

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy

*The influence of the solution concentration and drying temperature on the
properties of spray-dried lactose*

HRADEC KRÁLOVÉ, 2017

TEREZA NOVOTNÁ

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

Hradec Králové, 2017

Tereza Novotná

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové za odborné vedení, věcné připomínky, pomoc a rady při zpracování této práce. Mé poděkování patří také Ing. Haně Hurychové a Lence Svobodové za spolupráci při získávání údajů pro výzkumnou část práce.

OBSAH

1. ABSTRAKT	6
2. ABSTRACT	7
3. ÚVOD.....	8
4. ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE.....	9
5. TEORETICKÁ ČÁST	10
5.1 LAKTOSA	10
5.1.1 Bezvodá laktosa.....	11
5.1.2 Monohdrát laktosy.....	11
5.1.3 Sprejově sušená laktosa	11
5.2 HISTORIE SPREJOVÉHO SUŠENÍ.....	12
5.3 VYUŽITÍ METODY SPREJOVÉHO SUŠENÍ	12
5.3.1 Sprejové sušení proteinů.....	12
5.3.2 Zvýšení rozpustnosti ve vodě a biologické dostupnosti	13
5.3.3 Přímé lisování tablet	14
5.3.4 Modifikované uvolňování léčiv.....	14
5.3.5 Inhalační přípravky.....	14
5.3.6 Mikroorganismy	15
5.3.7 Rostlinné extrakty.....	15
5.3.8 Očkovací látky.....	15
5.4 PRINCIP SUŠENÍ	16
5.4.1 Atomizace.....	16
5.4.2 Sušení	18
5.4.3 Oddělení materiálu od sušícího plynu a sběr do kontejneru.....	19
5.4.4 Parametry sušení.....	19
5.4.5 Význam některých parametrů pro proces sprejového sušení	20
5.4.6 Rozpouštědla	20
5.5 VÝHODY SPREJOVÉHO SUŠENÍ ⁴	21
5.6 HODNOCENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC.....	22
5.6.1 Granulometrické metody	22
5.7 DSC – DIFERENČNÍ SKENOVACÍ (KOMPENZAČNÍ) KALORIMETRIE.....	31
5.7.1 Tepelná kapacita	32
5.7.2 Skelný přechod	32
5.7.3 Krystalizace	32
5.7.4 Tání.....	33
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	34
6.1 POUŽITÉ PŘÍSTROJE	34
6.2 POUŽITÉ SUROVINY	34
6.3 METODY PŘÍPRAVY	34

6.3.1	Sprejové sušení.....	34
6.3.2	Měření vlhkosti.....	35
6.3.3	Mikroskopie.....	35
6.3.4	Diferenční skenovací kalorimetrie	36
7.	DISKUZE A VÝSLEDKY.....	38
7.1	VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A OBRÁZKŮM.....	39
7.2	VLIV KONCENTRACE ROZTOKU A TEPLoty SUŠENÍ NA VELIKOST A TVAR ČÁSTIC 40	
7.3	DISKUZE K HODNOCENÍ TEPELNÝCH VLASTNOSTÍ POMOCÍ DSC	58
8.	ZÁVĚR.....	68
9.	POUŽITÁ LETERATURA.....	69

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Tereza Novotná

Název diplomové práce: Vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy

V této práci byl hodnocen vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy. Měření bylo provedeno se třemi různými koncentracemi roztoku laktosy: 15 %, 20 % a 25 %. Tyto roztoky byly sprejově sušeny při teplotách 170 °C, 180 °C a 190 °C.

V experimentální části byla použita metoda sprejového sušení a následná analýza částic byla provedena za použití optického mikroskopu. Tepelné charakteristiky byly hodnoceny s využitím DSC.

Výsledky ukázaly, že oproti výchozí surovině (monohydrát D-laktosy) se zmenšil počet částic menších než 2,5 μm, a naopak se zvýšil počet částic ve vyšších velikostních třídách. Částice mají sféricitu a tvarový faktor roven 1, mají tedy hladký povrch a jsou kulaté, čímž se také liší od nepravidelných částic výchozí suroviny.

Metodou DSC získané termogramy charakterizují tepelné změny probíhající ve vzorku během jeho zahřívání. Byly zaznamenány hodnoty skelného přechodu, krystalizace, dehydratace a teploty tání α-laktosy. Teplota tání laktosy se pohybuje v rozmezí teplot 223,3–233,2 °C.

2. ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Tereza Novotná

Title of Thesis: The influence of the solution concentration and drying temperature on the properties of spray-dried lactose

In this work, the influence of the concentration of the solution and the drying temperature on the properties of the spray-dried lactose was evaluated. Measurement was performed with three different concentrations of solution: 15 %, 20 % and 25 %. These solutions were spray-dried at 170 ° C, 180 ° C and 190 ° C.

In the experimental part, the spray drying method was used and the subsequent analysis of particles was performed using an optical microscope. Thermal characteristics were evaluated using DSC.

The results showed that the number of particles smaller than 2.5 μm was reduced in comparison with the original material (D-lactose monohydrate), and on the contrary, the number of particles in higher size classes increased. The particles have a sphericity and a shape factor equal to 1, so they have a smooth surface and they are spherical, which also differs from irregular particles of the original material.

Thermograms obtained from DSC method characterizes the thermal changes occurring in the sample during its heating. The glass transition, crystallization, dehydration and melting point values of α -lactose were recorded. Melting point of lactose is the range of 223,3–233,2 °C.

3. ÚVOD

Laktosa je disacharid obsažený v mléce, který je ve farmaceutickém průmyslu široce používán jako pomocná látka. Uplatňuje se jako plnivo a pojivo v tabletách a tobolkách nebo jako nosič účinných látek v inhalátoru suchých prášků. Vlastnosti získané sprejovým sušením laktosy jsou tedy velmi důležitým determinantem v jejím následném využití.^{1, 2, 3}

Sprejové sušení je proces, který velmi rychlým odpařením rozpouštědla umožňuje přeměnu hmoty z tekutého stavu do stavu pevných suchých částic s požadovanou velikostí a obsahem vlhkosti. Jako výsledný produkt můžeme získat prášek, granulát nebo aglomeráty částic. Tato metoda je vhodná především pro sušení termo-senzitivních a biologických látek.⁴

Metoda sprejového sušení není výsadou pouze farmaceutického průmyslu, ale setkáváme se s ní v mnoha jiných odvětvích, jako jsou potravinářský, biotechnologický a chemický průmysl.⁵

4. ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE

Cílem předkládané diplomové práce je hodnocení vlivu teploty sušení a koncentrace roztoku na vlastnosti sprejově sušené laktosy. Především se bude hodnotit velikost a tvar částic a dále tepelné charakteristiky usušeného materiálu. Teoretická část bude věnována laktose, krátce sprejovému sušení a DSC a dále metodám hodnocení velikosti částic.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu sprejově sušené laktosy a hodnocení vlastností. Vstupní teploty sušení budou 170–190 °C a koncentrace vstupního roztoku budou 15, 20 a 25 %. Velikost a tvar částic budou hodnoceny s využitím optické mikroskopie a tepelné charakteristiky s využitím DSC.

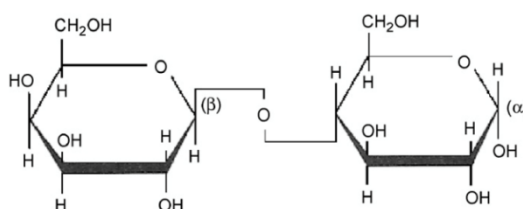
Dílčí cíle experimentální části práce:

- Příprava roztoků laktosy a jejich sušení při daných teplotách
- Hodnocení velikosti a tvaru částic pomocí optické mikroskopie
- Hodnocení tepelných charakteristik pomocí DSC
- Vyhodnocení zkoušek a zpracování výsledků

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Laktosa

Laktosa, známá též jako mléčný cukr, je přírodní disacharid nacházející se v mléce všech savců. Její struktura je tvořena jednoduchými cukry D-galaktózou a D-glukózou vázanými β -1 \rightarrow 4 glykosidickými vazbami (Obr. 1). Má dvě izomerní krystalické formy α a β , lišící se konfigurací hydroxylové skupiny na hemiacetálovém uhlíku. Může být i amorfní. Izomerní formy se mezi sebou liší směrem stáčení roviny polarizovaného světla, tvarem krystalů a rozpustností ve vodě, jejich chemické vlastnosti jsou však stejné. α -laktosa existuje ve formě monohydrátu a anhydrátu, kdežto β -laktosa existuje pouze ve formě anhydrátu.^{1, 2, 3}



Obr. 1 Struktura α -laktosy⁶

Laktosa je bílý téměř krystalický prášek bez zápachu mírně nasládlé chuti, dobře, ale pomalu rozpustný ve vodě. Je využívána pro řadu svých vlastností: nízká cena, nevýrazná chuť, dostupnost, nízká hygroskopičnost, kompatibilita s ostatními látkami a zejména její dobrá fyzikální a chemická stabilita.² Využívá se jako bezvodá laktosa, monohydrát laktosy nebo aglomerovaná laktosa a sprejově sušená laktosa. Ve farmaceutickém průmyslu se uplatňuje jako pomocná látka. Plní funkci plniva nebo pojiva v tabletách a tobolkách, funguje také jako nosič v inhalátorech suchého prášku.^{1, 3}

Tabulka 1 Vlastnosti laktosy³

Název	O- β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose monohydrate
Molekulová hmotnost	360,31
Hustota	1,545 g/cm ³
Bod tání	201–202 °C

5.1.1 Bezvodá laktosa

Bezvodá laktóza je vhodná v kombinaci s látkami citlivými na vlhkost. Je používána jako plnivo při výrobě tablet přímým lisováním a pro metodu suché granulace, dále pak při výrobě tobolek nebo inhalátorů suchého prášku. Vyskytuje se jako α i β izomer. Dehydratací α -laktosy monohydrátu vzniká nehygroskopická bezvodá forma. Při teplotě nad 93,5 °C se laktosa sráží jako anhydrát β -laktosy. Zastoupení jednotlivých izomerů v praxi používané bezvodé laktosy je: 70-80 % bezvodé β -laktosy a 20-30 % bezvodé α -laktosy. ¹

5.1.2 Monohydrát laktosy

Laktosa je vyráběna ze syrovátky, žlutozelené tekutiny, která zbyde po sražení mléka. Získává se po odstranění kaseinu z mléka. Monohydrát α -laktosy je připraven krystalizací z přesyceného roztoku pod teplotou 93,5 °C. Různé druhy laktosy se liší např. distribucí velikosti částic nebo tokovými vlastnostmi. Jemnou laktosu lze s výhodou využít pro metodu vlhké granulace při výrobě tablet. Pro přímé lisování je jí nutno nejprve upravit, čímž se zlepší sypnost a lisovatelnost. ^{1,3}

5.1.3 Sprejově sušená laktosa

Sprejově sušená laktosa vzniká sprejovým sušením nasyceného vodného roztoku laktosy. Dvěma hlavními složkami jsou krystaly monohydrátu laktosy a amorfní podíl vzniklý rychlým sušením roztoku rozprašováním. Typicky tvoří amorfní směs 15 až 20 % hmotnosti produktu. Krystaly α -laktosy monohydrátu způsobují dobrou sypnost, mají však špatnou lisovatelnost. Zmenšením částic se lisovatelnost zlepšuje, ale sypnost se naopak zhoršuje. Sprejovým sušením se dá tedy dosáhnout výsledného produktu s požadovanou stlačitelností materiálu a tokovými vlastnosti, které jsou dány velikostí částic laktosy monohydrátu a množstvím amorfní laktosy. ^{1,7,8}

Výhodou krystalické laktosy je, že není hygroskopická. Amorfní laktosa však za přítomnosti vlhkosti rekrystalizuje, což zhoršuje její lisovatelnost, a to je jev nežádoucí. Je jí proto nutné dodávat v ochranných nádobách. ⁸

5.2 Historie sprejového sušení

Proces sprejového sušení je velmi starý proces. Již v roce 1295 Mongolové odstředěním vařeného mléka získávali odstředěné mléko, které následně sušili na slunci. Samozřejmě se v této době nejednalo o sprejové sušení, ale ukazuje nám, že lidé již znali nesčetné výhody sušených potravin.⁹

Popis prvního sprejového sušení jako takového se datuje do roku 1860. První patent byl však registrován až v roce 1872 ve Spojených státech amerických. Za vynálezce technologie sprejového sušení je považován Samuel Percy. První sušárny byly primitivní zařízení, která měla problémy s efektivností a bezpečností práce. Časté poruchy tak bránily kontinuálnímu provozu a úspěšnému využití procesu sprejového sušení. V průběhu let se metoda zdokonalovala, což umožnilo její využití v průmyslové produkci sušeného mléka.^{4, 9, 10, 11,}

Největšího rozmachu, nejen v oblasti metody sprejového sušení, se jí dostalo během Druhé světové války, kdy bylo třeba, co nejvíce zredukovat hmotnost a náklady na přepravu jídla a mnoha dalších věcí. V poválečném období se pak využití tohoto procesu rozšířilo i do oblasti farmaceutického průmyslu. I navzdory špatné sypanosti, stabilitě, jemnosti a skladovatelnosti výsledného produktu překonala metoda sprejového sušení jiné sušicí metody. Nicméně i dnes je zde široký prostor pro výzkum a rozvoj této metody.⁴

5.3 Využití metody sprejového sušení

Sprejové sušení má díky rychlosti celého procesu a možnosti sušení i termolabilních látek uplatnění v mnoha oblastech. Setkáváme se s ním u sušených potravin včetně sušeného mléka, sypkých aktivních farmaceutických složek a pomocných látek a některých hotových farmaceutických výrobků. Slibnou se tato metoda ukazuje i při stabilizaci vakcín. V porovnání s metodou lyofilizační lze obvykle dosáhnout stejné či dokonce lepší stability a výtěžnosti.⁵

5.3.1 Sprejové sušení proteinů

Bio-farmaceutika v pevném stavu se vyznačují vyšší stabilitou než stejné substance v roztoku. Díky této vlastnosti mohou být skladovány za mírnějších

podmínek bez obav z možného rozkladu. Jsou zde však i problémy. Hlavním z nich je nízká výtěžnost procesu. Dalšími problémy jsou náklady související s celým procesem a dostupnost bílkovinných produktů.⁵

5.3.2 Zvýšení rozpustnosti ve vodě a biologické dostupnosti

Okolo 40 % nových aktivních substancí má nízkou rozpustnost ve vodě. Kvůli problémům souvisejícím s lipofilitou (nízká rozpustnost ve vodě, nízká biologická dostupnost, potíže při podávání) jsou zde potíže s jejich uvedením na trh. Zvýšením jejich rozpustnosti lze získat nové terapeutické možnosti.^{5, 12}

Rozpustnost lze zvýšit zmenšením velikosti částic, čímž se zvýší plocha povrchu, která přichází do kontaktu s rozpouštědlem. Toho lze docílit mikronizací látky pomocí různých typů mlýnů. Tímto způsobem ale nemůžeme zaručit produkci částic s požadovanými vlastnostmi. Navíc může docházet ke změně krystalické formy látky, neboť jde o vysokoenergetický proces, během kterého může být negativně ovlivněna stabilita konečného léčiva.⁵

Dalším způsobem je metoda sprejového sušení. Lze tak připravit částice s menší velikostí a zároveň kontrolovat jejich velikost a vlastnosti. Mezi hlavní parametry ovlivňující vlastnost částic patří vstupní teplota, koncentrace roztoku a průtok, který má největší vliv na vlastnosti zodpovědné za rozpustnost (velikost částic a krystalinita). Analýza morfologie částic ukázala, že velikost částic není jediným faktorem ovlivňujícím rozpustnost a absorpci látky. Přidání povrchově aktivní látky vedlo ke zvětšení velikosti částic, avšak absorpce se v důsledku zvýšené vlhkosti zlepšila.⁵

Společné sušení látky nerozpustné ve vodě (např. flurbiprofen) s látkou ve vodě rozpustnou (např. salicylát sodný) vede ke zvýšení rozpustnosti výsledné substance.⁵

Sušení kurkuminu s polyvinylpyrrolidonem (PVP) vede ke vzniku lépe rozpustné pevné disperze. Sprejovým sušením kurkuminu dochází k přechodu krystalické formy na více rozpustnou formu amorfní. PVP zvyšuje viskozitu a znemožňuje migraci molekul potřebnou k vytvoření krystalické struktury.⁵

Další možností, jak zvýšit rozpustnost a biologickou dostupnost je mikroenkapsulace.⁵

Samoeumulgující nosičové systémy prokázaly dobré uvolňování z lékové formy a zvýšení biologické dostupnosti látky. Jsou ceněny převážně pro jejich stabilitu jako suchý prášek nebo vysoce redispergovatelná forma. Emulze v pevném stavu připravené sprejovým sušením mohou tvořit ochrannou vrstvu léčiv nestabilních v gastrointestinálním traktu. Samoemulgující nosičové systémy vznikají odstraněním vody z emulze typu o/v a následnou rekonstitucí emulze přidáním vody v čase potřeby. Během odstraňování vody látka obklopuje olejovou fázi emulze, jejíž velikost závisí na velikosti kapiček olejové fáze.^{5, 13, 14}

5.3.3 Přímé lisování tablet

Proces přímého lisování tablet je výhodný zejména z ekonomického hlediska, neboť prášek vhodný pro přímé tabletování nevyžaduje další zpracování. Jedinečná vnitřní struktura výsledného produktu přináší lepší plasticitu a lisovatelnost během procesu přímého tabletování. Získáme tak tablety se zvýšenou tvrdostí a nižším oděrem, jejichž doba rozpadu nezávisí na síle stlačení použité při výrobě tablet.⁵

5.3.4 Modifikované uvolňování léčiv

Sprejové sušení může být užitečným nástrojem při produkci částic s modifikovaným uvolňováním. Byla prokázána schopnost modifikovat uvolňování účinné látky z tablet potažených práškem sušeným sprejově. Tento prášek vykazoval dobrou schopnost komprese a dobré reologické vlastnosti. Tablety potažené práškem měly dobrou acidorezistentní schopnost a prodlouženou dobu mírného uvolňování, následovanou prudkým uvolněním léčivé látky. Na základě složení povlaku je možné kontrolovat zpožděné uvolňování.⁵

5.3.5 Inhalační přípravky

Sprejové sušení se často používá k výrobě bílkovinných prášků pro podání dýchacími cestami. Během procesu je třeba zabránit degradaci proteinů, ale také zajistit, aby byl finální produkt inhalovatelný. Takto připravené prášky mají dobré aerodynamické vlastnosti a stabilitu a jsou schopny proniknout hluboko do bronchiálního stromu.⁵

5.3.6 Mikroorganismy

Sušení mikroorganismů se obvykle využívá hlavně v potravinářském průmyslu, ale své uplatnění má i v oblasti farmaceutické technologie. Farmaceutický průmysl využívá řadu životaschopných organismů jako „výrobců“ biologicky aktivních látek nebo meziproductů při výrobě účinných látek.⁵

