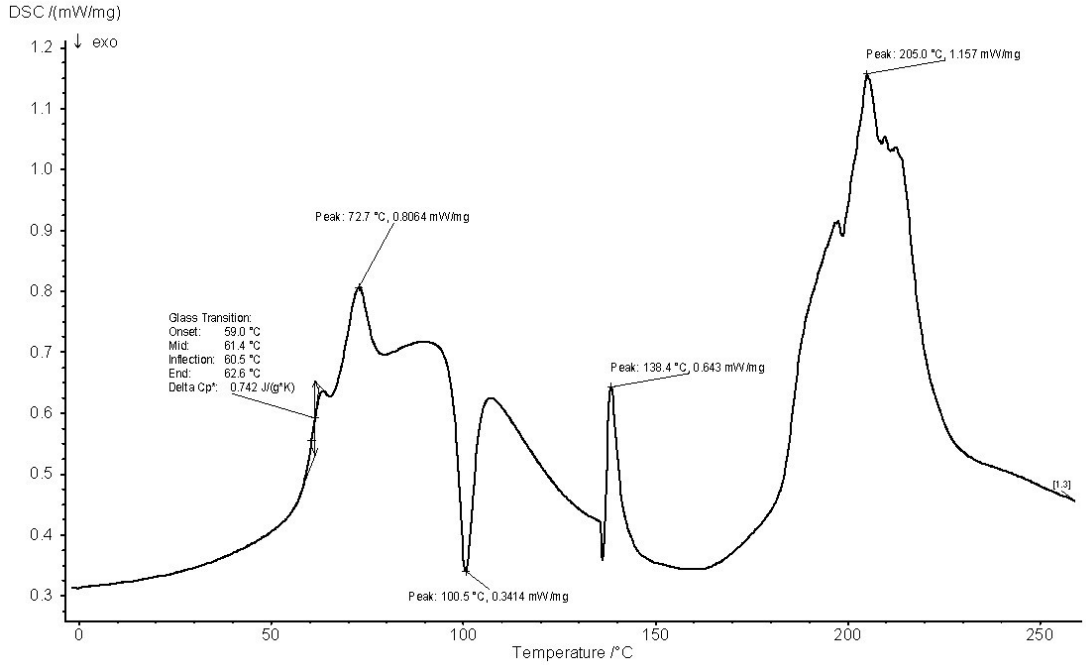
	Koncentrace 30 %		Koncentrace 40 %		Koncentrace 50 %	
Teplota sušení (°C)	Teplota tání α-laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)	Teplota tání α-laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)	Teplota tání α-laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)
180	205,0	93,83	215,3	173,90	209,7	145,00
200	205,9	219,30	218,2	199,10	214,6	212,10
220	203,1	110,70	213,8	209,70	214,0	35,97



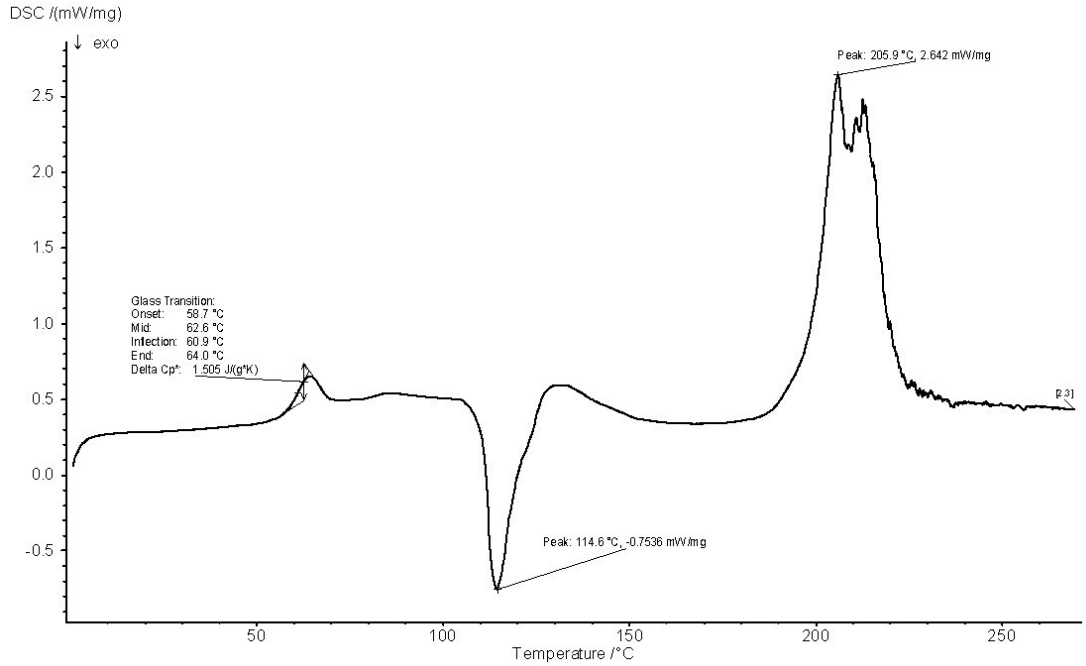
Obr. 32: Graf závislosti teploty tání α-laktosy na teplotě sušení



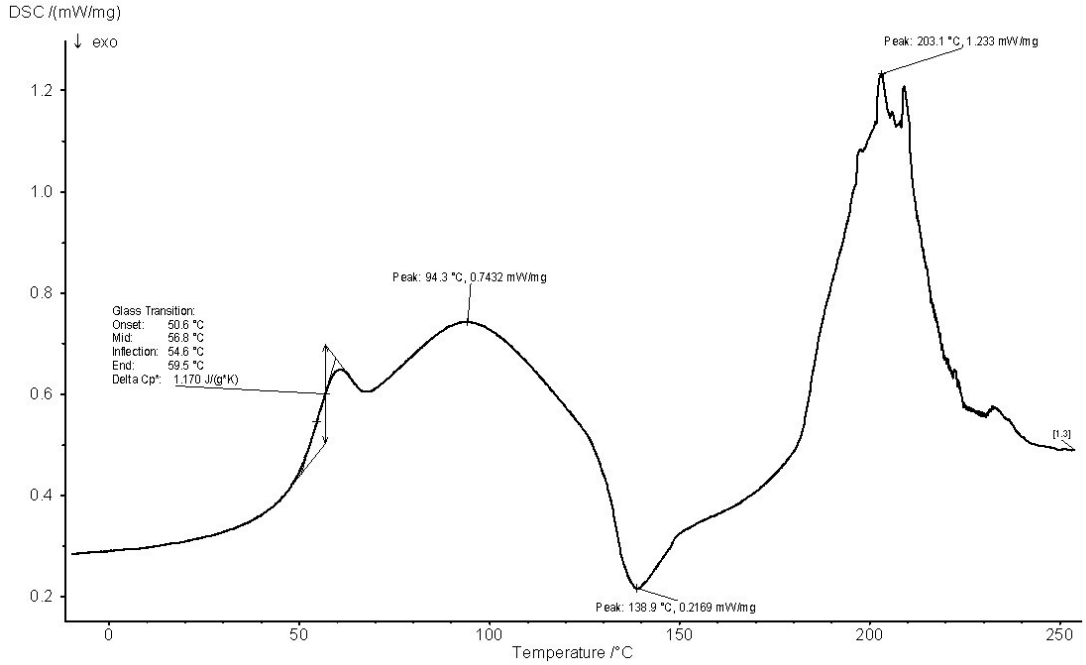
Obr. 33: Graf závislosti tepla tání α-laktosy na teplotě sušení



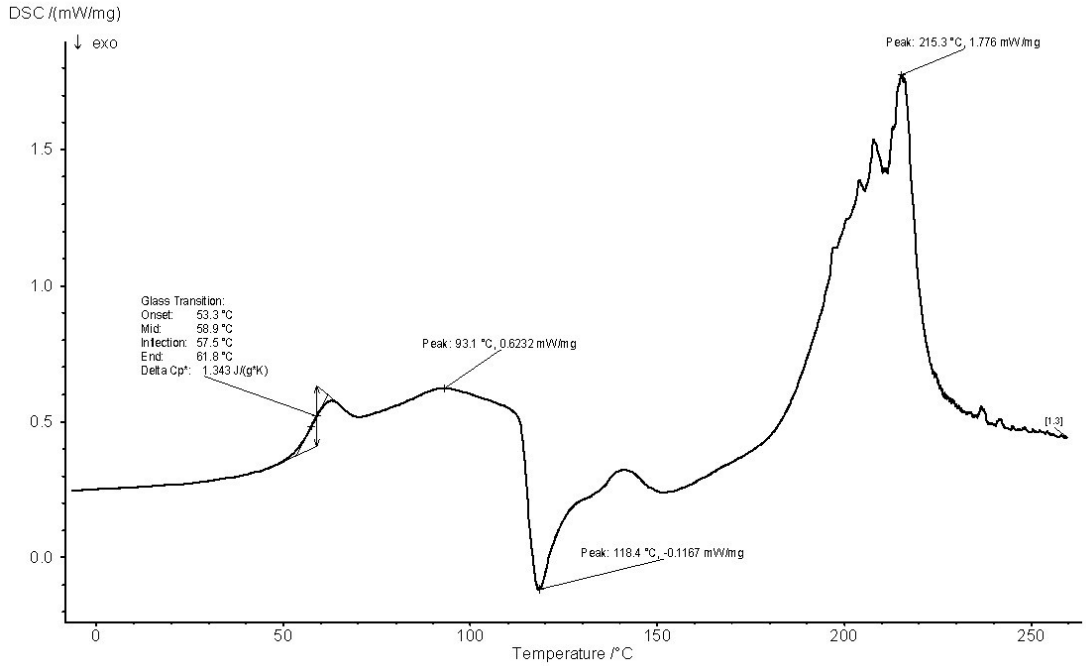
Obr. 34: Termogram vzorku o koncentraci 30 % sušeného při teplotě 180 °C



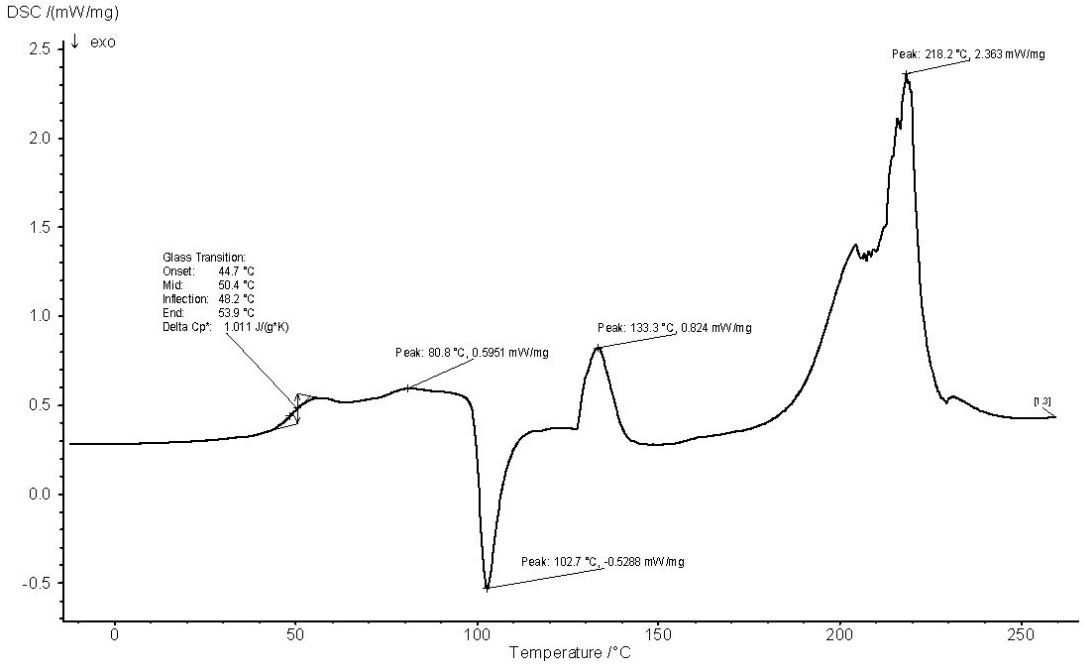
Obr. 35: Termogram vzorku o koncentraci 30 % sušeného při teplotě 200 °C