Například kvasinky jsou využívány jako biokatalyzátory chemických reakcí a prášková forma usnadňuje jejich aplikaci, prodlužuje životaschopnost a dobu skladování.⁵

Sprejové sušení bakterií se využívá při výrobě probiotik obsahujících např.: *Lactobacillus strains*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*. Je možné využít i metodu sprejového zmrazení. Je důležité znát chování bakterií při sušení a podle toho upravit složení směsi a podmínky sušení. Během procesu sušení se objevuje několik mechanismů poškození bakteriálních buněk. Nejsou způsobeny výhradně teplotou, ale také rychlým odstraněním vody.^{5, 15, 16}

5.3.7 Rostlinné extrakty

Rostlinné extrakty jsou běžně získávány metodou sprejového sušení. Částice usušené touto metodou jsou vysoce hygroskopické a viskózní, mají nízkou průtokovou rychlost a nejsou vhodné pro tabletování nebo enkapsulaci. Tyto vlastnosti vedou k nízké stabilitě a vyžadují speciální podmínky skladování. Hlavním problémem je malá velikost částic. Granulací dochází ke zlepšení sypanosti a kompresních vlastností suchých rostlinných extraktů.⁵

5.3.8 Očkovací látky

Sprejovým sušením lze připravit očkovací látky. Vakcíny musí po vysušení zůstat imunologicky aktivní a fyzikálně-chemicky stabilní. Získané vakcíny jsou po přidání vhodných stabilizačních činidel vhodné k hromadnému očkování populace.⁵

Modifikací procesu sprejového sušení můžeme získat metodu sprejového zmrazení. Tímto způsobem byla vyrobena vakcína proti chřipce vhodná pro respirační podání. Ukázalo se, že respirační podání umožnilo ještě lepší imunizaci než tradiční intramuskulární vakcinace.^{5, 17}

5.4 Princip sušení

Metoda sprejového sušení umožňuje odpařením rozpouštědla přeměnu hmoty z tekutého stavu do stavu pevných suchých částic. Umožňuje získání materiálu o stejnoměrné zrnitosti. Přiváděná tekutina může být roztok, disperze, suspenze nebo emulze. V závislosti na chemických a fyzikálních vlastnostech hmoty a dále pak na typu sušárny a požadovaných vlastnostech výsledného produktu můžeme získat prášek, granulát nebo aglomeráty částic. Tímto způsobem jsme tedy schopni vyprodukovat prášek s požadovanou velikostí částic a obsahem vlhkosti.⁴

Tato metoda je široce využívána hlavně při sušení termo-senzitivních látek. Jako sušící médium se nejčastěji používá horký vzduch, avšak u látek citlivých na kyslík nebo pokud je použito hořlavé rozpouštědlo se používá dusík.⁴

Proces sprejového sušení zahrnuje 3 hlavní fáze:⁴

- Atomizace
- Sušení
- Oddělení usušených částic od sušícího plynu a sběr do kontejneru

Každá z těchto fází společně s podmínkami, za kterých bylo sušení provedeno, má obrovský vliv na účinnost a konečné vlastnosti výrobku.⁴



Obrázek 2 Sprejová sušárna³⁷

5.4.1 Atomizace

Pojem atomizace se vztahuje k tvorbě kapiček roztoku nebo tekuté suspenze v prostředí plynu. Vzniká tak disperze roztoku sušené látky v sušícím plynu. Tímto procesem získáme množství částic s velkým povrchem, díky kterému dochází působením sušícího plynu k odpaření rozpouštědla v řádu několika sekund. Tento

postup se používá nejen pro samotné sušení látek citlivých na teplo, ale hlavně je jedinou metodou, pomocí níž dosáhneme tvorby částic s požadovanými fyzikálně-chemickými a morfologickými vlastnostmi. Základní zařízení pro atomizaci zahrnují: ⁴

- Rotační rozprašovače
- Hydraulické (tlakové) trysky
- Pneumatické trysky
- Ultrazvukové trysky

Pro transport hmoty do atomizačního zařízení se nejčastěji používají peristaltické pumpy. Vzhledem k použití těchto čerpadel, je zde omezení dané viskozitou kapaliny. Při použití velmi viskózních látek by mohlo dojít k ucpání přírodních hadiček. ⁴

5.4.1.1 Rotační rozprašovače

Toto zařízení má tvar disku, který je umístěn horizontálně a do jeho středu je dodávána látka určená k atomizaci. V důsledku odstředivé síly je látka vymrštěna směrem k okraji disku a po jejím průchodu vzniká široký oblak kapiček. Pro lepší kontrolu dispergačních vlastností je většina disků vybavena drážkami. Tvar drážek závisí na požadovaných parametrech výsledných částic. ⁴

Výhodou rotačního rozprašovače je možnost sušit látky abrazivního charakteru. Lze snadno kontrolovat velikost částic. Další výhodou je jednoduchost zařízení a jeho vysoká účinnost. Je zde nízké riziko ucpání. ⁴

Mezi nevýhody patří vysoká cena a nezbytné použití širší komory. ⁴

5.4.1.2 Hydraulické trysky

Činnost hydraulických trysek (též nazývaných jako jedno-kapalinové trysky) je založena na principu proudění kapaliny pod tlakem skrz trubice se snižujícím se průměrem. Po opuštění trysky tato kapalina ztrácí část svého tlaku ve prospěch rychlosti částic a jejich atomizaci. Touto metodou můžeme získat částice různých velikostí. Hydraulické trysky poskytují pouze omezenou možnost kontroly vlastností

získaných částic a nejsou vhodné pro látky s vysokou viskozitou. Je zde také vysoká možnost ucpání trubice.⁴

Mezi výhody patří jednoduchá konstrukce a absence pohyblivých částí. Dále nízká spotřeba energie a nízká pořizovací cena.⁴

Nevýhodou je náchylnost ke korozi a snadné ucpání bez možnosti odstranění v průběhu procesu. Hydraulické trysky mají relativně nízkou účinnost a je nutno použít systém trysek.⁴

5.4.1.3 Pneumatické trysky

Pneumatické trysky (také známé jako více-tekutinové trysky) pracují na principu atomizace tekuté hmoty v proudu stlačeného nosného plynu. Tento proces je závislý na vlastnostech hmoty (povrchové napětí, hustota, viskozita) a nosného plynu (rychlost a hustota).⁴

Výhodou pneumatických trysek je rozsah možných úprav parametrů částic, výroba homogenní disperze a uspokojivá účinnost.⁴

Tento typ trysek má omezené použití pro vysoce viskózní tekutiny. Je potřeba velké množství stlačeného plynu, aby došlo k atomizaci. Fixní tlak nosného plynu je základním předpokladem pro dobrou opakovatelnost celého procesu.⁴

5.4.1.4 Ultrazvukové trysky

Používají se pro látky, které není možno atomizovat běžnými zařízeními (Nenewtonské kapaliny s vysokou viskozitou). V tomto typu trysek je použit vysokofrekvenční signál. Vzniklé vibrace jsou dále převedeny a zesíleny titanovým hrotem trysky. Jejich předností je schopnost samočištění.⁴

5.4.2 Sušení

5.4.2.1 Sušící komory

Okamžitě po rozprašení jsou kapičky látky vystaveny působení sušícího plynu. Jako sušící plyn se nejčastěji používá atmosférický vzduch. Vzduch je nasáván přímo z atmosféry, prochází přes systém filtrů a je předehříván. Vstupní teplota má významný vliv na celý proces sušení.⁴

- Souproudé sušárny – sušící plyn a surovina se v komoře pohybují stejným směrem ⁴
- Protiproudé sušárny – surovina je rozstříkována v opačném směru než sušící plyn ⁴
- Smíšené průtokové sušárny – surovina je atomizována v horní části sušící komory, v protiproudu vzhledem k toku sušícího plynu ⁴

5.4.3 Oddělení materiálu od sušícího plynu a sběr do kontejneru

Po usušení částice klesají ke spodní části komory. Částice se mohou shromažďovat na dně nebo opustit komoru spolu s vycházejícím vzduchem. V případě, že opouštějí komoru se vzduchem, dochází pak k separaci pomocí cyklónu nebo tkaninových filtrů. V konečné fázi jsou pak částice přeneseny do kontejnerů. ⁴

5.4.4 Parametry sušení

Operátor má přímý vliv na: ⁴

- Vstupní teplotu sušícího vzduchu
- Průtok sušícího vzduchu
- Rychlost dodávky proudu kapaliny
- Tlak (a množství) rozprašovacího vzduchu

Ostatní parametry, jako jsou: ⁴

- Výstupní teplota sušícího vzduchu
- Velikost kapiček
- Účinnost sušení (hmotnost produktu)
- Fyzikální vlastnosti suchého produktu (velikost částic, obsah vlhkosti, hygroskopičnost)

jsou závislé na vzájemných vztazích parametrů nastavených operátorem, vlhkosti vzduchu a na vlastnostech dané látky.

5.4.5 Význam některých parametrů pro proces sprejového sušení

5.4.5.1 Vstupní teplota

Vstupní teplota sušícího vzduchu je teplota sušícího média v okamžiku prvního kontaktu se sušeným materiálem. Tepelný náboj tohoto vzduchu určuje jeho schopnost sušit. Tato teplota ovlivňuje množství rozpouštědla, které by mělo být odstraněno za jednotku času. V praxi je to nejvyšší teplota, na kterou může být produkt zahříván.⁴

5.4.5.2 Výstupní teplota

Měření výstupní teploty probíhá před vstupem vzduchem unášeného produktu do separačního zařízení. Čím vyšší je výstupní teplota, tím nižší bude zbytkový obsah rozpouštědla.⁴

5.4.5.3 Průtok sušícího vzduchu

Čím nižší je průtok sušícího vzduchu, tím pomalejší je pohyb částic produktu skrz systém a tím delší je sušení. Doporučuje se nastavit průtok sušícího vzduchu na maximální dosažitelnou hodnotu, aby se maximalizovala účinnost cyklónu.

Současně se sušenou látkou jde skrz trysku i stlačený plyn, který zajišťuje její atomizaci. Větší množství plynu vede k lepšímu rozprášení hmoty a v důsledku toho ke vzniku produktu o menším rozměru částic.⁴

5.4.6 Rozpouštědla

Při sprejovém sušení se zpravidla upřednostňují vodná rozpouštědla z důvodu možné hořlavosti organických rozpouštědel. Matrice je zpravidla tvořená ve vodě rozpustným polymerem (např. arabská klovatina, želatina, modifikované a hydrolyzované škroby, algináty a další). Přednostně se využívají polymery, které nevytváří příliš husté a viskózní roztoky. Limitní použití je i u látek určených k zapracování do matrice. Používají se materiály s dostatečně vysokou teplotou varu a dobrou rozpustností ve vodě. Lze použít vodu, aceton, etanol, metanol atd.⁴

5.5 Výhody sprejového sušení⁴

- Malá zbytková vlhkost
- Nižší teplota sušení
- Rychlost a šetrnost
- Jemné částice
- Aseptický proces

5.6 *Hodnocení velikosti částic*

Zhodnocení velikost částic, jejich tvaru a povrchu je důležité pro další technologické zpracování. Ovlivňuje tokové vlastnosti, lisovatelnost, rozpustnost, kvalitu výsledného produktu a další aspekty.

5.6.1 Granulometrické metody

Mezi metody měření velikosti částic patří: ¹⁸

- Sítová analýza
- Mikroskopické metody
- Sedimentační techniky
- Coulterova metoda
- Laserová difrakce
- Dynamická laserová spektroskopie

5.6.1.1 *Sítová analýza*

Tato metoda vyžaduje dostatečné množství vzorku, obvykle více než 25 g. Hodnotí se prášky, kde je většina částic větších než 75 μm . Pokud by byly částice menší, mohlo by dojít k tomu, že jejich malá hmotnost nebude působit dostatečnou silou potřebnou k překonání povrchových sil koheze a adheze a způsobit tak vzájemné slepování a nalepení na síto. Částice, u kterých se předpokládá průchod přes síto by zůstaly zadrženy na sítu. Může se použít i pro menší velikosti částic, ale je potřeba validace metody. Velikostním parametrem prosévání je délka strany nejmenšího čtvercového otvoru síta, kterým částice projde. ^{18, 19}

Přístroj je tvořen jednotlivými síty vyrobenými z materiálů odolávajících korozi, které nesmí reagovat s prosívanou látkou (nerez ocel, mosaz, polyamid). Jejich pohyb zajišťuje mechanické nebo elektromagnetické třepání, svislá oscilace nebo vodorovný krouživý pohyb, třesení nebo kombinace třesení a krouživého pohybu. Síta jsou řazena na sebe podle velikosti ok se stoupajícím stupněm hrubosti. Zkoušený vzorek se umístí na horní síto. Číslo síta vyjadřuje velikost čtvercových otvorů v mikrometrech. Síta v sadě by měla mít plochu otvorů v řadě měnící se násobkem $\sqrt{2}$. Síta se volí tak, aby pokryla celé rozmezí velikosti částic ve vzorku.

Základní velikosti jsou v rozsahu 11,20 mm (číslo síta 11 200) – 45 µm (číslo síta 45).¹⁹

Zkouška sítové analýzy se ukončí, pokud se hmotnost na každém zkušebním síti nezmění o více než 5 % nebo o 0,1 g. Oddělené frakce prášku se zvaží.¹⁹

Stupeň jemnosti prášku lze vyjádřit vztažně k sítům vyhovujícím požadavkům na neanalytická síta. Pokud není možno stupeň jemnosti prášku označit odborným názvem, vyjadřuje se jako podíl prášku v procentech (m/m) procházející použitým sítem.¹⁹

Hrubý prášek – nejméně 95 % prochází sítem číslo 1400 a nejvýše 40 % prochází sítem číslo 355¹⁹

Středně jemný prášek – nejméně 95 % prochází sítem číslo 355 a nejvýše 40 % prochází sítem číslo 180¹⁹

Jemný prášek – nejméně 95 % prochází sítem číslo 180 a nejvýše 40 % prochází sítem číslo 125¹⁹

Velmi jemný prášek – nejméně 95 % prochází sítem číslo 125 a nejvýše 40 % prochází sítem číslo 90¹⁹

Sítování v proudu vzduchu

Sítování v proudu vzduchu rozšiřuje použití suchého sítování až do velikosti částic 25 µm. Proudem vzduchu jsou částice rozprášeny na analytickém síti. Částice menší než je velikost ok na síti, jsou buď odsány do vysavače nebo do cyklónového odlučovače (zachování kompletního vzorku).^{18,19}

Mokrý sítování

Látka je zde sítována ve formě suspenze. Používá se u materiálů, které mají sklon k agregaci (částice menší než 50 µm a částice elektricky nabitě). Pro zlepšení toku přes síta se využívá vibrací nebo ultrazvuku. Konec sítování je indikován opticky. Nevýhodou mokrého sítování je jeho časová náročnost.¹⁸

5.6.1.2 Mikroskopické metody

Optická mikroskopie

Optický mikroskop umožňuje rozeznat struktury, které jsou pouhým okem neviditelné, jelikož je naše oko již nedokáže rozlišit. Rozlišovací schopnost neboli schopnost rozeznat 2 blízko ležící body je u člověka 0,25 mm. Rozlišovací schopnost světelné mikroskopie je přibližně 0,25 μm . Toto omezení je dáno vlnovou povahou světla, které mikroskopem prochází (ani v případě použití kvalitnějších nebo větších čoček se rozlišovací schopnost nezlepší), ale také vlastnostmi objektivu. Je tedy 1000x větší než rozlišovací schopnost lidského oka. Maximální užitečné zvětšení, kterého lze ve světelné mikroskopii dosáhnout je až 2000 u speciálních mikroskopů.^{21, 22, 23, 24, 25}

Optický mikroskop je složen ze tří základních částí:^{21, 22, 23, 24, 25}

- Mechanické – podstavec, stojan, stolec
- Optické – objektiv a okulár
- Osvětlovacího zařízení – zdroj světla, kondenzor, clona

Mechanická část

Mechanickou část tvoří tělo mikroskopu a jeho funkcí je hlavně ochrana optické části. Skládá se ze stativu a stolku. Součástí stativu je makrometrický šroub pro hrubý posun a mikrometrický šroub pro posun jemný, sloužící k zaostřování. Noha stativu dodává mikroskopu potřebnou stabilitu. Rameno stativu nese tubus s revolverovou hlavicí, na které jsou našroubovány výměnné objektivy různých zvětšení. Stolec slouží k umístění preparátu, který je k němu přichycen dvěma svorkami nebo křížovým vodičem preparátu. Na stolku mohou být zvýrazněny souřadnice pro lepší práci s preparátem. Pod pracovním stolkem jsou umístěny objímky na kondenzor, filtry a irisovou clonu.^{21, 22, 23, 24, 25}

Optická část

Optická část mikroskopu se skládá z okuláru a objektivu. Mikroskop pracuje tak, že objektiv vytvoří zvětšený obraz pozorovaného předmětu, který se pak pozoruje okulárem. Tubus slouží k nastavení vzájemné polohy objektivu a okuláru. Okulár je zasunut v jeho horní části.^{21, 22, 23, 24, 25}

Okulár je základní optický prvek mikroskopu umožňující pozorování obrazu pouhým okem. Díváme se do něj očima při pozorování v mikroskopu. Okulár objektivem vytvořený obraz mění na zvětšený, převrácený a zdánlivý. Zvětšení okuláru a zvětšení objektivu určuje celkové zvětšení mikroskopu pro danou kombinaci okuláru a objektivu. Některé okuláry mohou být vybaveny ukazatelem.^{21, 22, 23, 24, 25}

Hlavice mikroskopu může být monokulární (s jedním okulárem), binokulární (se dvěma okuláry) nebo trinokulární (se dvěma okuláry a tubusem pro připojení digitální kamery nebo fotoaparátu). Většina laboratorních mikroskopů má binokulární hlavici, umožňující pohodlnější pozorování.^{21, 22, 23, 24, 25}

Objektiv je základním optickým prvkem mikroskopu. Existují 3 základní typy objektivů v závislosti na tom, jak velká část zorného pole je zaostřena:

- Achromatické – mají zaostřeno cca 50 % zorného pole
- Semiplanachromatické – mají zaostřeno cca 70 % zorného pole
- Planachromatické – mají zaostřeno přes 90 % zorného pole

Jednotlivé objektivy jsou uloženy v revolverové hlavici. Obvykle jsou 3, u laboratorních mikroskopů jich může být i 5.^{21, 22, 23, 24, 25}

Osvětlovací zařízení

Osvětlovací soustava má velký vliv na výsledný obraz vzorku. Ukazují vliv osvětlení na rozlišovací mez mikroskopu. Dále můžeme typem osvětlení měnit kontrast mezi vzorkem a jeho pozadím k snadnějšímu rozeznání struktury.