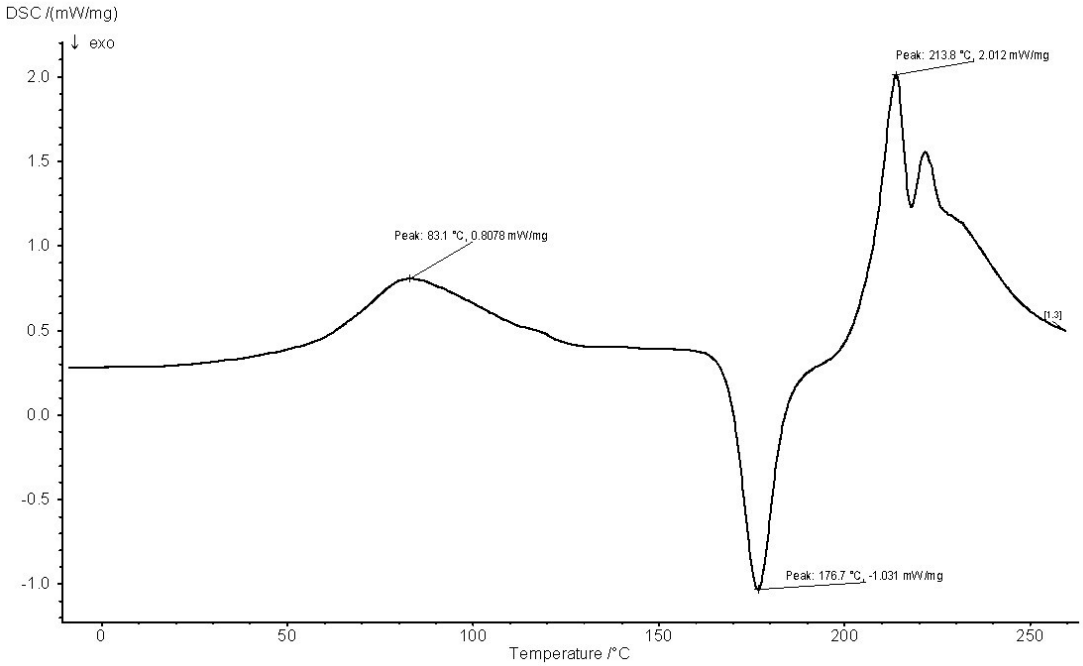
Obr. 36: Termogram vzorku o koncentraci 30 % sušeného při teplotě 220 °C



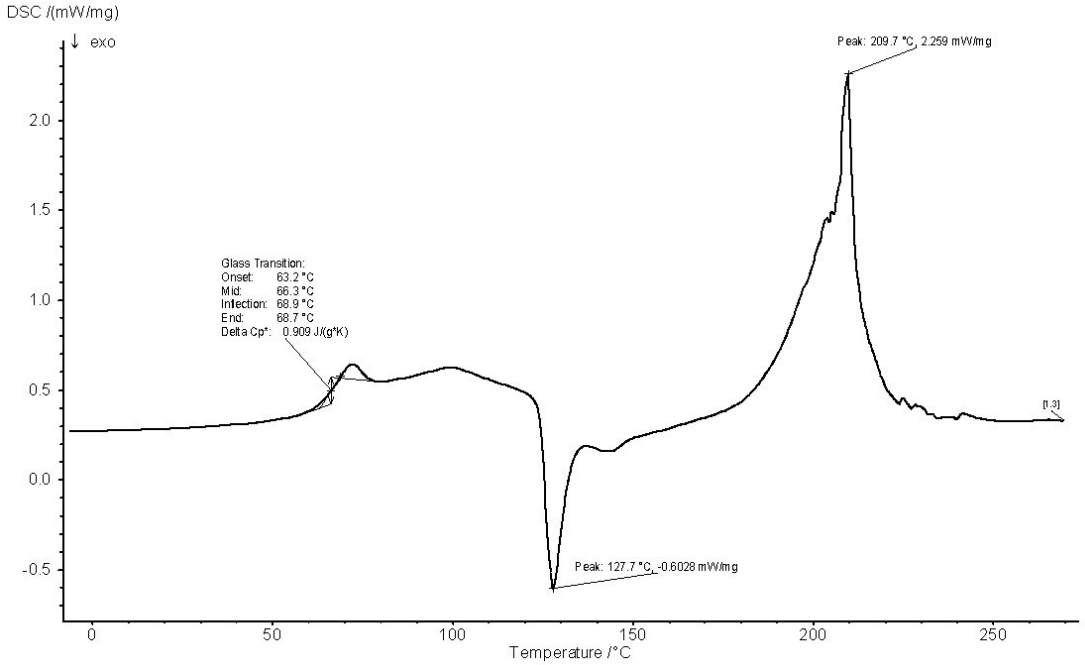
Obr. 37: Termogram vzorku o koncentraci 40 % sušeného při teplotě 180 °C



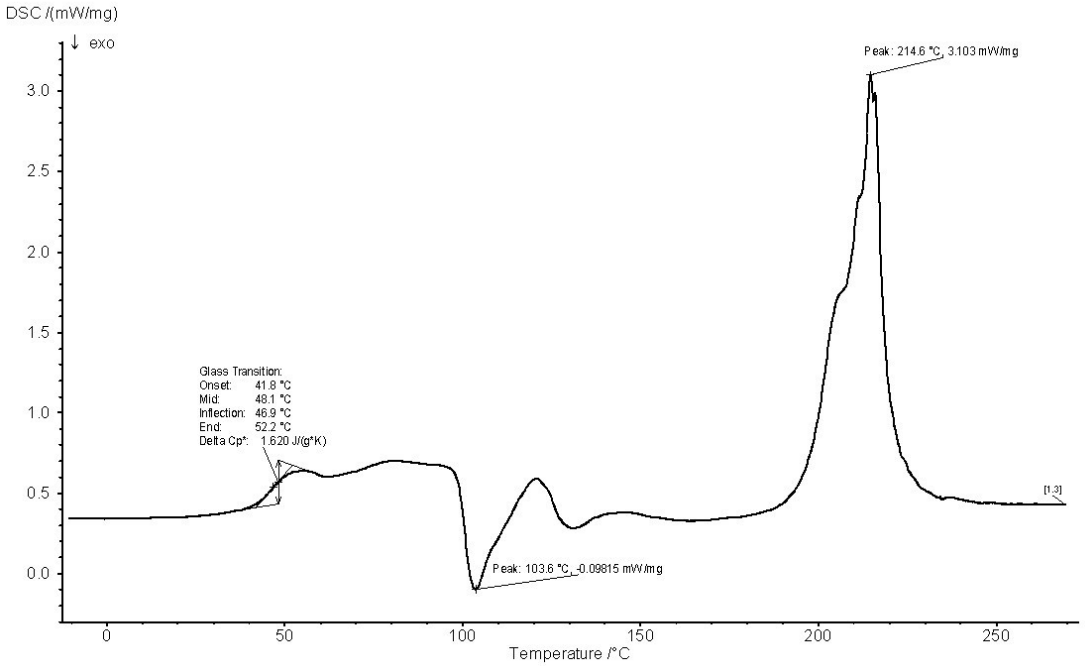
Obr. 38: Termogram vzorku o koncentraci 40 % sušeného při teplotě 200 °C



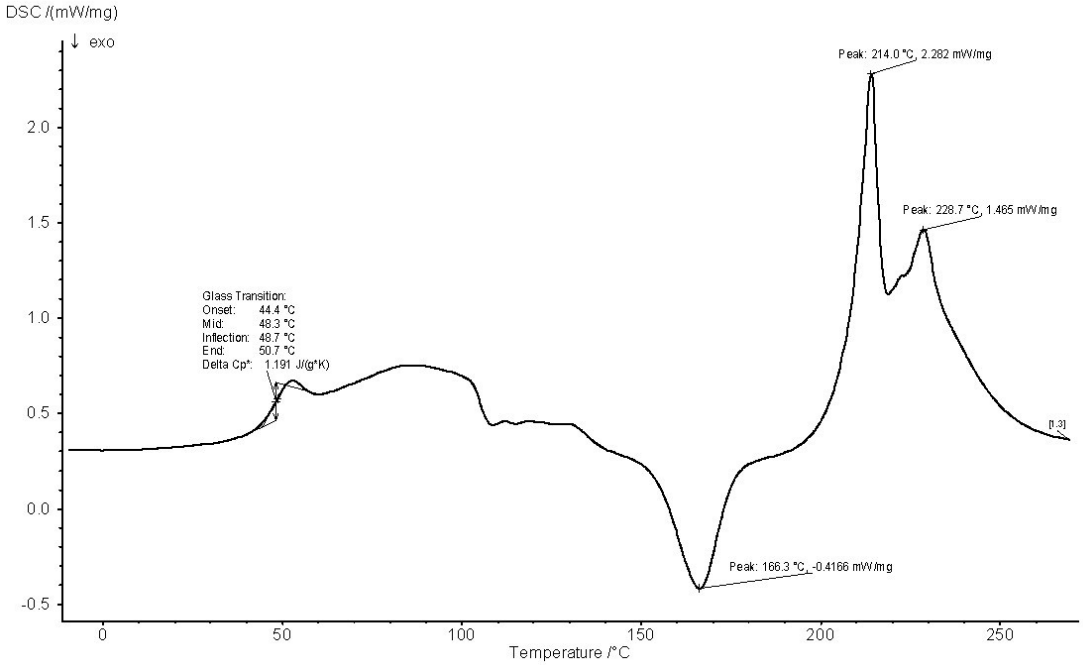
Obr. 39: Termogram vzorku o koncentraci 40 % sušeného při teplotě 220 °C