Mikroskop může být vybaven LED osvětlením (bílé zbarvené), halogenovým osvětlením (zabarvené dožluta) nebo k pozorování objektu využívají zrcátko.^{21, 22, 23, 24, 25}

Kondenzor je umístěn pod pracovním stolem. Je to čočka soustředující světelné paprsky do prostoru pozorovaného objektu. Mění kontrast obrazu (může být vybaven clonou a držákem pro vkládání filtrů)^{21, 22, 23, 24, 25}

Hodnocení velikosti částic

Při hodnocení je důležité mít dostatečný počet částic, aby se zajistil přijatelný stupeň nejistoty měřených parametrů. Velikost kulovitých částic je dána jejich

průměrem. Nepravidelné částice jsou definovány několika typy průměrů.²¹

Velikost částic můžeme zhodnotit na základě různých parametrů.

- **Střední průměr**

Aritmetický průměr všech průměrů částic (pro úhly v rozmezí 0° přes 179° s šířkou kroku 1°)²⁶



Obrázek 3 Střední průměr²⁶

- **Průměr ekvivalentní částice (ECD)**

Hodnota ECD je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice.²⁶



Obrázek 4 ECD²⁶

- **Feretův průměr maximální**

Používá se k charakterizaci disperzních částic nepravidelného tvaru. Udává vzdálenost mezi 2 krajními od sebe nejvíce vzdálenými body, v nichž se dvě paralelní vzdálenými body, v nichž se dvě paralelní tečny dotýkají obvodu průmětu částice.^{18, 26}



Obrázek 5 Feretův průměr max.²⁶

- **Feretův střední průměr**

Je to střední vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice.²⁶



Obrázek 6 Feretův střední průměr²⁶

- **Feretův průměr minimální**

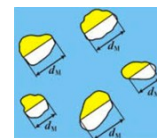
Nejmenší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice.²⁶



Obrázek 7 Feretův průměr min.²⁶

- **Martinův průměr**

Používá se k charakterizaci disperzních částic nepravidelného tvaru. Je roven délce čáry, která rozděluje částici na dvě části



s ekvivalentní projekční plochou. Směr, kterým je vedena dělicí čára, musí být stejný u všech proměřovaných částic.^{18, 26}

Obrázek 8 Martinův průměr²⁶

- **Plošně ekvivalentní průměr**

Je roven průměru kruhu o stejné ploše jako je projekční plocha.²⁶



Obrázek 9 Plošně ekvivalentní průměr²⁶

- **Povrchově ekvivalentní průměr**

Je roven průměru koule stejného povrchu jako vybraná nepravidelná částice.²⁶

- **Objemově ekvivalentní průměr**

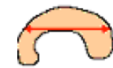
Je roven průměru koule stejného objemu jako vybraná nepravidelná částice.²⁶

- **Obvodově ekvivalentní průměr**

Je roven průměru kruhu se stejným průměrem jako vnější okraj projekční plochy.²⁶

- **Max X**

Maximální délka všech horizontálních vzdáleností obsažených v částici.²⁶



Obrázek 10 Max X²⁶

- **Max Y**

Maximální délka všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici.²⁶



Obrázek 11 Max Y²⁶

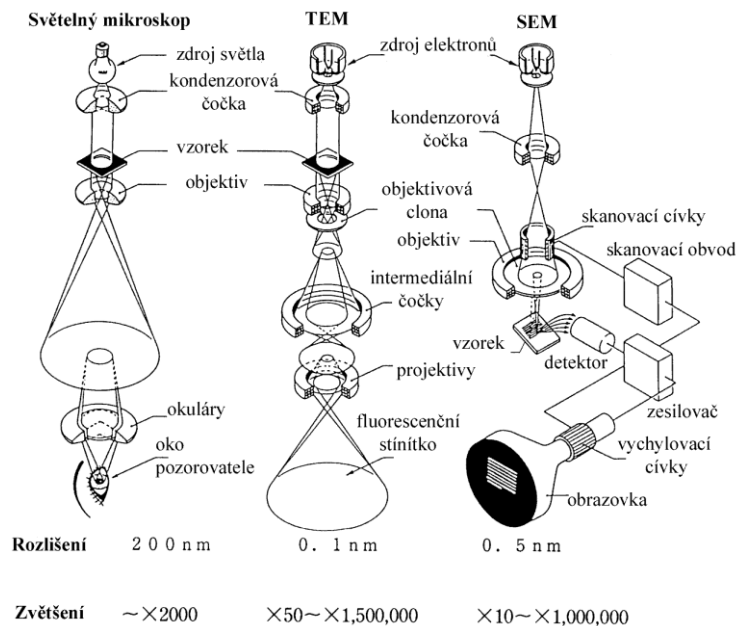
Elektronová mikroskopie

Elektronový mikroskop je elektronovou obdobou optického mikroskopu. Proud fotonů procházejících skrz soustavu čoček je zde nahrazen proudem elektronů procházejících elektromagnetickými čočkami. Vlnová délka elektronů je v porovnání s vlnovou délkou fotonů viditelného světla o mnoho řádů menší, proto má elektronový mikroskop mnohem vyšší rozlišovací schopnost a může tak dosáhnout zvětšení až 1 000 000×.^{27, 28}

Elektromagnetické čočky jsou cívky vytvářející vhodně tvarované magnetické pole. Pozorovaný předmět je umístěn ve vakuu.

Elektronové mikroskopy se dělí na dva druhy (Obr. č. 12):^{27, 28}

- Transmisní elektronový mikroskop (TEM)
- Rastrovací (skenovací) elektronový mikroskop (SEM)



Obrázek 12 Světelný mikroskop, transmisní elektronový mikroskop (TEM) a rastrovací (skenovací) elektronový mikroskop (SEM) ²⁹

Transmisní elektronový mikroskop (TEM)

Zdrojem proudu elektronů je kovová katoda, která vysílá elektrony urychlované elektrickým polem o určitém napětí. Zkoumaný vzorek je umístěn na kovové mřížce potažené uhlíkovou blankou. ^{27, 28}

Proud elektronů prochází nejprve elektronovou čočkou, kterou tvoří elektrické pole kondenzátoru nebo magnetické pole cívky. Tato čočka soustřeďuje elektrony na pozorovaný preparát. Dále pak prochází proud elektronů další elektronovou čočkou – objektivem a vytváří první elektronový obraz. Část tohoto obrazu se elektronovou čočkou – projektivem znovu zvětší a výsledný obrazec se promítá buď na stínítko pokryté vrstvou luminoforu, nebo se zachytí na fotografické desce či filmu. Vrstva preparátu musí být velmi tenká (1 μm), aby nedocházelo k pohlcování elektronů. ^{27, 28}

Skenovací elektronový mikroskop (SEM)

Na vzorek dopadá tenký svazek elektronů, postupně dopadá na všechna místa vzorku. Odražený paprsek se převádí na viditelný obraz. Je potřeba, aby povrch preparátu byl rovný a vodivý. Vodivosti vzorku se dosahuje pokovením. ^{27, 28}

Rozlišujeme čtyři skupiny elektronů opouštějící povrch vzorku: ^{27, 28}

- Zpětně odražené elektrony – poskytují informaci o reliéfu vzorku a o materiálovém složení

- Sekundární elektrony – poskytují informaci převážně topografickou
- Augerovy elektrony – jsou vyráženy z materiálu, zjištěním jejich energie lze provést prvkovou analýzu
- Primární elektrony – detekují se jako u transmisního elektronového mikroskopu

5.6.1.3 Sedimentační analýza

Je to soubor metod pro určení rozměrů disperzních částic a charakteru jejich rozdělení podle rozměrů, což je umožněno díky závislosti sedimentační rychlosti disperzních částic na jejich rozměrech. U hrubých disperzí provádíme sedimentační analýzu měřením sedimentační rychlosti v zemském gravitačním poli. U koloidních disperzí, kde sedimentace v gravitačním poli probíhá velmi pomalu, provádíme analýzu měřením sedimentační rychlosti a sedimentační rovnováhy v odstředivém poli.³⁰

Sedimentační rychlost v gravitačním poli: pro hrubé disperze je založena na Stokesově rovnici pro kulovité částice,

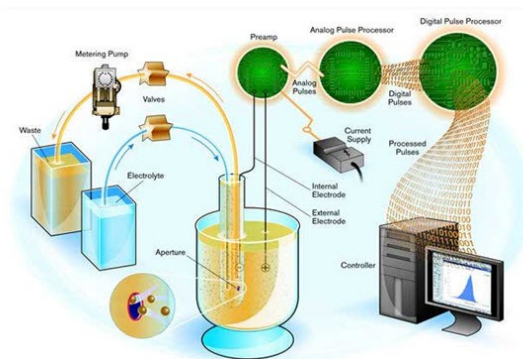
$$u_{\text{sed}} = \frac{h}{\tau} = \frac{2}{9} \cdot \frac{(\rho - \rho_o)}{\eta_o} \cdot g \cdot r^2 = k \cdot r^2$$

kde h je změna výšky sloupce [m] sedimentující disperze za dobu τ [s], k je konstanta, zahrnující rozdíl hustot sedimentující částice a disperzního prostředí ($\rho - \rho_o$) [kg/m³], viskozitu disperzního prostředí η_o [Pa/s] a tíhové zrychlení g [m/s²], a r je poloměr kulovité částice [m] nebo efektivní poloměr (tj. poloměr koule z daného materiálu, která by v prostředí stejné hustoty a viskozity sedimentovala stejnou rychlostí) v případě systémů s anizometrickými částicemi.³⁰

5.6.1.4 Coulterova metoda

Původně byla tato technologie vyvinuta k počítání krevních buněk. Principem této metody je zvýšení impedance, které je přímo úměrné velikosti částic procházejících otvorem. Částice jsou suspendovány v elektrolytech.³¹

Přístroj se skládá z nádoby s roztokem elektrolytu s nízkou koncentrací měřených částic, do kterého je ponořena trubka s otvorem. Elektrolyt je sem přiváděn ze zásobní nádoby, proudí otvorem dovnitř do trubky a následně je pumpou



Obrázek 13 Schéma Coulterova počítadla ³²

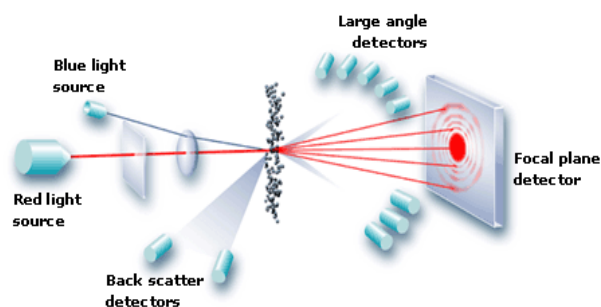
čerpán do odpadní nádoby. Přístroj má dvě elektrody, mezi nimiž protéká elektrický proud. Jedna je umístěna uvnitř trubky a druhá vně (Obr. č. 13). V momentě průchodu nevodivé částice otvorem, je objem elektrolytu nahrazen odpovídajícím objemem částice a vodivost krátkodobě klesá. Počet těchto impulzů odpovídá počtu částic a amplituda částice jejímu objemu. ³¹

5.6.1.5 Laserová difrakce

Je založena na teorii, která popisuje chování světla při odrazu a při pohlcování světla různými typy zrnitých materiálů. Platí pro kulovité částice od řádově nanometrů po milimetry a slouží k předpovědi dráhy světla, které proniká částicí nebo je od částice odraženo. ^{33, 34}

Měření obvykle probíhá ve vodném prostředí. Před vlastním měřením je nutné rozrušit shluky částic a převést je na původní částice. Částice vzorku v kyvetě jsou prozařovány laserovým paprskem a tím dochází k jeho rozptylu a získání difrakčního obrazce (Obr. č. 14). Tento obraz je následně převeden pomocí Fourierovy transformace do digitálního formátu, který je podkladem pro vytvoření distribuční a kumulativní křivky. Úhel difrakce světla je nepřímě úměrný jejich velikosti. ^{33, 34}

Detekční systém se skládá z řady senzorů, jejichž počet ovlivňuje přesnost měření. ¹⁸



Obrázek 14 Schéma laserové difrakce ¹⁸

5.6.1.6 Dynamická laserová spektroskopie

Principem metody je přímá úměra mezi Brownovým pohybem a velikostí částic (malé částice se pohybují rychle a velké pomalu).

Pokud je malá částice osvětlená laserem, tak bude rozptylovat světlo ve všech směrech a vytvářet difrakční obrazec. Termální pohyb molekul media působí změnu pozic částic a tím způsobuje změny difrakčního obrazce. Kvůli tomu dochází k fluktuaci intenzity sledovaného bodu difrakčního obrazce v čase. Se vzrůstem viskozity rozpouštědla klesá maximální měřitelná velikost. ^{18, 36}

5.7 DSC – Diferenční skenovací (kompenzační) kalorimetrie

DSC je metoda, při níž se zkoumají tepelné vlastnosti vzorku. Měří entalpii související s přechody a stanovuje teplotu, při níž k těmto procesům dochází. Využívá se k určení teplot tání, skelných přechodů, kapacity, degradace a různých druhů krystalizací, čímž umožňuje identifikaci látky a její charakterizaci (Obr. č. 15). Měření se obvykle provádí v inertní atmosféře. Rozsah teplot závisí na typu přístroje, obvykle se pohybuje od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+650\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^{37, 38}

Vzorek je ohříván nebo chlazen konstantní rychlostí spolu se vzorkem kontrolním (referenčním). Dochází k lineárnímu růstu (poklesu) teploty s časem (typicky $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$). Jsou zde dva vyhřívané termostaty. Jeden obsahuje kelímek se vzorkem, druhý obsahuje kelímek prázdný (referenční). Pokud se ve vzorku neodehrávají žádné změny, mají oba kelímky stejnou teplotu. Z důvodu fázových změn probíhajících ve vzorku se bude lišit tepelný tok do jednotlivých nádob. Vzorek

může teplo buď uvolňovat (exotermické změny – krystalizace, oxidace) nebo spotřebovat (endotermické změny – tání, redukce, sublimace atd.).^{37, 38}

Jsou tak narušeny rovnovážné podmínky mezi analyzovaným vzorkem a vzorkem kontrolním.³⁸

Signál je pak zapříčiněn momentální rozdílnou teplotou vzorku a reference. Měříme tedy rozdíly v tepelných tocích v jednotlivých nádobách.^{37, 38}

5.7.1 Tepelná kapacita

Tepelná kapacita vyjadřuje množství tepla, které je třeba na ohřátí tělesa o jednotkový teplotní rozdíl (v SI 1 kelvin). Udává se v $J \cdot K^{-1}$.³⁹

Tepelná kapacita je určena podílem dodaného (nebo odebraného) tepla a teplotní změny, $C = \frac{Q}{\Delta T}$ (2)

kde Q je teplo [J], které bylo tělesu dodáno (nebo odebráno) a ΔT [K] je rozdíl teplot mezi počátečním a konečným stavem.³⁹

5.7.2 Skelný přechod

Skelný přechod je dán změnou vnitřní struktury materiálu. Pod teplotou skelného přechodu, je materiál tvrdý a křehký. Po překročení této teploty se materiál stává pružným. V této přechodové oblasti se nachází skelný přechod. Dochází zde k prudké změně některých vlastností. Při měření využíváme zejména změnu tepelné kapacity.³⁹

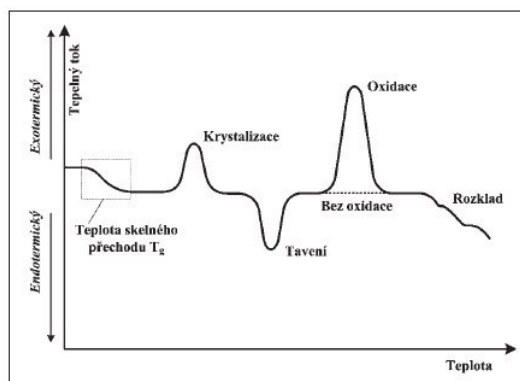
5.7.3 Krystalizace

Krystalizace je exotermický proces. Vychází ze zákona termodynamiky, konkrétně ze základní termodynamické podmínky fázového přechodu – soustava změni své uspořádání tehdy, je-li tato změna doprovázena poklesem volné energie v systému F , $F = U - T \cdot S$ (3)

kde U je vnitřní energie soustavy [J], T je termodynamická teplota [K] a S entropie soustavy [J/K]³⁹

5.7.4 Tání

Tání materiálu je endotermický proces, při němž dochází k absorpci tepla do vzorku a přeměně této energie na tání. ³⁹



Obrázek 15 Idealizovaná křivka DSC zobrazující základní typy změn vyskytujících se v polymerních materiálech ⁴⁰

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité přístroje

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

6.2 Použité suroviny

- Destilovaná voda
- Tekutý parafín – Míča a Hašta s.r.o., š: 133693
- Laktóza monohdrát – Alpavit, Lauben

6.3 Metody přípravy

6.3.1 Sprejové sušení

Nejprve jsem si připravila roztok laktózy. Navázila jsem si potřebné množství laktózy monohdrátu v závislosti na požadované koncentraci roztoku a doplnila destilovanou vodou do 2 litrů. V dalším kroku jsem zapnula sprejovou sušárnu a nastavila požadované parametry (viz. Tab. č. 2). Po nahřátí sušárny na zvolenou

teplotu se zapnula pumpa, vzorek se začal nasávat a tryskou byl rozptýlen do prostoru sušící komory, kde byl vysušen a následně shromážděn ve sběrné nádobě.

Tabulka 2 Parametry sprejového sušení

Parametry	Experimentální podmínky
Vstupní teplota	170–190 °C
Výstupní teplota	38–125 °C
Průměr trysky	0,7 mm
Průtok vzduchu	30 mm ~ 439,11 L/h
Výkon pumpy	10 %
Účinnost aspirátoru	100 %

6.3.2 Měření vlhkosti

Po sprejovém usušení částic jsem z každého vzorku navážila 5 g na misku sušících vah Kern MLB50-3 a sušila jsem vzorek při teplotě 105 °C do konstantní hmotnosti.

6.3.3 Mikroskopie

Po získání jednotlivých produktů jsem z každého z nich odebrala malé množství, které jsem přenesla do lékovky a doplnila tekutým parafínem. Lékovku jsem vložila do ultrazvuku, kde jsem nechala laktózu rozptýlit v tekutém parafínu. Vzorek jsem následně nanesla na podložní sklíčko, překryla krycím sklíčkem a vložila na posuvný stolek mikroskopu, kde jsem sledovala jednotlivé krystaly laktózy. Analýza obrazu z mikroskopu byla provedena prostřednictvím programu analySIS auto 5,1.

Z každého vzorku bylo vyhodnoceno 200 částic laktózy, kromě 25 % vzorku laktózy sušeného při 180 °C, kde bylo změřeno pouze 70 částic. Sušící proces pravděpodobně neprobíhal zcela přesně a dostatečně. Částice byly slepené a nebylo je možné vyhodnotit.