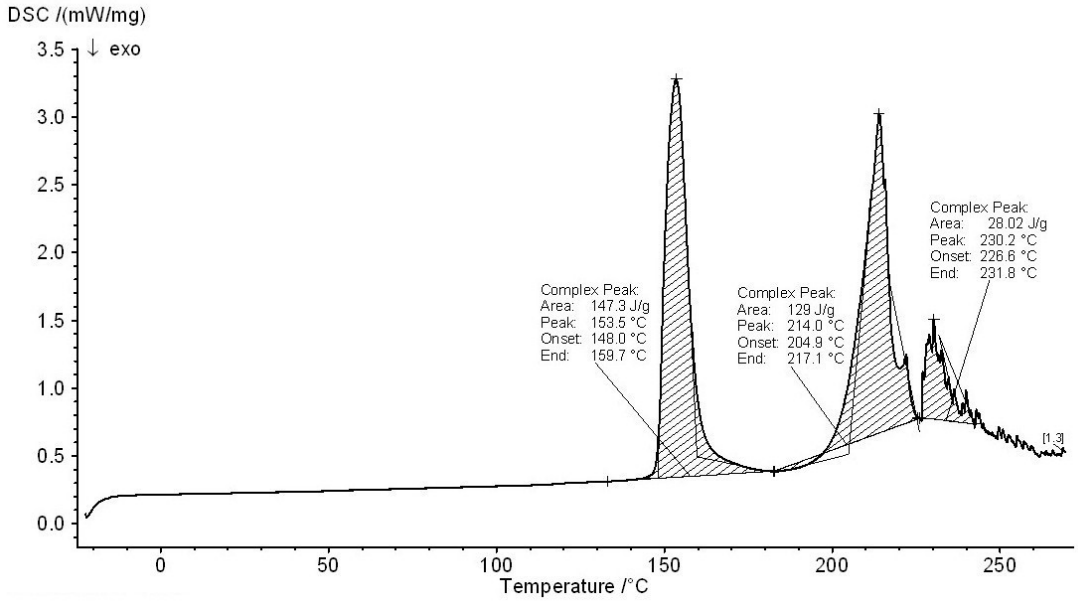
Obr. 40: Termogram vzorku o koncentraci 50 % sušeného při teplotě 180 °C



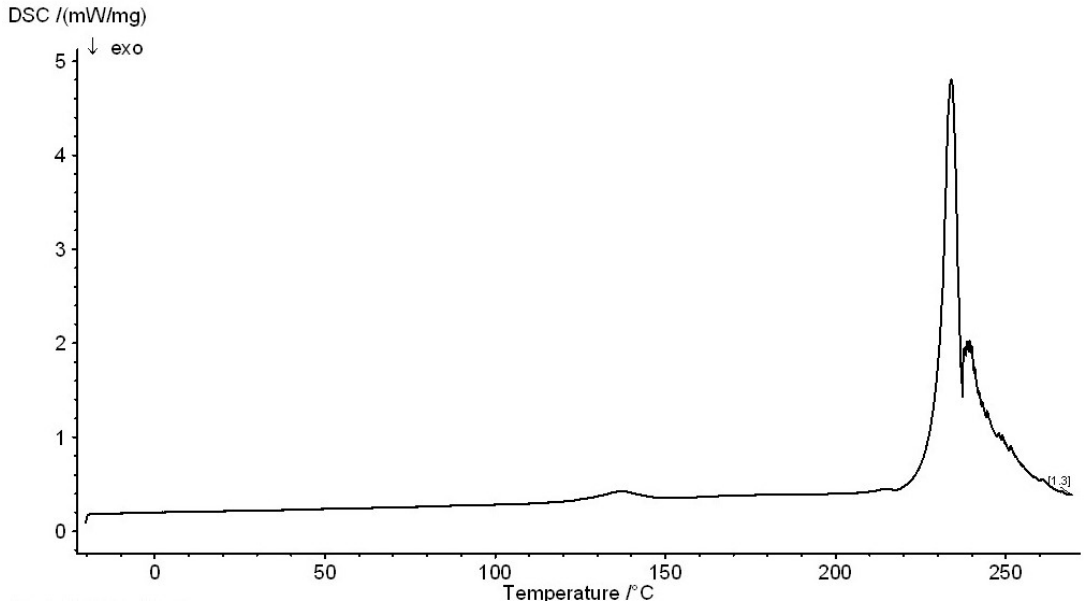
Obr. 41: Termogram vzorku o koncentraci 50 % sušeného při teplotě 200 °C



Obr. 42: Termogram vzorku o koncentraci 50 % sušeného při teplotě 220 °C



Obr. 43: Termogram D-laktosy monohydrátu



Obr. 44: Termogram β-laktosy

8 ZÁVĚR

Cílem práce bylo zhodnotit vliv vyšší koncentrace roztoku laktosy sušeného při různých teplotách na vlastnosti sprejově sušeného prášku. Posuzované částice byly získány sprejovým sušením 30%, 40% a 50% roztoků laktosy při vstupních teplotách 180 °C, 200 °C a 220 °C. Geometrické charakteristiky částic byly hodnoceny metodou optické mikroskopie a tepelné vlastnosti pomocí diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).

Většina částic se u sprejově sušených vzorků laktosy nacházela ve velikostním rozmezí 2,5–15 μm. Částice menší než 2,5 μm a větší než 20 μm se vyskytovaly ve velmi malém množství. Oproti výchozí surovině (D-laktosa monohydrát) se mírně snížila velikost částic. Během sprejového sušení šlo pozorovat mírné změny ve velikosti částic v závislosti na vstupní teplotě. Při srovnání jednotlivých koncentrací vstupních roztoků nebyl zjištěn významný vliv na velikost částic sprejově sušené laktosy.

V porovnání s výchozí surovinou došlo k tvorbě sférických hladkých částic, jejichž hodnota sféricity a tvarového faktoru byla rovna 1.