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, minimální
- Max Y
- Tvarový faktor
- Sféricita
- ECD (průměr ekvivalentní částice)

6.3.4 Diferenční skenovací kalorimetrie

Nejprve jsme si připravili hliníkové kelímky, víčka, kopistku, pinzetu a vzorek sprejově usušené laktózy. Dále jsme pro přípravu vzorku pro DSC potřebovali ruční lis a váhy, které jsme předem nakalibrovali. Zvážili jsme si prázdný hliníkový kelímek (i s víčkem) a poté jsme do něj vložili malé množství vzorku. Kelímek jsme překryli víčkem a umístili do ručního lisu, kde jsme ho napevno uzavřeli. Znovu jsme ho zvážili a poté vložili do komory přístroje pro DSC spolu s prázdným hliníkovým kelímek, který sloužil jako referenční vzorek. Komoru přístroje jsme uzavřeli kryty a spustili program pro měření.

Do programu DSC 200 jsme zadali údaje: měření s korekcí/bez korekce, hmotnost vzorku, hmotnost prázdného kelímku, hmotnost referenčního vzorku, teplotní program, název. Teplotní program obsahuje počáteční teplotu, cílovou teplotu pro chlazení nebo zahřívání, chladicí/zahřívací rychlost a teplotu konečného stavu.

Podle nastavení údajů v programu přístroj mění teplotní podmínky v komoře. Dochází tak ke změnám ve vzorku. Tyto změny jsou zaznamenávány do termogramu. Jednotlivé píky termogramu jsou charakterizovány plochou a teplotami. Skelný přechod se projevuje výškovým skokem křivky.

Po skončení měření byla data zhodnocena v programu Netzsch Proteus Thermal analysis

Tabulka 3 Parametry teplotního programu

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

7. DISKUZE A VÝSLEDKY

Zkoumané částice laktosy byly připraveny sušením roztoku laktosy ve sprejové sušárně Büchi Mini Spray Dryer B-290. Metodou sprejového sušení lze připravit částice s požadovanými vlastnostmi v závislosti na nastavených parametrech sušení. V této práci bylo cílem vyhodnotit závislost koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnostech sprejově sušené laktosy. Byly použity tři koncentrace roztoku laktosy (15 %, 20 %, 25 %) sušené při teplotách 170–190 °C.

Metoda sprejového sušení se využívá k získání částic požadovaných tokových vlastností a vzhledu, ovlivňuje rozpustnost částic a jejich absorpci.

Částice usušené laktosy byly zkoumány mikroskopicky za použití mikroskopu Olympus BX 51 a vyhodnoceny prostřednictvím PC s programem analySIS auto 5,1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH). Byly hodnoceny parametry týkající se velikosti a tvaru částic. Tepelné vlastnosti sprejově sušené laktosy byly vyhodnoceny metodou diferenční skenovací kalorimetrie programem DSC 200 F3 Netzsch Proteus.

7.1 Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

- Plocha – Plocha částice v jednotkách aktuální kalibrace obrazu. Plocha se vypočítá vynásobením počtu pixelů kalibračními faktory osy X a Y.
- Sféricita – Popisuje kulovitost nebo zaoblení částice
- Max Y – Maximální délka všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici
- Feret min – Feretův průměr minimální: nejmenší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice
- Feret max – Feretův průměr maximální: největší vzdálenost rovnoběžných tečen na protilehlých hranicích částice
- ECD – Průměr ekvivalentní částice. Hodnota ECD je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice
- Entalpie – Teplo tání odpovídající hodnotě Area na termogramu (J/g)
- x – průměr
- s – směrodatná odchylka

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

Z obrázků č. 16–36 a tabulek č. 4–24 je patrný vliv teploty sušení a rozdílné koncentrace roztoků na velikost a tvar částic.

Velikost částic byla hodnocena podle parametru Max Y (maximální délka všech vertikálních vzdáleností obsažených v částici). Částice byly podle tohoto parametru rozděleny do 7 velikostních kategorií podle distribucí částic. Jednotlivé velikostní třídy jsou hodnoceny v tabulkách č. 14–23 a obrázcích č. 27–36.

- Částice **menší než 2,5 μm** se vyskytovaly pouze u 20 % roztoku laktosy sušeného při 170 °C, kde čtvrtina částic spadala do této kategorie. U ostatních koncentrací a teplot sušení byl podíl těchto malých částic zanedbatelný nebo nulový.
- Také částice **větší než 20 μm** se u většiny připravených vzorků vyskytovaly sporadicky nebo vůbec. S výjimkou vzorku 20 % roztoku laktosy sušeného při 170 °C a 25 % roztoku laktosy sušené při 180 °C, kde byl počet těchto částic v porovnání s ostatními vzorky vyšší. Tento počet však může být dán tvarem částic. U těchto dvou vzorků během sušení nevznikaly kulovité částice, ale částice nepravidelného tvaru a v porovnání s ostatními měly také větší velikost nebo se tvořily shluky částic, které se během přípravy vzorku nepodařilo roztřepat.
- Částice v rozmezí **15-20 μm** se vyskytovaly ojediněle.
- Většina částic se vyskytovala v rozmezí **2,5-15 μm**. Z toho u 5 vzorků se nejvíce částic vyskytovalo v rozmezí **5-7,5 μm**. Rozdíly mezi jednotlivými koncentracemi a teplotami nejsou příliš výrazné. V porovnání s výchozí surovinou (D-laktosa monohydrát) však došlo ke změně v distribuci velikosti částic. Zmenšil se počet částic menších než 2,5 μm, a naopak se zvýšil počet částic ve vyšších velikostních třídách. Výjimkou je koncentrace 25 % a teplota sušení 190 °C a 20 % při teplotě 170 °C, kde je distribuce částic jiná. Zde pravděpodobně sušící proces neprobíhal zcela přesně a dostatečně a usušené částice se tak svými vlastnostmi liší.

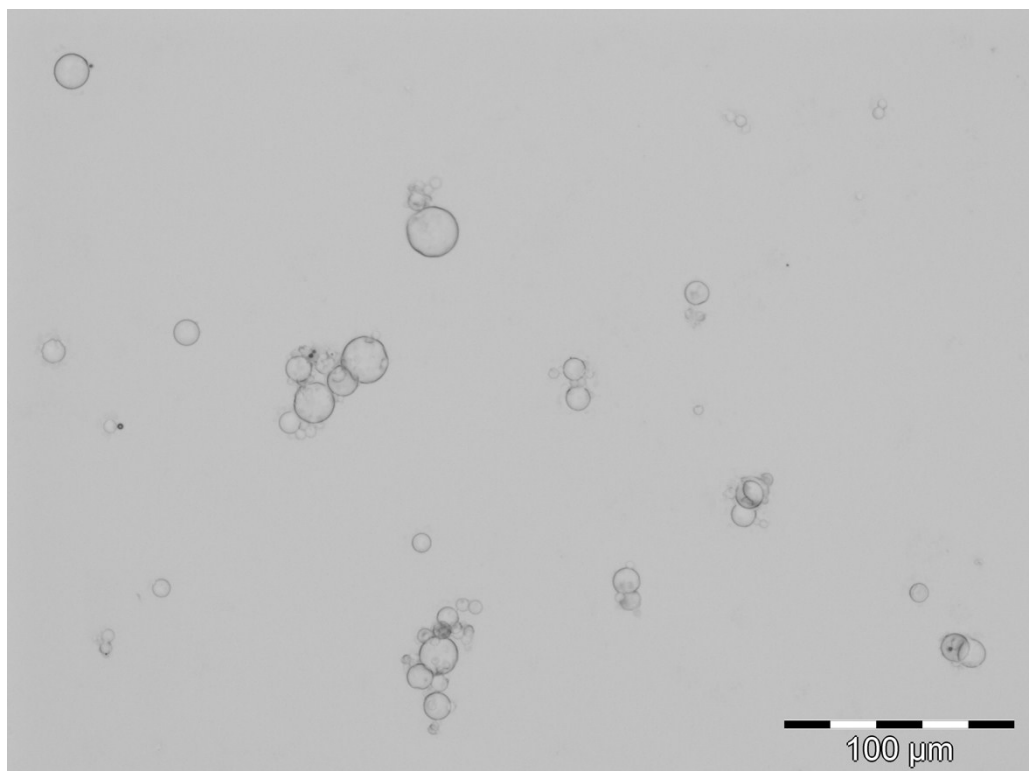
Částice můžeme hodnotit také z hlediska Feretova průměru. Z definice minimálního a maximálního Feretova průměru lze odvodit, že částice mající sféřicitu

rovnu 1, se nebudou v získaných hodnotách minimálního a maximálního průměru téměř lišit. Větší rozdíly v těchto průměrech byly pouze u vzorku 20 % roztoku laktosy sušení při 170 °C a 25 % roztoku sušeného při 180 °C, kde částice nebyly pravidelné a hodnoty jsou podobné jako u výchozího neusušeného materiálu. S rostoucí velikostí částic se tyto průměry zvyšují. Sféricita a tvarový faktor vyjadřují míru zaoblenosti částic. Pohybují se v hodnotách mezi 0–1, přičemž 1 odpovídá kulaté částici.^{41, 42} Tvarový faktor určuje spíše míru nerovnosti povrchu částice. Všechny vzorky, kromě dvou výše zmíněných obsahovaly kulaté a hladké částice laktosy a jejich hodnoty sféricity i tvarového faktoru byly rovny 1.

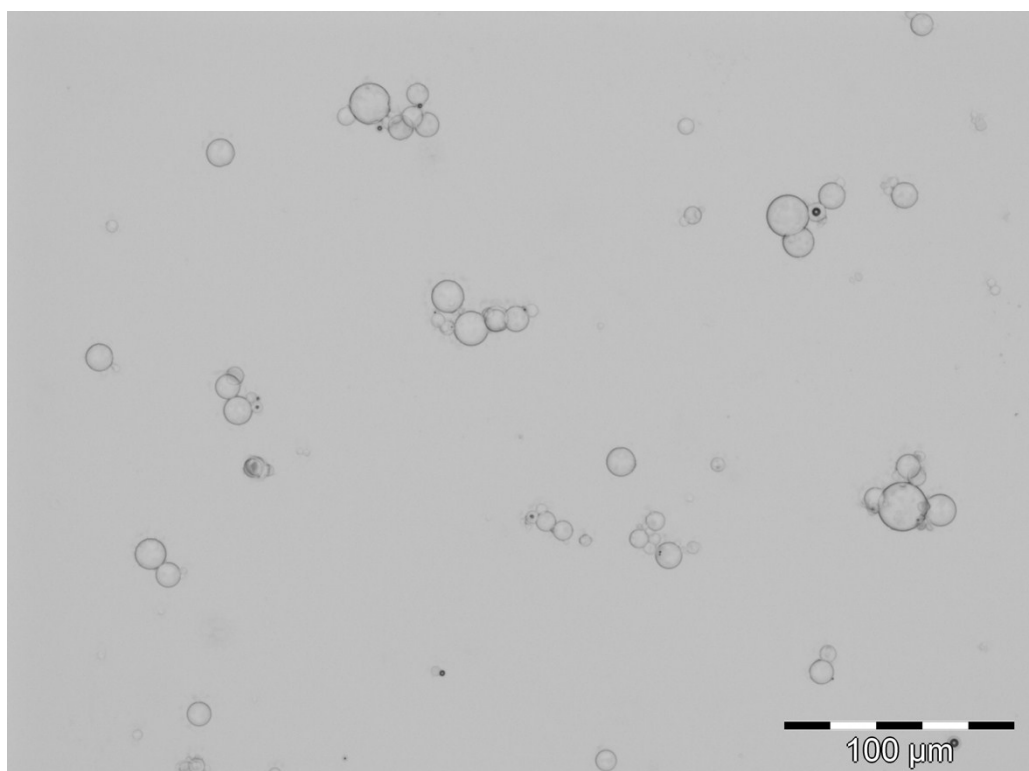
Částice lze také hodnotit podle jejich plochy, která s velikostí částic roste. Pokud budeme vycházet z částic v rozmezí 5–7,5 μm (zde se zjistil největší počet částic), tak se plocha pohybovala od 29 do 32 μm², pouze u 25 % roztoku sušeného při 180 °C byla 34,07 μm². U koncentrace 15 % se plocha s rostoucí teplotou sušení zvyšuje a pravděpodobně je tomu tak i u dalších koncentrací. Zde je ale průměrná hodnota ovlivněna velikostí nepravidelných částic (20 % 170 °C a 25 % 180 °C).

Hodnota ECD je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice. Částice v rozmezí 5–7,5 μm se pohybovaly kolem hodnoty 6–6,3 μm. Pouze 15 % roztok sušený při 190 °C a 25 % roztok sušený při 180 °C měl hodnotu ECD 6,5 μm. V celkovém porovnání dochází u koncentrace 15 % ke zvyšování hodnot s rostoucí vstupní teplotou, u koncentrace 20 % je patrný mírný pokles hodnot a u 25 % se hodnoty také zvyšují. Vliv nepravidelných částic v celkovém průměru se zde také projevil.

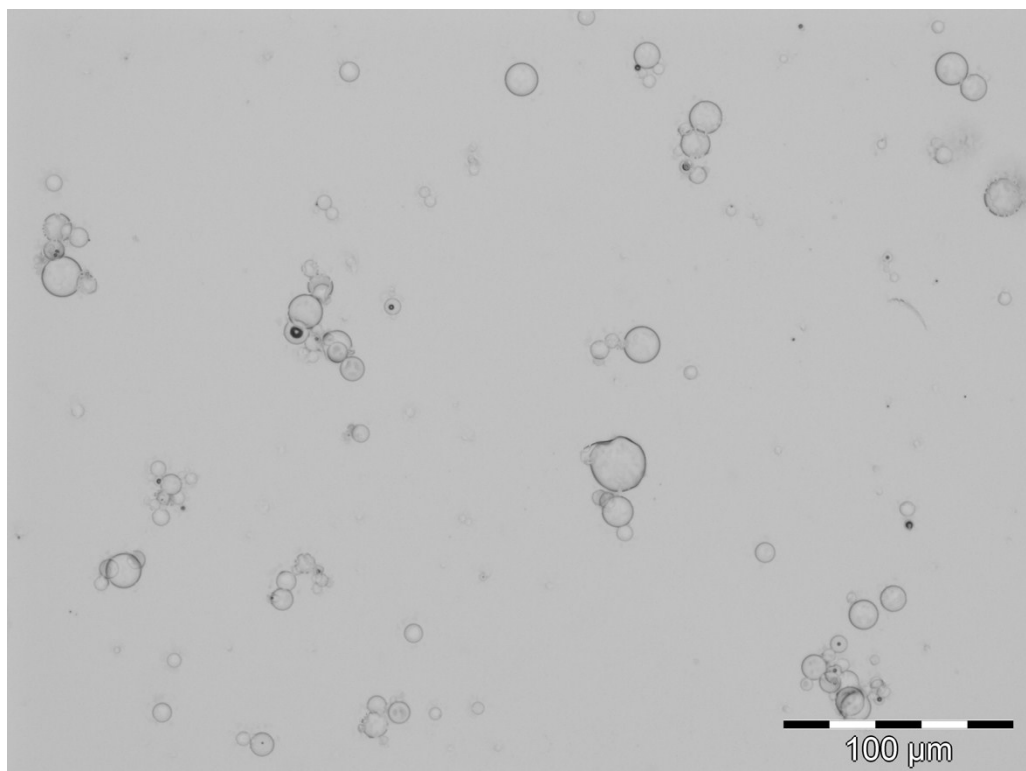
Distribuce částic u vzorku **monohydrátu D-laktosy**, který nebyl sprejově sušen, vykazovala největší počet částic v rozmezí 2,5–5 μm. Je zde také vyšší podíl částic <2,5 μm. Jejich počet odpovídá téměř ¾ celkového počtu částic. Částice mají nepravidelnou velikost a tvar. Jejich sféricita a tvarový faktor mají průměr 0,37 a 0,74. Pokud srovnáme hodnocené parametry v rozmezí velikosti <2,5–5 μm s parametry vzorků sušených sprejově, pak největší podobnost je u 20 % roztoku laktosy sušeného při 170 °C.



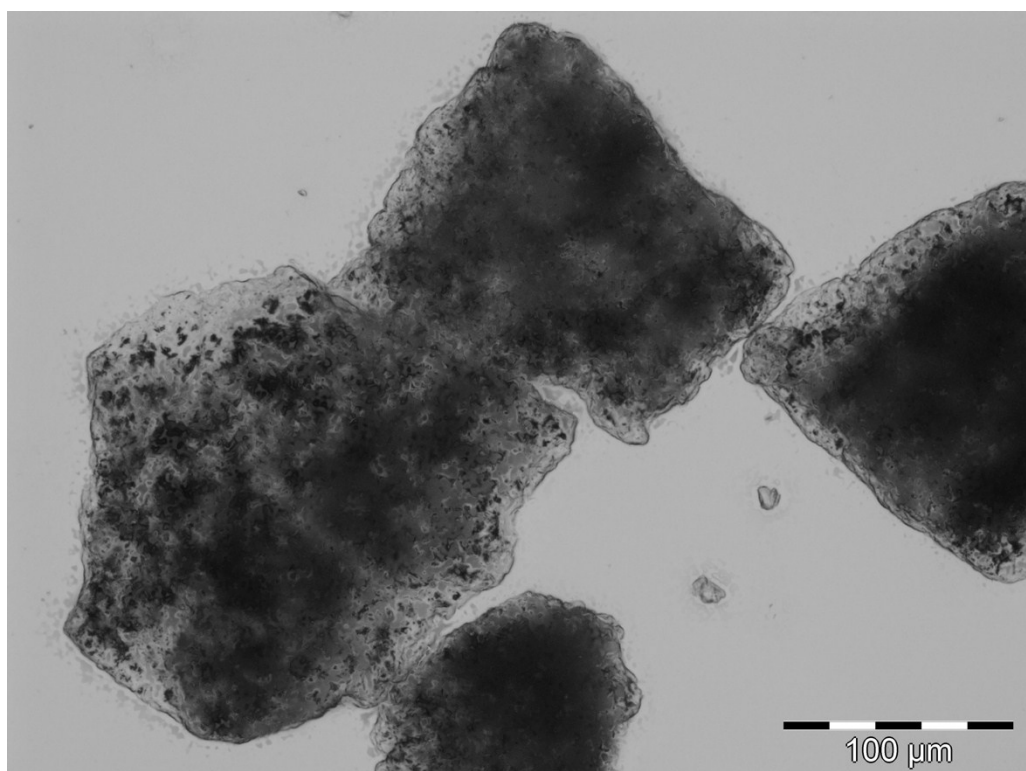
Obrázek 16 Mikročástice laktózy při koncentraci 15 % a vstupní teplotě 170 °C