Skelný přechod se u měřených vzorků pohyboval v rozmezí 48,1–66,3 °C a nebyl zaznamenán u 40% roztoku sušeného při 220 °C. Nejvyšší hodnotu skelného přechodu vykazoval 50% roztok sušený při 180 °C. U všech vzorků sprejově sušené laktosy se vyskytl exotermní pík odpovídající krystalizaci v teplotním rozmezí 100,5–176,7 °C. Teplo krystalizace se nacházelo v rozpětí -85,64 J/g až -8,95 J/g. U 30% roztoku sušeného při 180 °C a u 40% roztoku sušeného při 200 °C se dále objevily píky náležící dehydrataci (ztrátě krystalické vody). Teplota tání α-laktosy se u sprejově sušených vzorků pohybovala mezi 203,1–218,2 °C. U všech koncentrací roztoků došlo k jejímu růstu mezi vstupními teplotami 180 °C a 200 °C. Teplo tání bylo v rozmezí 35,97–219,30 J/g.

Na termogramu D-laktosy monohydrátu se vyskytly tři píky. První pík odpovídá dehydrataci při teplotě 153,5 °C. Druhý pík představuje tání α-laktosy při teplotě 214,0 °C a třetí pík znázorňuje tání β-laktosy při teplotě 230,2 °C.

9 POUŽITÁ LITERATURA

[1] MANU, J. S., GANESH, L. G., MANO, M. B., RANDHIR, B. C., SHASHIKANT, D. B., CHIRAG, B. S. Spray Drying in Pharmaceutical Industry: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology.* 2011, 4(2), 74-79. ISSN 0975-234X.

[2] SOSNIK, A., SEREMETA, K. P. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in colloid and interface science.* 2015, 223, 40-54. ISSN 0001-8686.

[3] GHARSALLAOUI, A., ROUDAUT, G., CHAMBIN, O., VOILLEY, A., SAUREL, R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International.* 2007, 40(9), 1107-1121. ISSN 0963-9969.

[4] WOO, M. W., MUJUMDAR, A. S., DAUD, W. R. W. *ed. Spray Drying Technology.* Singapore, 2010. ISBN 978-981-08-6270-1.

[5] PATEL, B. B., PATEL, J. K., CHAKRABORTY, S. Review of Patents and Application of Spray Drying in Pharmaceutical. *Food and Flavor Industry. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation.* 2014, 8, 63-78. ISSN 2212-4039.

[6] PATEL, R. P., PATEL, M. P., SUTHAR, A. M. Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology.* 2009, 2(10), 44-47. ISSN 0974- 6846.

[7] SEVILLE, P. C., Li, H. Y., LEAROYD, T. P. Spray-dried powders for pulmonary drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 2007, 24(4), 307-360. ISSN 0743-4863.

[8] CAL, K., SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010, 99(2), 575-586. ISSN 0022-3549.

[9] WALTON, D. E. The morphology of spray-dried particles a qualitative view. *Drying technology.* 2000, 18(9), 1943-1986. ISSN 0737-3937.

[10] TINGTING, P., XUEJUAN, Z., YING, H., ZIYU, Z., QIUYING, L., JING, X., ZHENGWEI, H., JIWEN, Z., CHUAN-YU, W., XIN, P., CHUANBIN, W. Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance for dry powder inhalation. *Scientific reports.* 2017, 7, 1-11. ISSN 2045-2322.

[11] DOBRY, D. E., SETTELL, D. M., BAUMANN, J. M., RAY, R. J., GRAHAM, L. J., BEYERINCK, R. A. A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. *Journal of Pharmaceutical Innovation.* 2009, 4(3), 133-142. ISSN 1872-5120.

[12] BAYVEL, L. P., ORZECHOWSKI, Z. *Liquid atomization.* Washington, DC: Taylor & Francis, 1993. ISBN 0-89116-959-8.

[13] *BETE spray dry manual* [online]. BETE Fog Nozzle, ©2005 [cit. 2018-08-30]. Dostupné z: https://www.bete.com/pdfs/BETE_SprayDryManual.pdf

[14] PISECKÝ, J. *Handbook of Milk Powder Manufacture.* 2rd ed. Denmark: GEA Process Engineering, 2012. ISBN 87-87036-74-6.

[15] *University of Guelph: Food science* [online]. Ontario : University of Guelph, [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: https://www.uoguelph.ca/foodscience/book-page/two-and-three-stage-spray-drying-fluidized-bed

[16] *Training Papers Spray Drying* [online]. Version B. BÜCHI Labortechnik AG, ©1997-2002 [cit. 2018-08-29]. Dostupné z: https://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/Set_3_Training_Papers_Spray_Drying_en_01.pdf?996b2db24007502bd69c913b675467cfc63880ba,%20cit.%2025.%2012.%202016

[17] *Edelmak Makine* [online]. Turkey: Edelmak Makine Sanayi A.Ş., ©2018 [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: http://edelmakmakine.com/en/content/category/8-milk-drying

[18] *Saka Engineering Systems Private Limited* [online]. Maharashtra: Saka Engineering, [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: http://www.sakaindia.net/spray-dryers.html

[19] *EDT: Evaporator Dryer Technologies* [online]. Hammond : Evaporator Dryer Technologies, ©2016 [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: http://evapdryertech.com/spraydry.html

[20] *DEDERT* [online]. Illinois: Dedert Corporation, ©2018 [cit. 2018-11-17]. Dostupné z: http://dedert.com/index.php/technologies/dryers/spray-dryers/

[21] *GEA: Engineering for a better world* [online]. Denmark, ©2018 [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: https://www.gea.com/en/products/index.jsp#?page1=0&q=spray%20drying

[22] GILANI, K., NAJAFABADI, A., BARGHI, M., RAFIEE-TEHRANI, M. The effect of water to ethanol feed ratio on physical properties and aerosolization behavior of spray dried cromolyn sodium particles. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2005, 94(5), 1048-1059. ISSN 0022-3549.