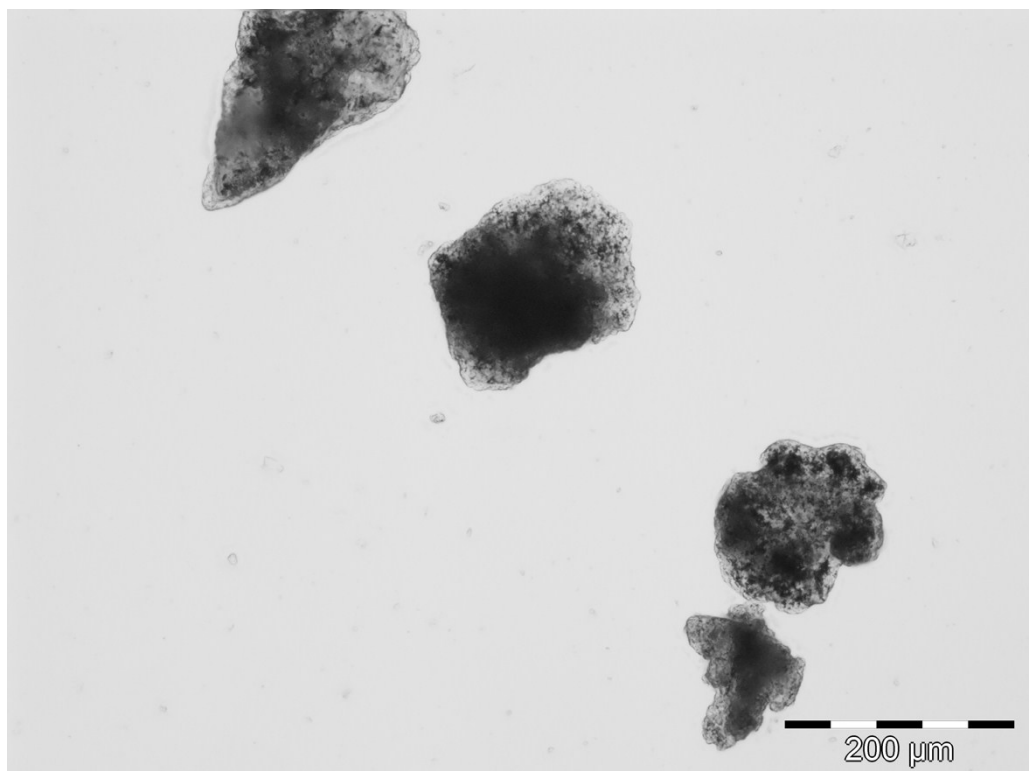
Obrázek 17 Mikročástice laktózy při koncentraci 15 % a vstupní teplotě 180 °C



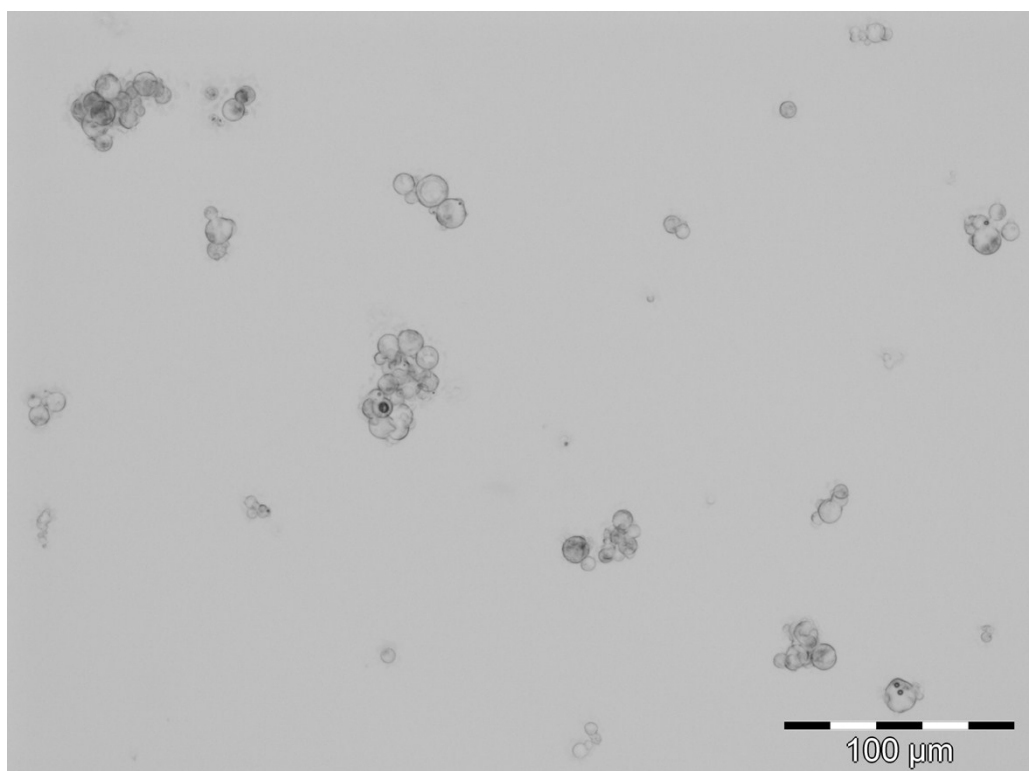
Obrázek 18 Mikročástice laktózy při koncentraci 15 % a vstupní teplotě 190 °C



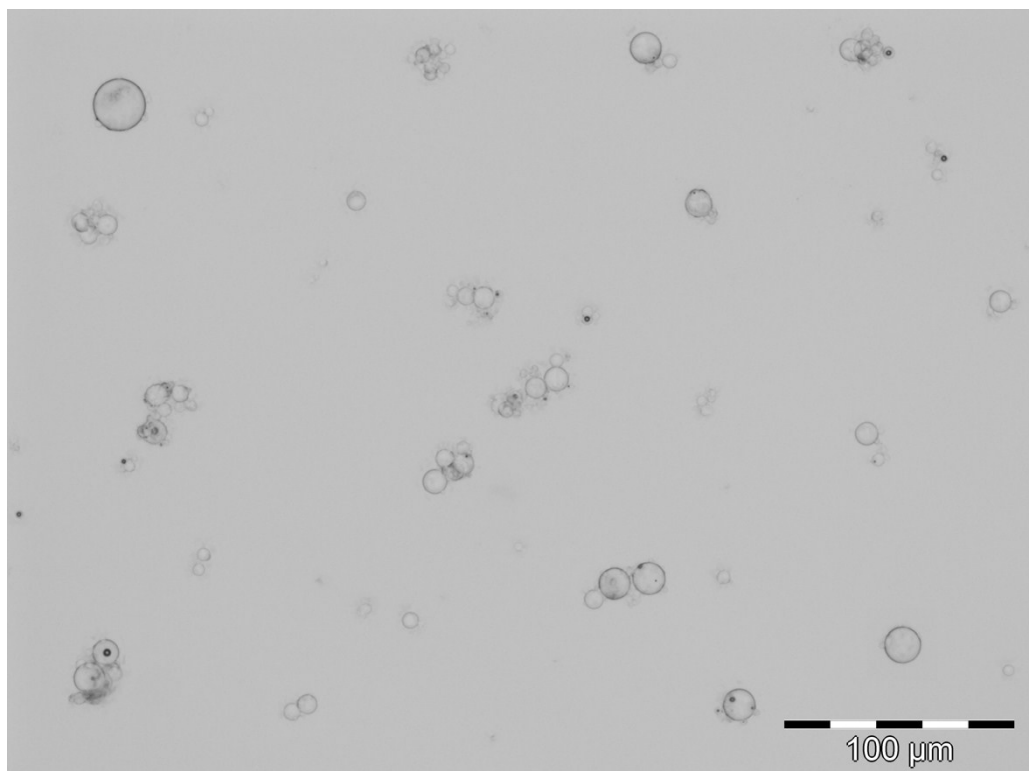
Obrázek 19 Mikročástice laktózy při koncentraci 20 % a vstupní teplotě 170 °C



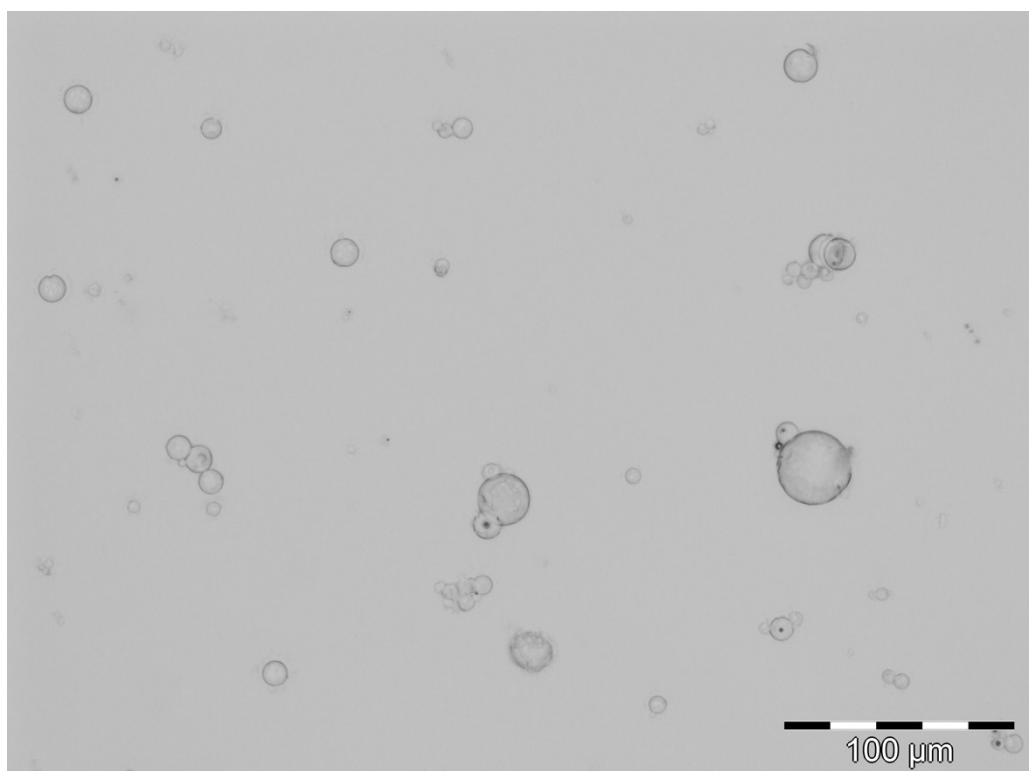
Obrázek 20 Mikročástice laktózy při koncentraci 20 % a vstupní teplotě 170 °C



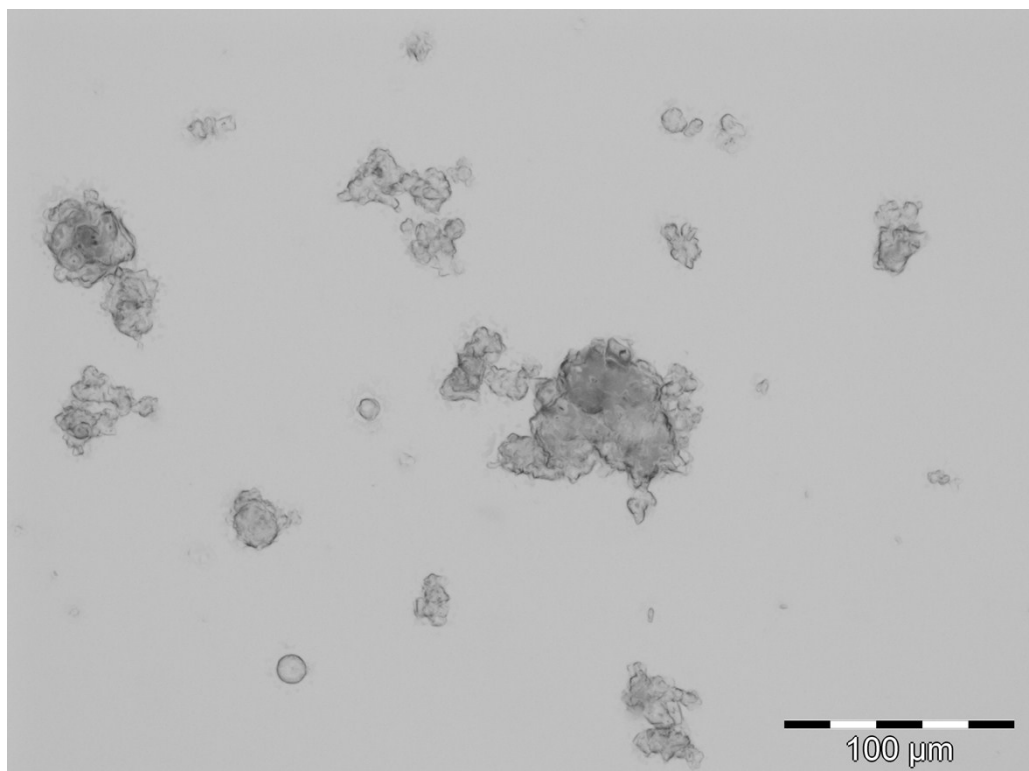
Obrázek 21 Mikročástice laktózy při koncentraci 20 % a vstupní teplotě 180 °C



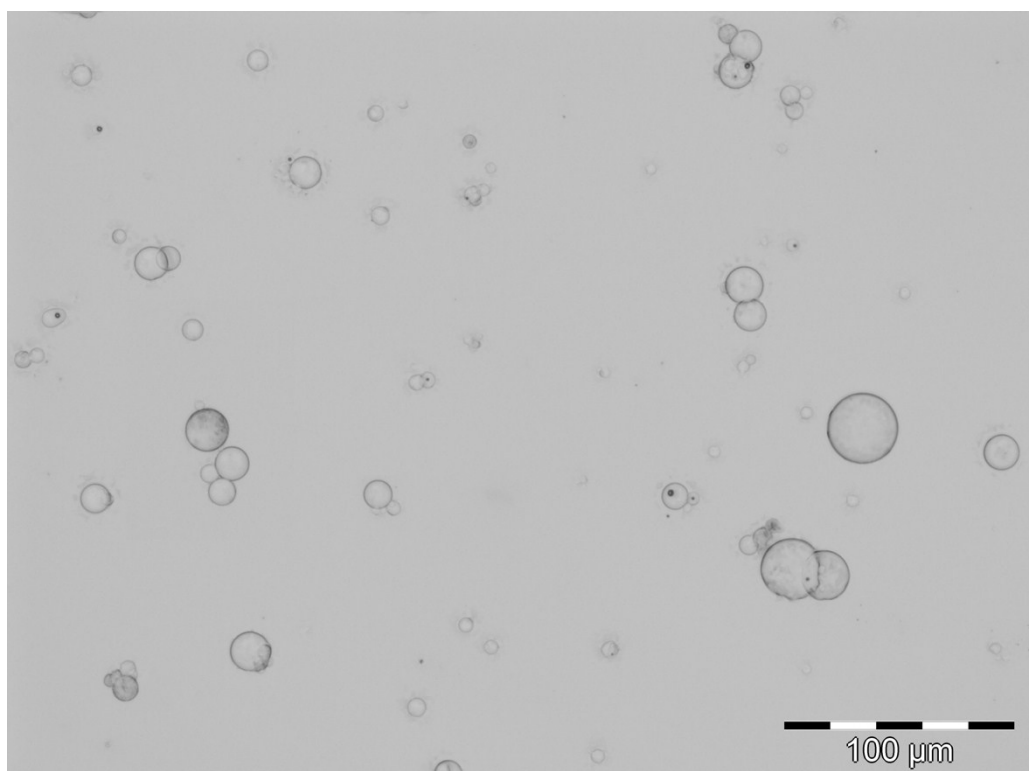
Obrázek 22 Mikročástice laktózy při koncentraci 20 % a vstupní teplotě 190 °C



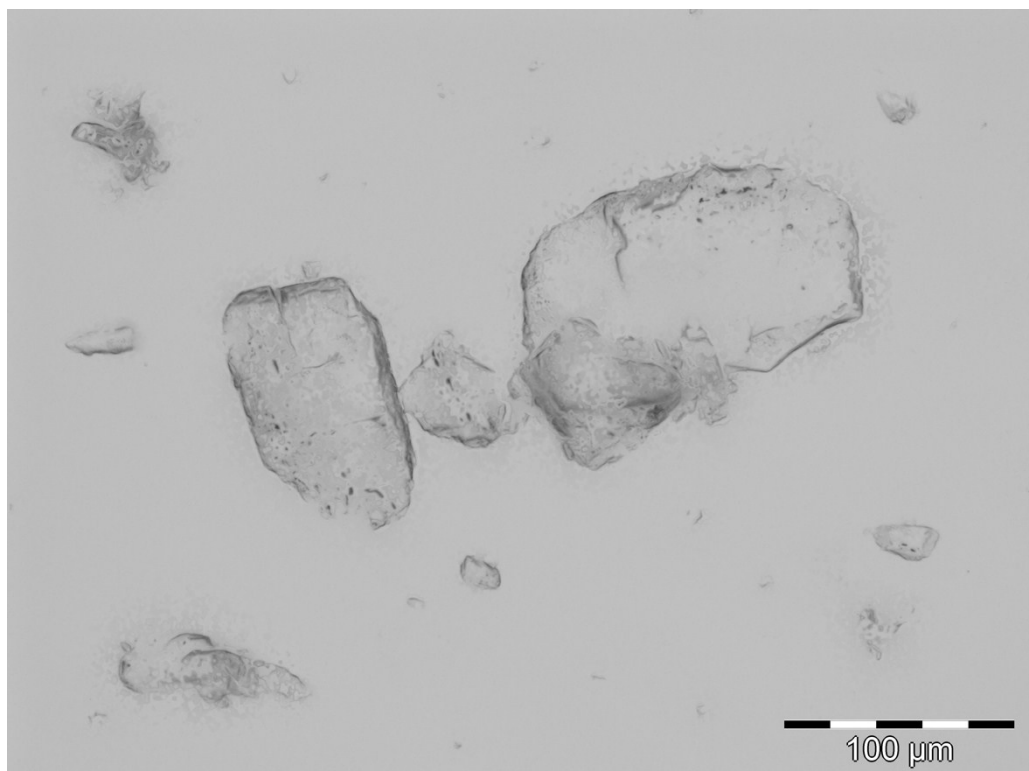
Obrázek 23 Mikročástice laktózy při koncentraci 25 % a vstupní teplotě 170 °C



Obrázek 24 Mikročástice laktózy při koncentraci 25 % a vstupní teplotě 180 °C



Obrázek 25 Mikročástice laktózy při koncentraci 25 % a vstupní teplotě 190 °C



Obrázek 26 Mikročástice monohydrátu D-laktosy

Tabulka 4 Geometrická charakteristika částic 15 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	4,18	0,36	1	0	1	0	2,41	0,09	2,41	0,10	2,41	0,10	2,52	0,11
2,5 – 5	11,35	3,35	1	0	1	0	3,86	0,56	3,87	0,56	3,86	0,56	3,96	0,57
5 – 7,5	30,31	6,34	1	0	1	0	6,27	0,66	6,29	0,65	6,28	0,66	6,37	0,66
7,5 – 10	56,06	8,71	1	0	1	0	8,52	0,66	8,53	0,65	8,53	0,66	8,63	0,66
10 – 15	102,31	24,47	1	0	1	0	11,44	1,31	11,45	1,30	11,44	1,31	11,55	1,31
15 – 20	252,38	0	1	0	1		18,02	0	18,03	0	18,02	0	18,14	0
>20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabulka 5 Geometrická charakteristika částic 15 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	4,43	0	1	0	1	0	2,48	0	2,48	0	2,48	0	2,60	0
2,5 – 5	13,66	3,95	1	0	1	0	4,22	0,64	4,23	0,64	4,22	0,64	4,32	0,64
5 – 7,5	29,25	4,99	1	0	1	0	6,17	0,53	6,19	0,52	6,19	0,53	6,28	0,53
7,5 – 10	52,56	7,89	1	0	1	0	8,26	0,60	8,27	0,60	8,26	0,60	8,37	0,60
10 – 15	107,69	26,95	1	0	1	0	11,72	1,43	11,73	1,43	11,73	1,43	11,83	1,43
15 – 20	224,24	35,61	1	0	1	0	16,94	1,31	16,95	1,31	16,95	1,32	17,06	1,32
>20	366,36	0	1	0	1	0	21,69	0	21,71	0	21,69	0	21,81	0

Tabulka 6 Geometrická charakteristika částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5 – 5	14,00	3,65	1	0	1	0	4,28	0,58	4,29	0,58	4,29	0,59	4,29	0,59
5 – 7,5	32,58	6,56	1	0	1	0	6,50	0,68	6,51	0,67	6,51	0,68	6,60	0,68
7,5 – 10	56,33	7,82	1	0	1	0	8,55	0,59	8,56	0,59	8,55	0,59	8,66	0,59
10 – 15	111,33	27,25	1	0	1	0	11,91	1,44	11,93	1,44	11,92	1,44	12,03	1,45
15 – 20	230,24	47,97	1	0	1	0	17,13	1,74	17,14	1,74	17,14	1,74	17,25	1,74
>20	341,46	20,31	1	0	1	0	20,94	0,62	20,95	0,62	20,94	0,61	21,06	0,62

Tabulka 7 Geometrická charakteristika částic 20 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	3,80	2,29	0,38	0,19	0,78	0,12	2,09	0,68	1,82	0,53	1,68	0,54	2,98	1,12
2,5 – 5	10,98	4,96	0,47	0,22	0,80	0,10	3,65	0,82	3,57	0,72	3,03	0,70	4,86	1,39
5 – 7,5	28,99	13,04	0,37	0,15	0,72	0,12	5,95	1,23	6,28	0,71	4,93	1,04	8,49	2,81
7,5 – 10	41,88	12,88	0,42	0,20	0,72	0,07	7,22	1,12	8,57	0,64	6,13	1,56	9,85	1,41
10 – 15	89,63	24,51	0,43	0,25	0,62	0,12	10,58	1,49	11,72	1,18	9,36	2,58	15,14	2,96
15 – 20	196,51	0	0,27	0	0,66	0	15,82	0	16,20	0	12,10	0	21,42	0
>20	10500,98	6720,37	0,48	0,19	0,63	0,08	108,96	38,69	111,23	43,71	96,03	36,82	143,47	51,51

Tabulka 8 Geometrická charakteristika částic 20 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	4,43	0	1	0	1	0	2,48	0	2,48	0	2,48	0	2,60	0
2,5 – 5	13,42	3,81	1	0	1	0	4,19	0,61	4,20	0,61	4,19	0,61	4,29	0,61
5 – 7,5	29,94	7,16	1	0	1	0	6,23	0,72	6,24	0,73	6,23	0,73	6,34	0,73
7,5 – 10	60,93	8,52	1	0	1	0	8,89	0,62	8,89	0,62	8,89	0,62	9,00	0,62
10 – 15	113,80	27,56	1	0	1	0	12,05	1,42	12,06	1,42	12,06	1,42	12,16	1,42
15 – 20	220,45	38,44	1	0	1	0	16,79	1,44	16,80	1,44	16,80	1,44	16,91	1,44
>20	316,86	0	1	0	1	0	20,18	0	20,19	0	20,19	0	20,31	0

Tabulka 9 Geometrická charakteristika částic 20 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5 – 5	14,04	3,54	1	0	1	0	4,29	0,55	4,30	0,55	4,29	0,56	4,39	0,56
5 – 7,5	30,77	7,18	1	0	1	0	6,32	0,72	6,32	0,73	6,32	0,73	6,43	0,73
7,5 – 10	56,95	7,96	1	0	1	0	8,59	0,58	8,60	0,58	8,60	0,58	8,71	0,58
10 – 15	118,14	26,17	1	0	1	0	12,29	1,34	12,30	1,34	12,30	1,34	12,40	1,34
15 – 20	223,19	37,26	1	0	1	0	16,90	1,41	16,91	1,41	16,91	1,41	17,01	1,42
>20	366,36	0	1	0	1	0	21,69	0	21,71	0	21,69	0	21,81	0

Tabulka 10 Geometrická charakteristika částic 25 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5 – 5	13,54	4,27	1	0	1	0	4,19	0,70	4,20	0,70	4,20	0,70	4,29	0,70
5 – 7,5	29,60	7,05	1	0	1	0	6,20	0,73	6,20	0,73	6,20	0,73	6,31	0,73
7,5 – 10	57,73	8,15	1	0	1	0	8,65	0,60	8,66	0,60	8,66	0,60	8,77	0,60
10 – 15	108,85	26,63	1	0	1	0	11,79	1,38	11,80	1,38	11,80	1,38	11,90	1,38
15 – 20	219,80	37,24	1	0	1	0	16,77	1,36	16,78	1,36	16,78	1,37	16,89	1,36
>20	340,29	20,29	1	0	1	0	20,90	0,62	20,91	0,62	20,91	0,61	21,03	0,62

Tabulka 11 Geometrická charakteristika částic 25 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	12,56	0	0,16	0	0,69	0	4,00	0	2,48	0	2,54	0	6,33	0
2,5 – 5	12,02	4,65	0,80	0,24	0,94	0,07	3,89	0,78	4,06	0,67	3,72	0,78	4,32	0,91
5 – 7,5	34,07	9,32	0,77	0,27	0,86	0,18	6,58	0,83	6,34	0,67	6,33	6,33	7,71	1,93
7,5 – 10	63,78	23,85	0,65	0,25	0,76	0,16	8,90	1,56	8,72	0,79	8,32	1,33	11,03	3,21
10 – 15	129,82	27,79	0,55	0,27	0,67	0,16	12,79	1,40	12,20	1,51	11,57	1,61	16,65	3,42
15 – 20	216,39	30,19	0,62	0,21	0,60	0,18	16,57	1,17	17,29	1,51	15,78	1,21	21,82	3,93
>20	563,92	232,74	0,43	0,20	0,40	0,10	26,28	5,23	28,98	7,90	24,36	5,27	38,14	9,13

Tabulka 12 Geometrická charakteristika částic 25 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

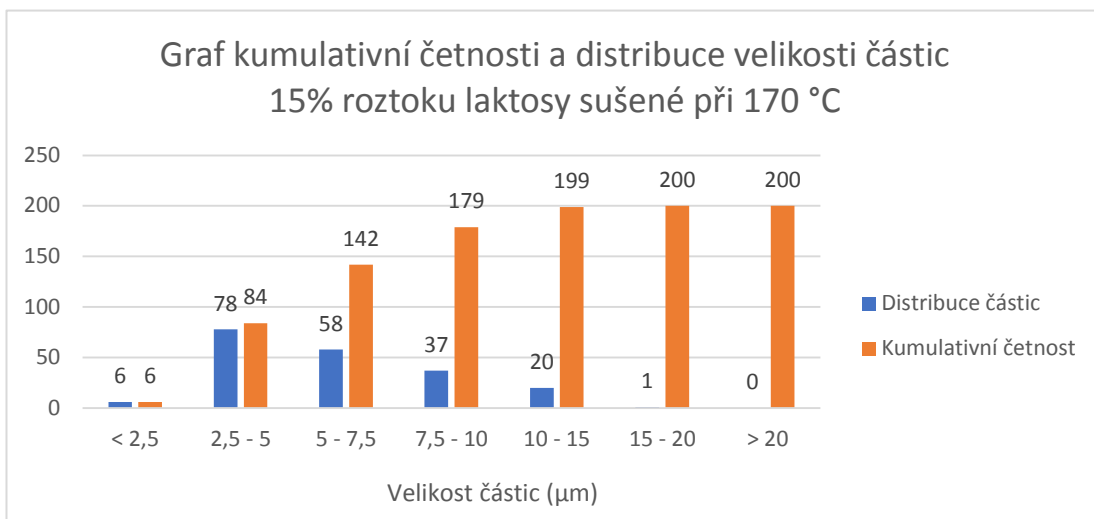
Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5 – 5	13,32	3,96	1	0	1	0	4,16	0,64	4,18	0,64	4,17	0,64	4,27	0,65
5 – 7,5	28,98	6,19	1	0	1	0	6,13	0,65	6,15	0,64	6,14	0,64	6,23	0,65
7,5 – 10	54,89	9,05	1	0	1	0	8,43	0,69	8,44	0,68	8,43	0,69	8,54	0,69
10 – 15	115,40	30,17	1	0	1	0	12,12	1,58	12,13	1,57	12,12	1,58	12,23	1,58
15 – 20	220,84	30,90	1	0	1	0	16,83	1,14	16,84	1,14	16,84	1,14	16,94	1,14
>20	397,50	88,22	1	0	1	0	22,47	2,34	22,48	2,34	22,48	2,34	22,59	2,34

Tabulka 13 Geometrická charakteristika částic monohydrátu D-laktosy

Velikostní třída (μm)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		ECD (μm)		Max Y (μm)		Feret min (μm)		Feret max (μm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<2,5	5,12	2,36	0,25	0,14	0,72	0,13	2,48	0,60	1,92	0,36	1,80	0,41	3,93	1,31
2,5 – 5	13,39	7,47	0,40	0,21	0,78	0,11	4,00	1,02	3,60	0,74	3,18	0,72	5,62	2,10
5 – 7,5	28,90	14,54	0,38	0,18	0,73	0,10	5,93	1,27	6,10	0,76	4,79	0,96	8,27	2,37
7,5 – 10	67,01	22,48	0,42	0,17	0,72	0,10	9,10	1,58	8,63	0,63	7,64	1,28	12,82	3,74
10 – 15	121,42	34,27	0,53	0,15	0,75	0,06	12,31	1,77	12,41	0,94	10,62	1,73	15,80	2,77
15 – 20	309,63	77,56	0,39	0,04	0,69	0,10	19,71	2,43	17,60	1,30	16,50	2,03	26,49	4,98
>20	5294,86	10276,99	0,55	0,20	0,68	0,09	56,00	$\frac{60,0}{5}$	55,22	51,34	48,72	51,06	70,08	71,64

Tabulka 14 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

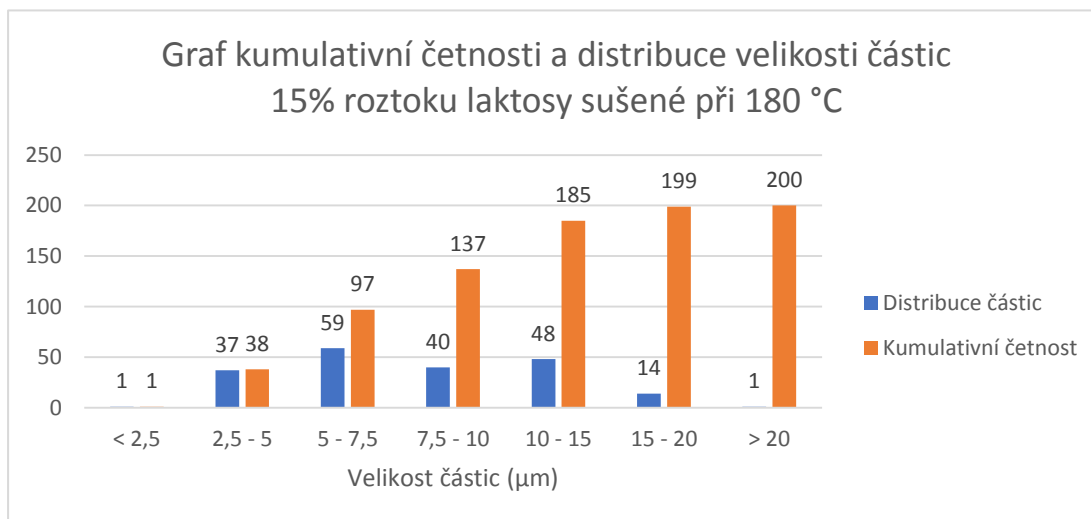
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	6	78	58	37	20	1	0
Kumulativní četnost	6	84	142	179	199	200	200



Obrázek 27 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

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

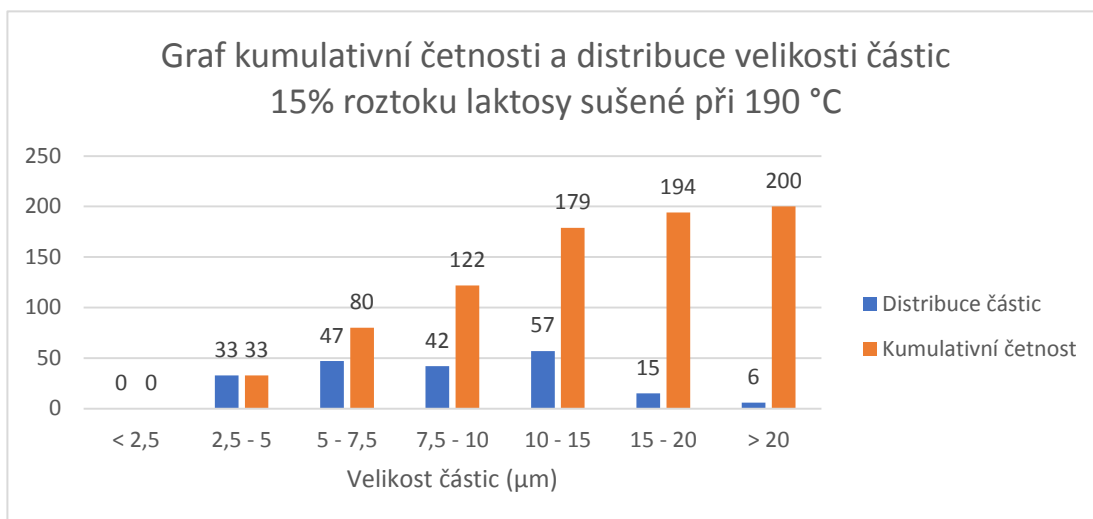
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	1	37	59	40	48	14	1
Kumulativní četnost	1	38	97	137	185	199	200



Obrázek 28 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tabulka 16 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

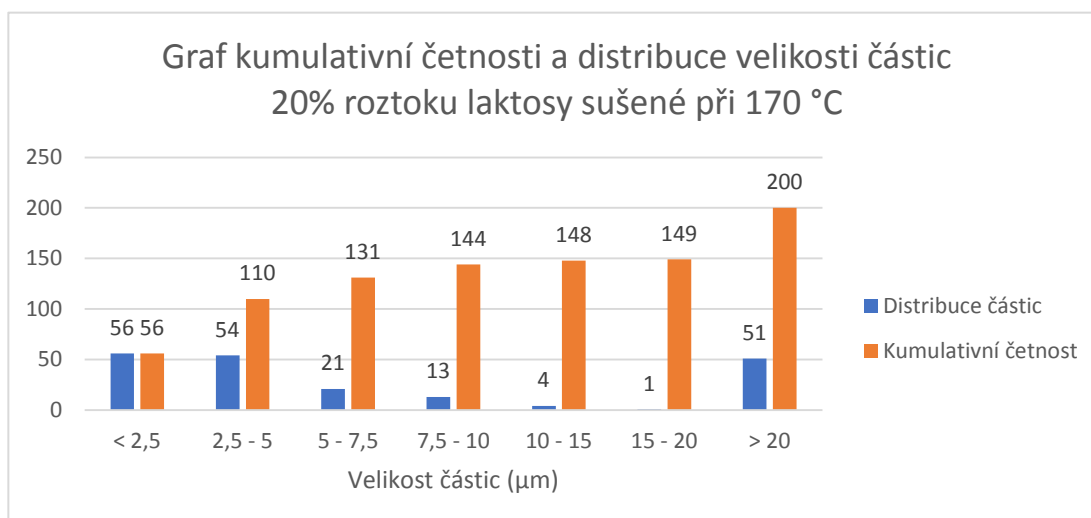
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	0	33	47	42	57	15	6
Kumulativní četnost	0	33	80	122	179	194	200



Obrázek 29 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 15 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Tabulka 17 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

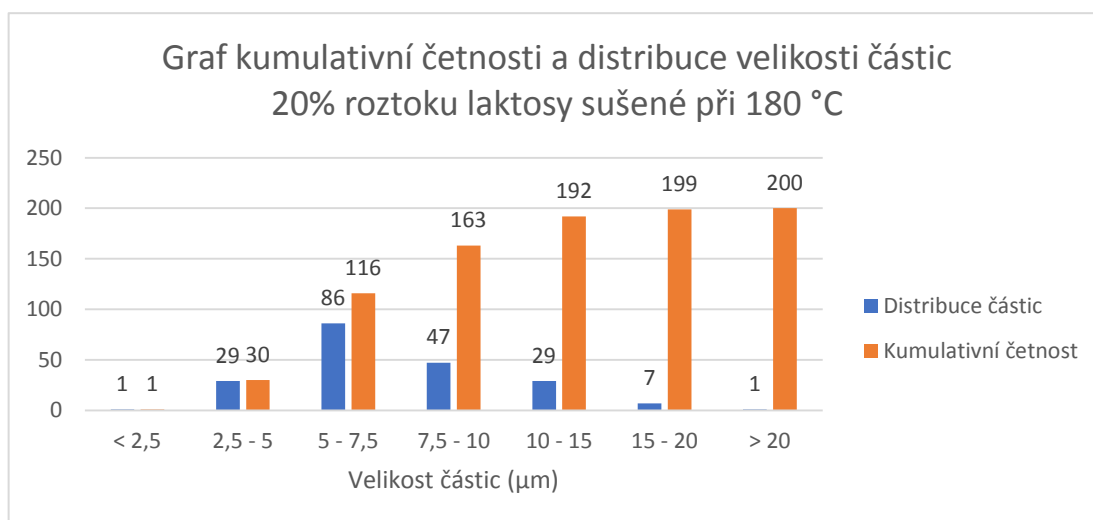
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	56	54	21	13	4	1	51
Kumulativní četnost	56	110	131	144	148	149	200



Obrázek 30 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Tabulka 18 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