[23] ELVERSSON, J., MILLQVIST-FUREBY, A., ALDERBORN, G., ELOFSSON, U. Droplet and particle size relationship and shell thickness of inhalable lactose particles during spray drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2003, 92(4), 900-10. ISSN 0022-3549.

[24] CASSIDY, O. E., CARTER, P., ROWLEY, G., MERRIFIELD, D. R. Triboelectrification of Spray-dried Lactose Prepared from Different Feedstock Concentrations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2000, 52(1), 13-17. ISSN 2042-7158.

[25] SEBHATU, T., AHLBECK, C., ALDERBORN, G. The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *International Journal of Pharmaceutics.* 1997, 146(1), 101-114. ISSN 0378-5173.

[26] NOVOTNÁ, T. *Vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy.* Hradec Králové, 2017. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie.

[27] POKORNÁ, B. *Vliv rychlosti přísunu suroviny na vlastnosti sprejově sušené laktosy.* Hradec Králové, 2018. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie.

[28] SLEZÁČKOVÁ, J. *Vliv teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy.* Hradec Králové, 2017. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie.

[29] CHIDAVAENZI, O. C., BUCKTON, G., KOOSHA, F., PATHAK, R. The use of thermal techniques to assess the impact of feed concentration on the amorphous content and polymorphic forms present in spray dried lactose. *International Journal of Pharmaceutics.* 1997, 159(1), 67-74. ISSN 0378-5173.

[30] BOLHUIS, G., KUSSENDRAGER, K., LANGRIDGE, J. New developments in spray-dried lactose. *Pharmaceutical Technology: excipients & solid dosage forms.* 2004, 26-31. ISSN 1543–2521.

[31] ARPAGAUS, C., SCHAFROTH, N., MEURI, M. *Laboratory scale spray drying of lactose: A review* [online]. Best@Buchi Information Bulletin, 2010 [cit. 2018-10-10]. Dostupné z: https://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/B-290_BB_57_Laboratory_Scale_Spray_Drying_of_Lactose_-_A_Review_en_01.pdf?c600595ad63ee1a55fd7774200af5643530fe27a

[32] ABAID M. G., CAMPANELLA O. H., CARVAJAL M. T. Effect of spray drying conditions on the physicochemical properties and enthalpy relaxation of α-lactose. *International Journal of Food Properties.* 2014, 17(6), 1303-1316. ISSN 1094-2912.

[33] LITTRINGER, E. M., MESCHER, A., ECKHARD, S., SCHRÖTTNER, H., LANGES, C., FRIES, M., GRIESSER, U., WALZEL, P., URBANETZ, N. A. Spray Drying of Mannitol as a Drug Carrier—The Impact of Process Parameters on Product Properties. *Drying Technology.* 2011, 30(1), 114-124. ISSN 1532-2300.

[34] LITTRINGER, E. M., PAUS, R., MESCHER, A., SCHROETTNER, H., WALZEL, P., URBANETZ, N. A. The morphology of spray dried mannitol particles — The vital importance of droplet size. *Powder Technology.* 2013, 239, 162-174. ISSN 0032-5910.

[35] PATEL, N. V., RATHOD, M. L. Preparation of microspherical particles of cinnarizine Hydrochloride/polyvinylpyrrolidone k29-32 using spray drying Method. *International journal of pharmaceutical sciences.* 2017, 8(4), 291-301. ISSN 0975-4725.

[36] RUSSO, P., SACCHETTI, C., PASQUALI, I., BETTINI, R., MASSIMO, G., COLOMBO, P., ROSSI, A. Primary microparticles and agglomerates of morphine for nasal insufflation. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006, 95(12), 2553-2561. ISSN 0022-3549.

[37] GOULA, A. M., ADAMOPOULOS, K. G. Spray Drying of Tomato Pulp: Effect of Feed Concentration. *Drying technology.* 2004, 22(10), 2309-2330. ISSN 0737-3937.

[38] CAL, K., SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique: II. Current Application in Pharmaceutical Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009, 99(2), 587-597. ISSN 0022-3549.

[39] ALANAZI, F., BANDRY, M., AAHMED, M., ALSARA, I. Improvement of albendazole dissolution by preparing microparticles using spraydrying technique. *Scientia Pharmaceutica.* 2007, 75, 63-79. ISSN 2218-0532.

[40] PAWAR, R., SHINDE, S., DESHMUKH, S. Solubility enhancement of pioglitazone by spray drying techniques using hydrophilic carriers. *Journal of Pharmaceutical Research.* 2012, 5, 2500-2504. ISSN 2454-8405.

[41] KANOJIA, G., HAVE, R., SOEMA, P. C., FRIJLINK, H., AMORIJ, J-P., KERSTEN, G. Developments in the formulation and delivery of spray dried vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2017, 13(10), 2364-2378. ISSN 2164-5515.

[42] TAN, S., EBRAHIMI, A., LIU, X., LANGRISH, T. Hollow flower-like lactose particles as potential drug carriers: Effect of particle size and feed concentration. *Powder Technology.* 2017, 320, 1-6. ISSN 0032-5910.

[43] WU, L., MIAO, X., SHAN, Z., HUANG, Y., LI, L., PAN, X., YAO, Q., LI, G., WU, C. Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014, 9(6), 336-341. ISSN 1818-0876.

[44] KOU, X., CHAN, L. W., STECKEL, H., HENG P. W.S. Physico-chemical aspects of lactose for inhalation. *Advanced drug delivery reviews.* 2012, 64(3), 220-232. ISSN 1872-8294.