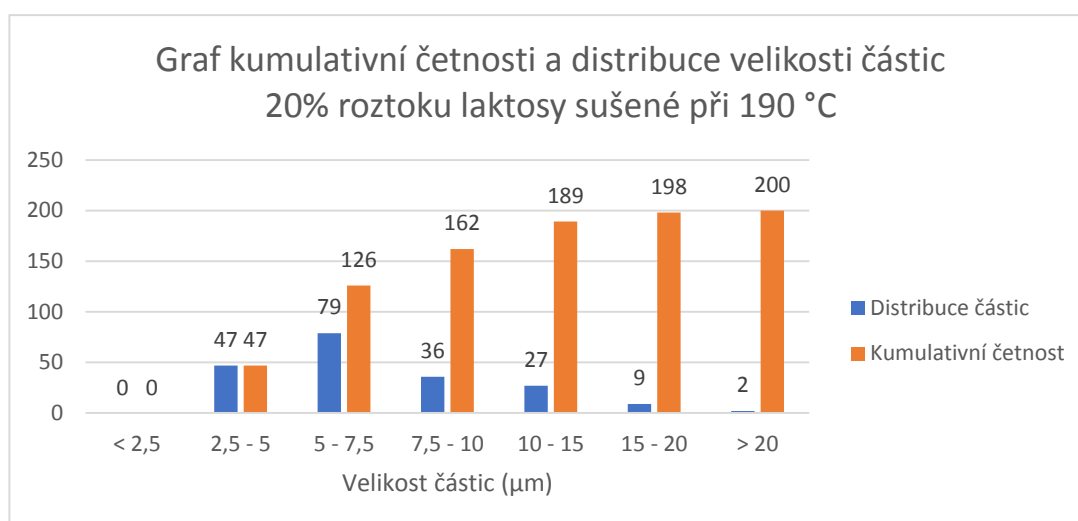
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	1	29	86	47	29	7	1
Kumulativní četnost	1	30	116	163	192	199	200



Obrázek 31 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tabulka 19 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

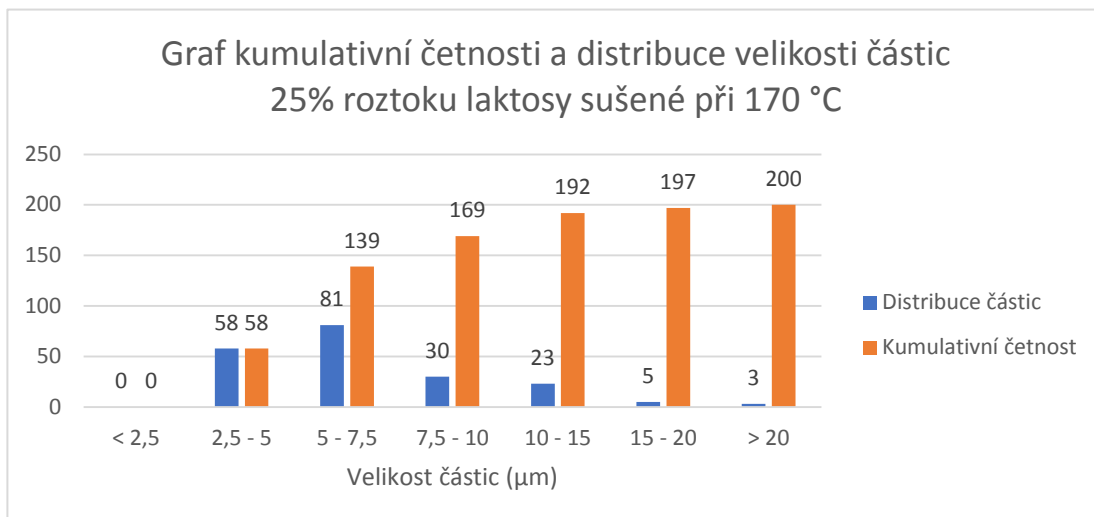
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	0	47	79	36	27	9	2
Kumulativní četnost	0	47	126	162	189	198	200



Obrázek 32 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 20 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Tabulka 20 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

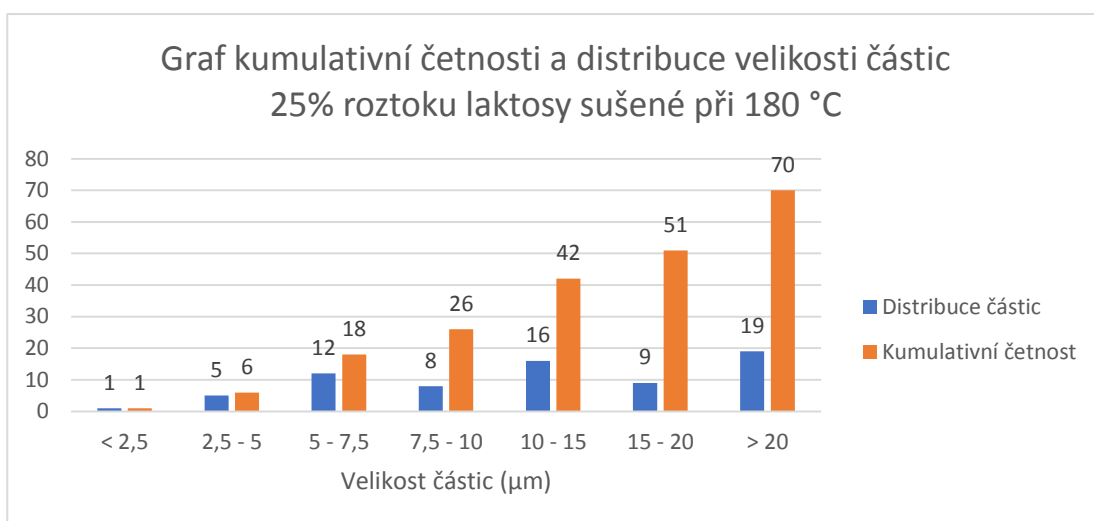
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	0	58	81	30	23	5	3
Kumulativní četnost	0	58	139	169	192	197	200



Obrázek 33 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 170 °C

Tabulka 21 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

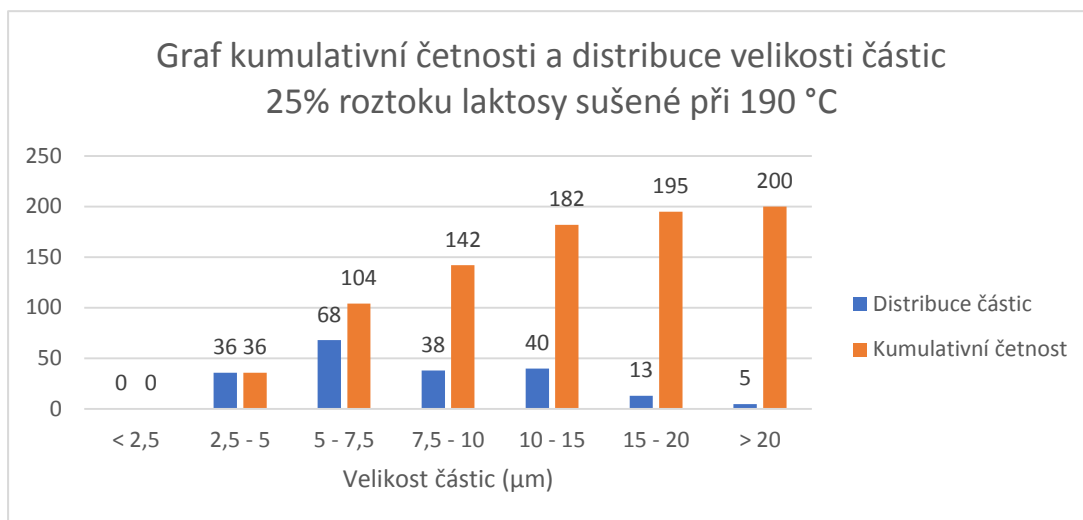
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	1	5	12	8	16	9	19
Kumulativní četnost	1	6	18	26	42	51	70



Obrázek 34 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 180 °C

Tabulka 22 Kumulativní četnost a distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

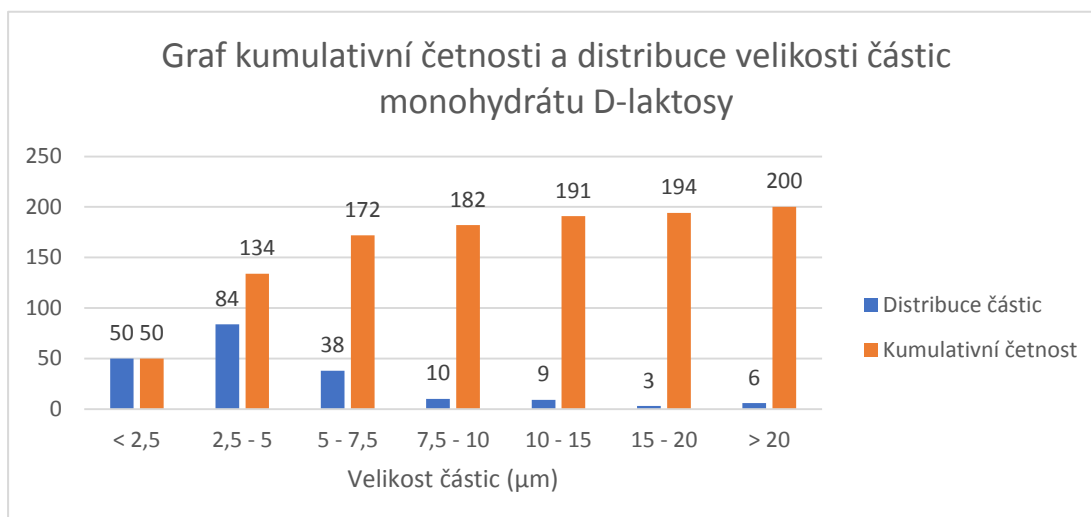
Velikost částic (μm)	< 2,5	2,5 - 5	5 - 7,5	7,5 - 10	10 - 15	15 - 20	> 20
Distribuce částic	0	36	68	38	40	13	5
Kumulativní četnost	0	36	104	142	182	195	200



Obrázek 35 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic 25 % roztoku laktosy sušené při 190 °C

Tabulka 23 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	50	84	38	10	9	3	6
Kumulativní četnost	50	134	172	182	191	194	200



Obrázek 36 Graf kumulativní četnosti distribuce velikosti částic monohydrátu D-laktosy

Tabulka 24 Geometrické charakteristiky částic laktosy

Koncentrace (%)	Teplota sušení (°C)	Plocha (μm ²)		Sféricita		Tvarový faktor		Max Y (μm)		ECD (μm)		Feret Min (μm)		Feret Max (μm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
15	170	35,21	33,8	1	0	1	0	6,22	2,74	6,21	2,74	6,21	2,74	6,31	2,74
15	180	65,06	62,18	1	0	1	0	8,38	3,79	8,37	3,79	8,38	3,79	8,48	3,79
15	190	81,04	76,22	1	0	1	0	9,35	4,22	9,34	4,22	9,35	4,22	9,45	04,23
20	170	2690,32	5691,97	0,43	0,20	0,73	0,13	31,37	51,73	30,74	49,80	26,94	44,53	40,67	65,60
20	180	54,96	50,47	1	0	1	0	7,83	3,21	7,82	3,21	7,83	3,22	7,93	3,22
20	190	55,36	59,98	1	0	1	0	7,70	3,59	7,69	3,59	7,69	3,59	7,80	3,60
25	170	47,69	55,67	1	0	1	0	7,12	3,40	7,11	3,40	7,12	3,40	7,22	3,40
25	180	224,73	247,87	0,59	0,28	0,65	0,23	15,29	10,07	14,67	8,44	13,62	7,91	19,95	13,30
25	190	70,05	78,97	1	0	1	0	8,53	4,28	8,52	4,28	8,52	4,28	8,62	4,29
	D-laktosa monohydrát	184,70	1994,55	0,37	0,20	0,75	0,11	6,06	12,77	6,41	13,93	5,26	12,00	8,77	17,01

7.3 Diskuze k hodnocení tepelných vlastností pomocí DSC

Částice laktosy získané sprejovým sušením byly vyhodnoceny metodou diferenční skenovací kalorimetrie. Získané termogramy (Obr. č. 40–50) charakterizují tepelné změny probíhající ve vzorku během jeho zahřívání. Jednotlivé křivky odpovídají skelnému přechodu, krystalizaci, dehydrataci a teplotě tání α - a β -laktosy.

Obrázek č. 37 znázorňuje závislost teploty skelného přechodu na teplotě sušení. Skelný přechod nebyl zaznamenán u 20 % roztoku sušeného při 170 °C, 25 % roztoku sušeného při 180 °C a také u výchozí suroviny (monohydrát D-laktosy). V těchto případech tak během sušení nevznikala amorfni forma laktosy. U 15 % roztoku se teplota skelného přechodu při 180 °C zvýšila oproti teplotě skelného přechodu při 170 °C a pak prudce klesla u vzorku sušeném při 190 °C. U dalších dvou koncentrací nelze přesněji vyhodnotit závislost. V případě 20 % roztoku ale došlo ke zvýšení teploty skelného přechodu u vyšší teploty sušení (při porovnání 180 °C a 190 °C). V případě 25 % koncentrace jsou rozdíly mezi teplotami 170 a 190 °C minimální. Vliv na teplotu skelného přechodu mohou mít různé faktory. Vlhkost může snižovat hodnotu skelného přechodu a stejně tak i přítomnost dalších látek (nečistot) ⁴³. V tabulce č. 25 je vidět, že vlhkost se se zvyšující teplotou snižovala. Teplota skelného přechodu se u měřených vzorků pohybovala od 43 do 49,3 °C. Nebyla, ale potvrzena přímá závislost mezi vlhkostí vzorku a teplotou skelného přechodu. V některých případech byla u vzorku s vyšším obsahem vlhkosti zjištěna vyšší teplota skelného přechodu. Nejvyšší teplotu skelného přechodu měl 20 % roztok sušený při 190 °C.

Termogramy všech vzorků, kromě 20 % roztoku sušeného při 170 °C, 25 % roztoku sušeného při 180 °C a také u výchozí suroviny (monohydrát D-laktosy) vykazují pík odpovídající krystalizaci. Ke krystalizaci docházelo v rozmezí 80,2–93,7 °C. Teplota krystalizace je závislá na obsahu vlhkosti, s rostoucí vlhkostí se teplota krystalizace snižuje. To odpovídá i nižším hodnotám teploty krystalizace při nižších sušících teplotách a s vyšším obsahem vlhkosti. Rozdíl u koncentrace roztoku 25 % je ale velmi malý. Nejnižší hodnota krystalizace byla naměřena u vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 180 °C a nejvyšší teplota u vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 190 °C. Nejvýraznější rozdíl

mezi teplotami krystalizace se projevil u koncentrace 20 % mezi teplotami sušení 180 a 190 °C, je to více než 10 °C.

Další pík odpovídá teplotě, při níž dochází k dehydrataci. Teploty dehydratace se pohybovaly v rozmezí 147,2–153,8 °C a jsou patrné na termogramech všech sušených materiálů i původní laktosy.

Poslední pík odpovídá teplotě tání krystalů α -laktosy. Pohybuje se v rozmezí teplot 223,3–233,2 °C. Vztah závislosti teploty tání na teplotě sušení ukazuje tabulka č. 27 a obrázek č. 31. U částic získaných z 15 % roztoku došlo s rostoucí teplotou sušení ke snižování teploty tání α -laktosy. U 20 % tomu bylo naopak. Teplota tání se zvyšovala s rostoucí teplotou sušení. U částic z 25 % roztoku došlo k poklesu teploty tání u 180 °C a následně k výraznějšímu zvýšení u teploty sušení 190 °C. Teplota tání se pohybuje v rozmezí 143,2–227,6 J/g a závislost na teplotě sušení ukazuje tabulka č. 27 a obrázek č. 32. V případě částic z 15 % roztoku došlo k výraznému poklesu mezi teplotami 170 a 180 °C, dál už je změna velmi malá. U 20 % se teplota snižovalo s rostoucí teplotou sušení a u částic z 25 % roztoku nejdříve došlo k mírnému poklesu mezi teplotami 170 a 180 °C a poté u 190 °C se teplota zvýšilo.

Termogram monohydrátu D-laktosy vykazuje 3 píky. První odpovídá dehydrataci při teplotě 153,5 °C. Druhý pík odpovídá tání α -laktosy při teplotě 214,0 °C a poslední pík značí tání β -laktosy při teplotě 230,2. V porovnání s ostatními vzorky je teplota tání u nesušené laktosy nižší.

Na termogramu β -laktosy byl zaznamenán jeden pík, znázorňující tání β -laktosy při teplotě 234,0 °C a teplotu tání 240,0 J/g. Pík značící skelný přechod, krystalizaci a dehydrataci byl nebyl pozorován.

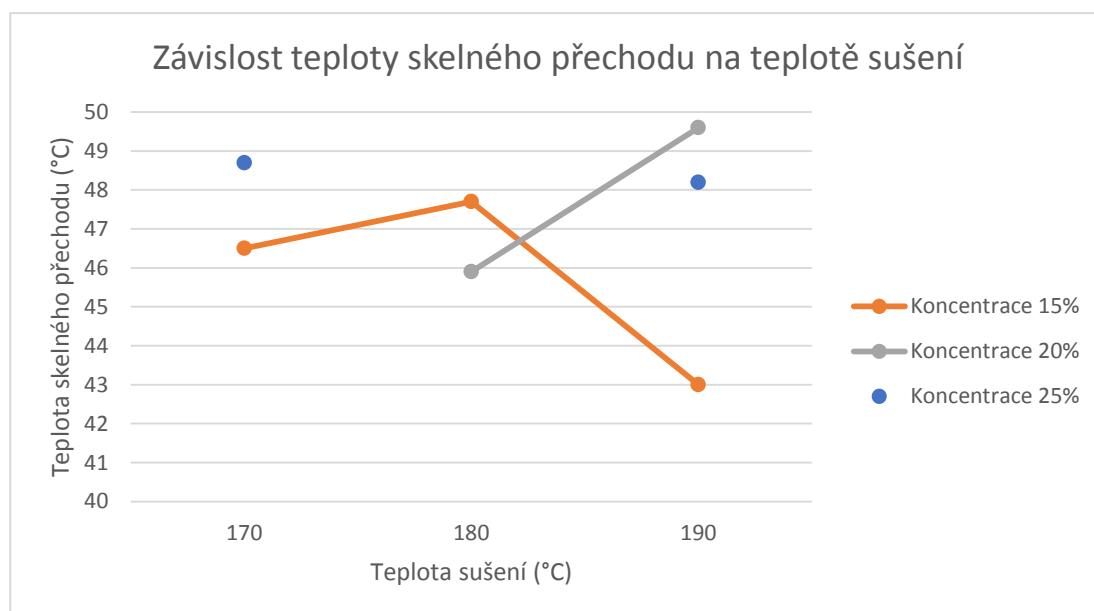
U 15 % roztoku sušeném při 190 °C, u 20 % roztoku sušeném při 180 a 190 °C a u 25 % roztoku sušeném při všech třech teplotách byl zaznamenán pík odpovídající teplotě tání β -laktosy.