[45] GRADON, L., SOSNOWSKI, T. R. Formation of particles for dry powder inhalers. *Advanced Powder Technology.* 2014, 25(1), 43-55. ISSN 0921-8831.

[46] HEALY, A. M., AMARO, M. I., PALUCH, K. J., TAJBER L. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2014, 75(30), 32-52. ISSN 1872-8294.

[47] VIDGREN, M. T., VIDGREN, P. A., PARONEN, T. P. Comparison of physical and inhalation properties of spraydried and mechanically micronized disodium cromoglycate. *International Journal of Pharmaceutics.* 1987, 35, 139-144. ISSN 0378-5173.

[48] NAJAFABADI, A. R., ASGHARIAN, R., TAJERZADEH, H., GILANI, K., VATANARA, A., DARABI, M. The effects of fine lactose as a third component on aerosolization of cefotaxime sodium from dry powder formulations. *DARU Journal of Faculty of Pharmacy Tehran University of Medical Sciences.* 2006, 14(3), 150-163. ISSN 2008-2231.

[49] WEILER, C., EGEN, M., TRUNK, M., LANGGUTH, P. Dispersibility of Jet Milled vs. Spray Dried Powders. In: DALBY, R., P. BYRON, J. PEART, J. SUMAN, S. FARR a P. YOUNG. ed. Respiratory Drug Delivery. Vol. 2, Virginia Commonwealth University, 2008, 571-576. ISBN 1-933722-22-3.

[50] LOUEY, M., VAN OORT, M., HICKEY, A. J. Aerosol dispersion of respirable particles in narrow size distributions using drug-alone and lactoseblend formulations. *Pharmaceutical Research.* 2004, 21(7), 1207-1213. ISSN 0724-8741.

[51] MAA, Y., COSTANTINO, H., NGUYEN, P., HSU, C. The effect of operating and formulation variables on the morphology of spray-dried protein particles. *Pharmaceutical development and technology.* 1997, 2(3), 213-223. ISSN 1083-7450.

[52] ADI, H., YOUNG, P., CHAN, H., AGUH, H., TRAIN, I. Co-spray dried mannitol–ciprofloxacin dry powder inhaler formulation for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of pharmaceutical sciences.* 2010, 40, 239-247. ISSN 0928-0987.

[53] COSTANTINO, H., ANDYA, J., NGUYEN, P., DASOVICH, N., SWEENEY, T., SHIRE, S., HSU, C., MAA, Y. Effect of mannitol crystallization on the stability and aerosol performance of a spray-dried pharmaceutical protein, recombinant humanized anti-IgE monoclonal antibody. *International Journal of Pharmaceutics.* 1998, 87(11), 1406-1411. ISSN 0378-5173.

[54] SEVILLE, P., LEAROYD, T., LI, H., WILLIAMSON, I., BIRCHALL, J. Amino acid-modified spray-dried powders with enhanced aerosolisation properties for pulmonary drug delivery. *Powder technology.* 2007, 178, 40-50. ISSN 0032-5910.

[55] PARDESHI, C. V., RAJPUT, P. V., BELGAMWAR, V. S., TEKADE, A. R. Formulation, optimization and evaluation of spray-dried mucoadhesive microspheres as intranasal carriers for Valsartan. *Journal of Microencapsulation.* 2012, 29(2), 103-114. ISSN 0265-2048.

[56] KAYE, R., PAUREWAL, T., ALPAR, O. Development and testing of particulate formulations for the nasal delivery of antibodies. *Journal of controlled release.* 2009, 135, 127-135. ISSN 0168-3659.

[57] DAVIDSON, M. W., ABRAMOWITZ, M. Optical microscopy [online]. [cit. 2019-02-02]. Dostupné z: https://static2.olympus-lifescience.com/data/olympusmicro/primer/microscopy.pdf?rev=3869

[58] Olympus Soft Imaging System GmbH: Step by Step analySIS, manuál k programu analysis FIVE, Münster, Německo [online]. [cit. 2019-02-01]. Dostupné z: *http://www.riteh.uniri.hr/zav_katd_sluz/zvd_kons_stroj/katedre/konstruiranje/kolegiji/BLab/BLab_info_files/BLab_materijali/mikroskop/Step%20by%20Step%20analySIS_en.pdf*

[59] KLOUŽKOVÁ, A., P. ZEMENOVÁ, J. KLOUŽEK, W. PABST, Termická analýza, studijní materiály VŠCHT Praha 2012. [online]. [cit. 2019-02-02]. Dostupné z: *http://tresen.vscht.cz/sil/sites/default/files/Termick%C3%A1%20anal%C3%BDza.pdf*

[60] HAINES, P. J., READING, M., WILBURN, F. Chapter 5 – Differential Thermal Analysis and Differential Scanning Calorimetry, Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, 1998, Vol. 1, 279-361. ISBN 978-0-444-82085-3.

[61] ŠTARHA, P., Z. TRÁVNÍČEK. Termická analýza, studijní materiály Univerzita Palackého v Olomouci 2011. [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: http://agch.upol.cz/userfiles/file/pdf/Termicka_analyza.pdf

[62] PODCZECK, F. a J.M. NEWTON. The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995, 124(2), 253-259. ISSN 03785173.

[63] NOVÁK, J. a kol. Fyzikální chemie bakalářský a magisterský kurz, skriptum VŠCHT Praha, Vydavatelství VŠCHT Praha 2008, ISBN 978-80-7080-675-3.

[64] HAQUE, K., ROOS, Y. H. Differences in the physical state and thermal behavior of spray-dried and freeze-dried lactose and lactose/protein mixtures, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2006, 7(1-2), 62-73. ISSN 1466-8564.