Tabulka 25 Závislost vlhkosti na teplotě sušení

	Koncentrace 15 %	Koncentrace 20 %	Koncentrace 25 %
Teplota sušení (°C)	Vlhkost (%)		
170	4,01	4,07	4,67
180	3,97	3,99	2,57
190	2,69	2,67	2,27

Tabulka 26 Teplota skelného přechodu

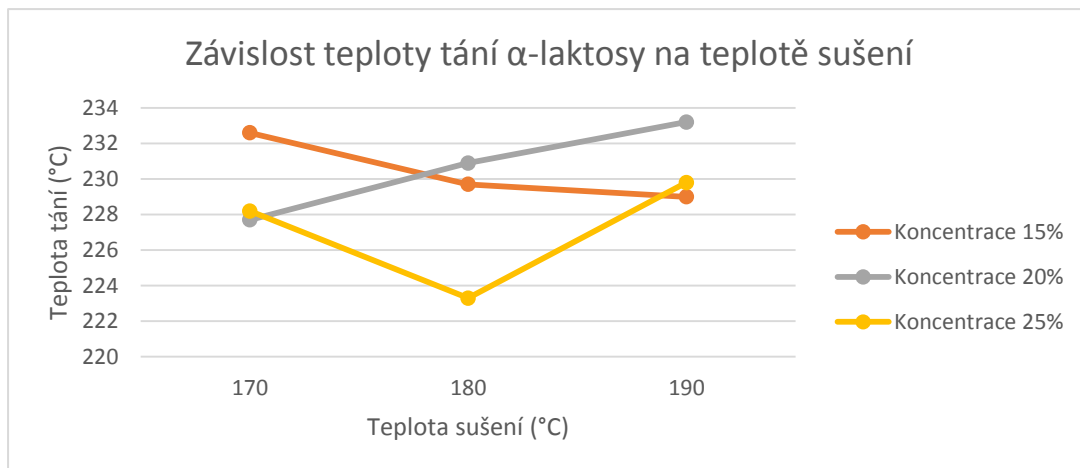
	Koncentrace 15 %	Koncentrace 20 %	Koncentrace 25 %
Teplota sušení (°C)	Teplota skelného přechodu (°C)	Teplota skelného přechodu (°C)	Teplota skelného přechodu (°C)
170	46,5	-	48,7
180	47,7	45,9	-
190	43,0	49,6	48,2



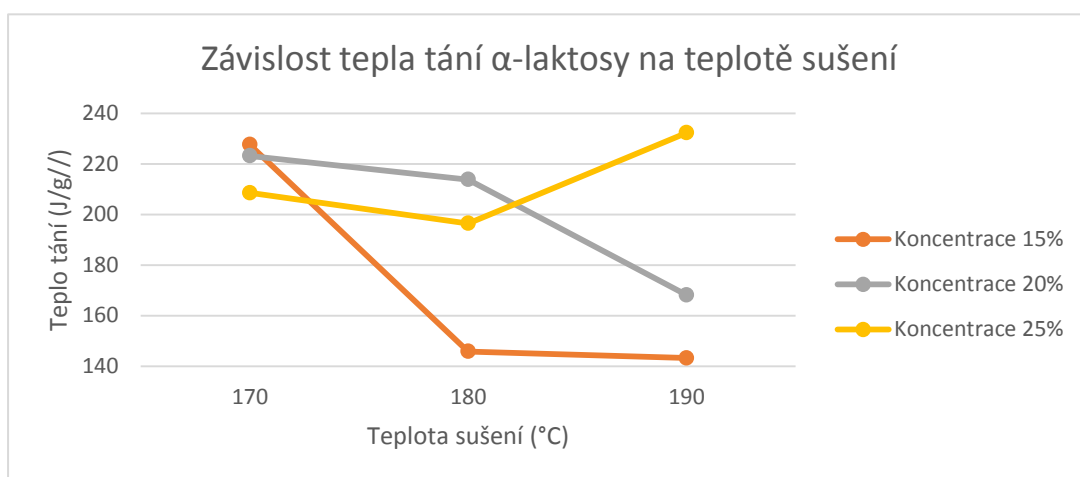
Obrázek 37 Závislost teploty skelného přechodu na teplotě sušení

Tabulka 27 Teplota maxim píků α -laktosy a enthalpie α -laktosy

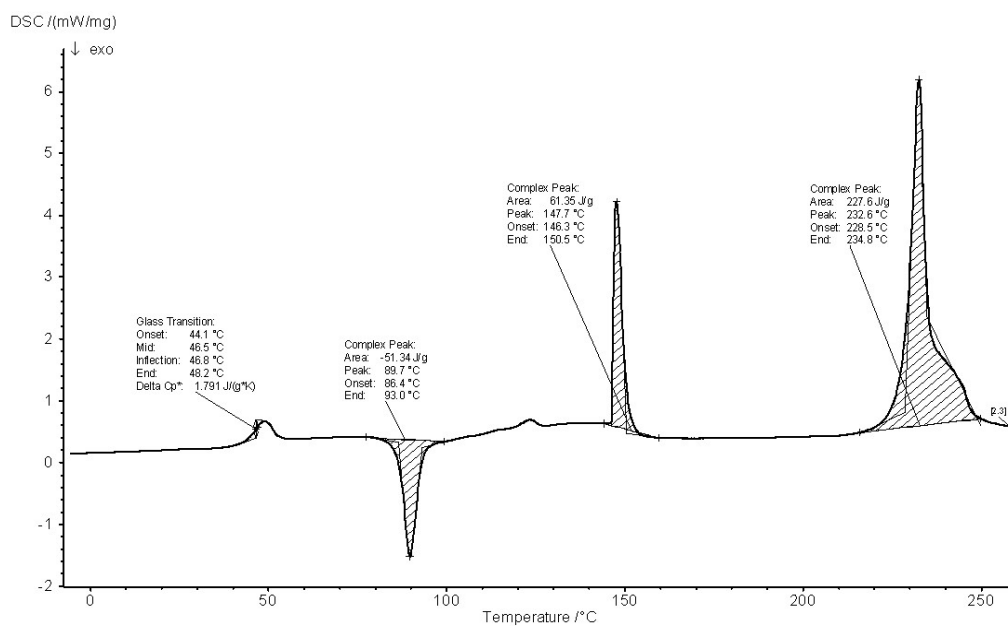
	Koncentrace 15 %		Koncentrace 20 %		Koncentrace 25 %	
Teplota sušení (°C)	Teplota maxima píku α -laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)	Teplota maxima píku α -laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)	Teplota maxima píku α -laktosy (°C)	Enthalpie (J/g)
170	232,6	227,6	227,7	223,2	228,2	208,6
180	229,7	145,8	230,9	213,8	223,3	196,5
190	229,0	143,2	233,2	168,2	229,8	232,3



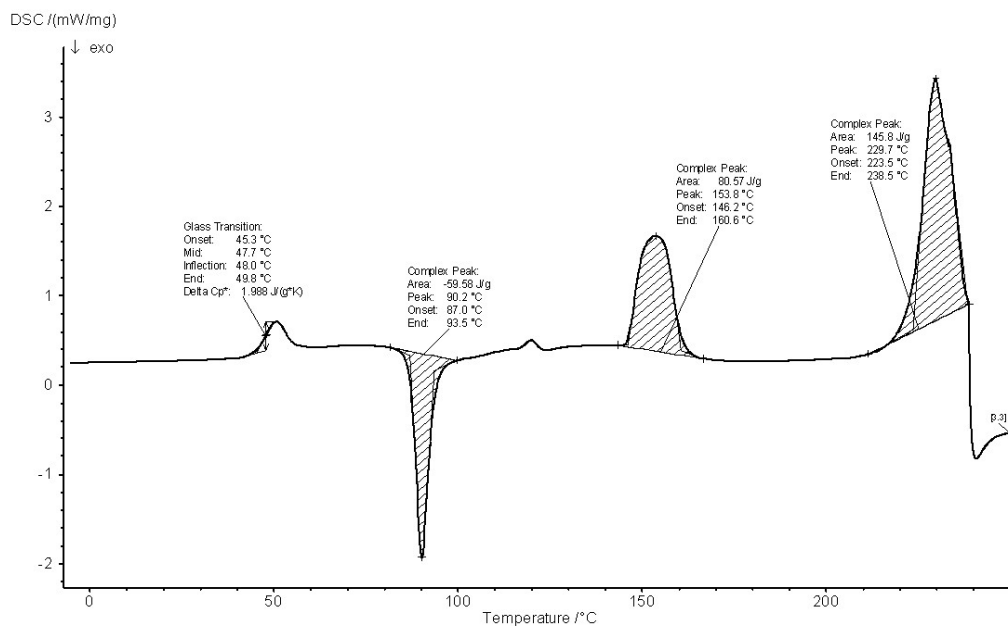
Obrázek 39 Graf závislosti teploty tání α -laktosy na teplotě sušení



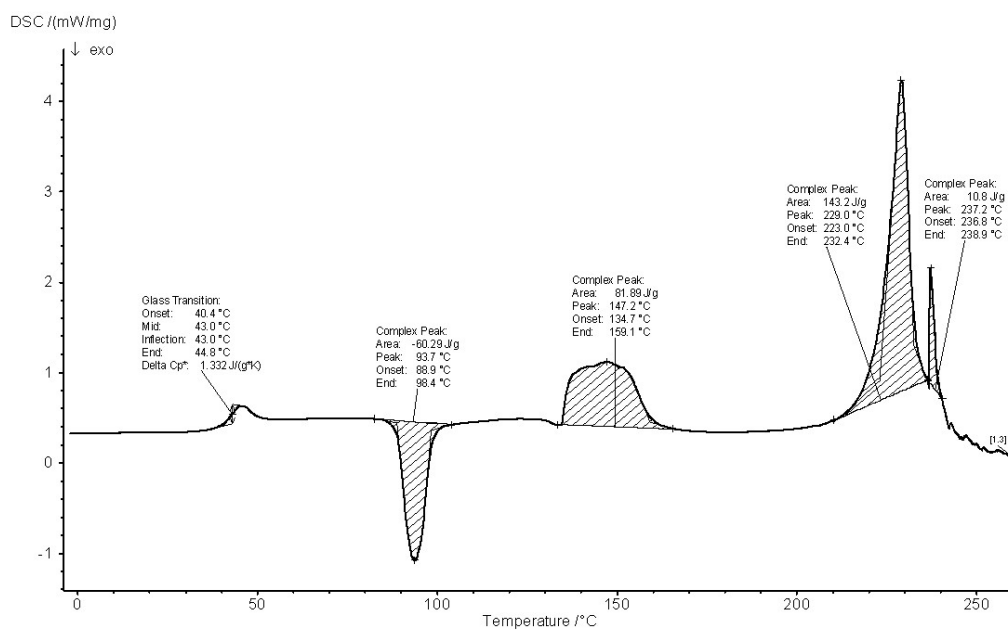
Obrázek 38 Graf závislosti tepla tání α -laktosy na teplotě sušení



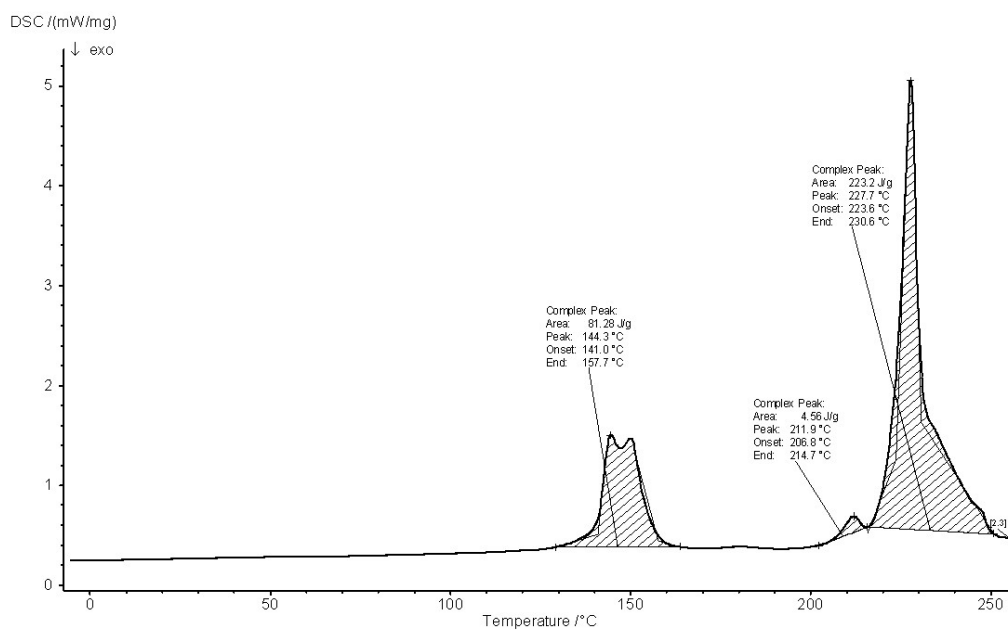
Obrázek 40 Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 170 °C



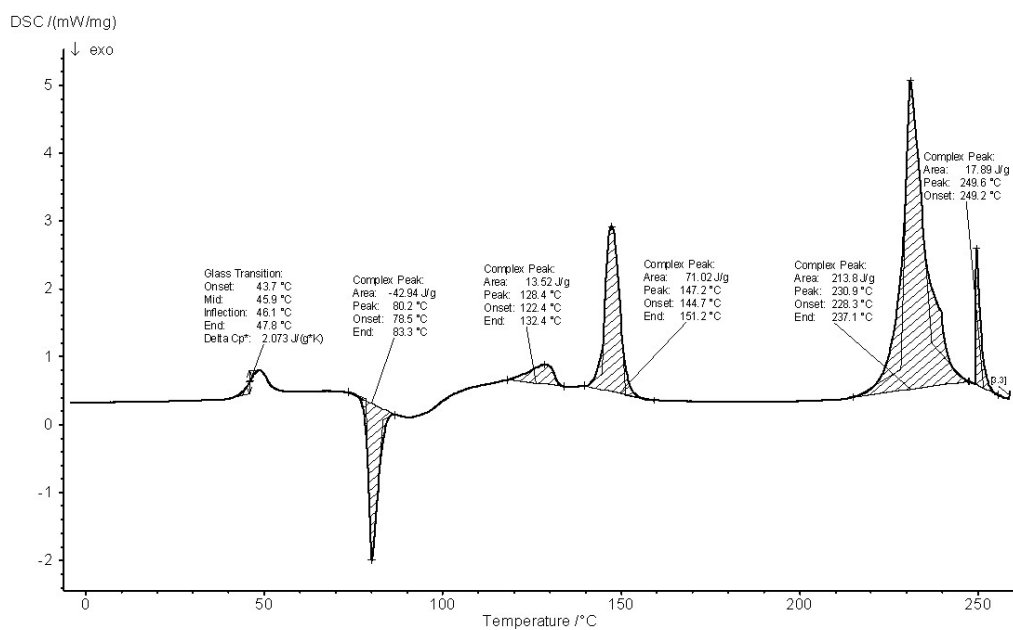
Obrázek 41 Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 180 °C



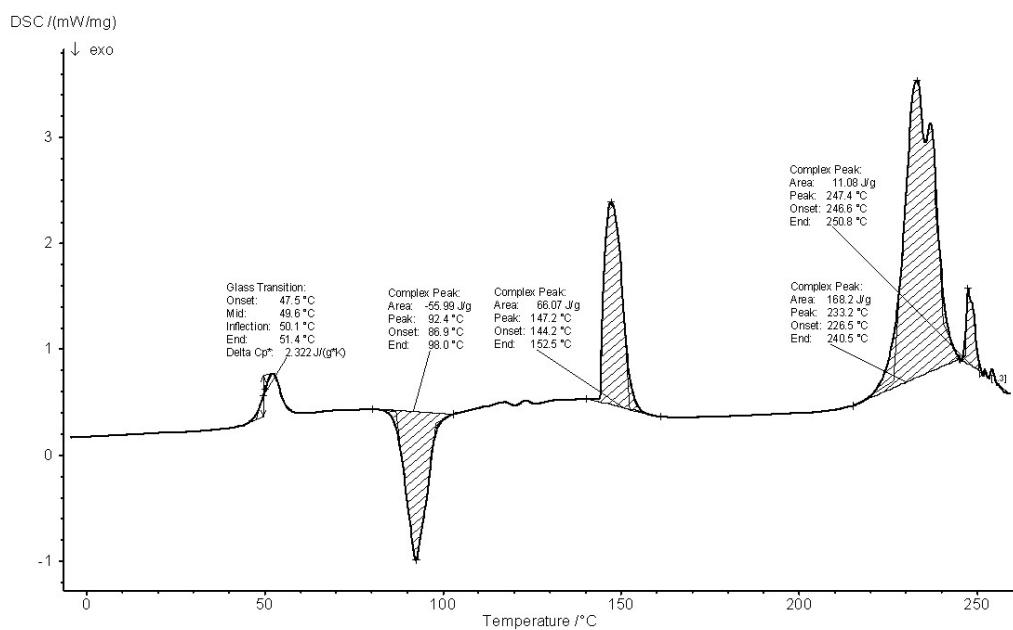
Obrázek 42 Termogram vzorku o koncentraci 15 % a sušeného při teplotě 190 °C



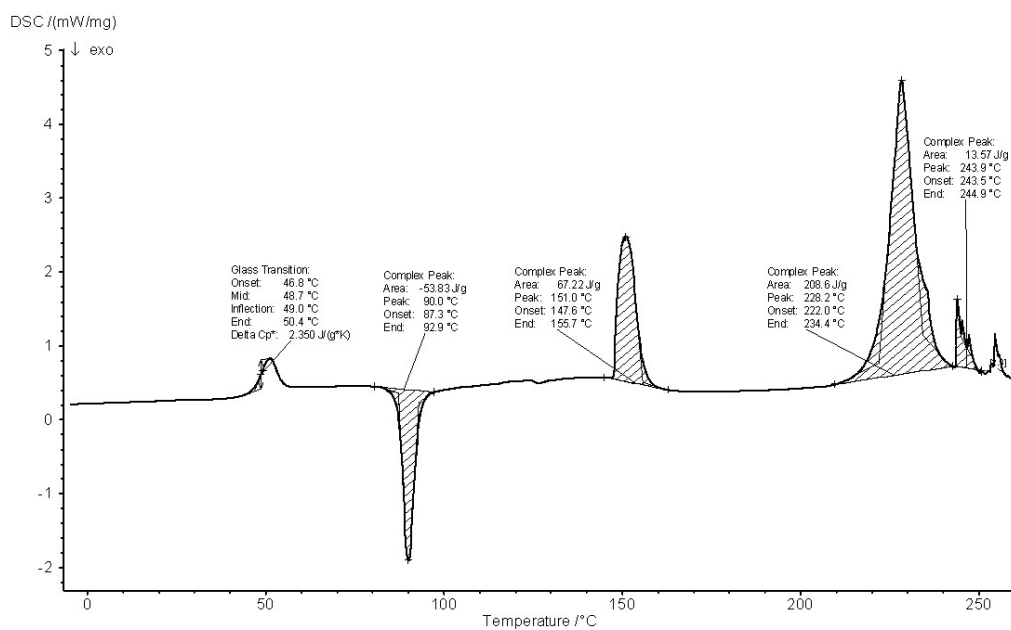
Obrázek 43 Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 170 °C



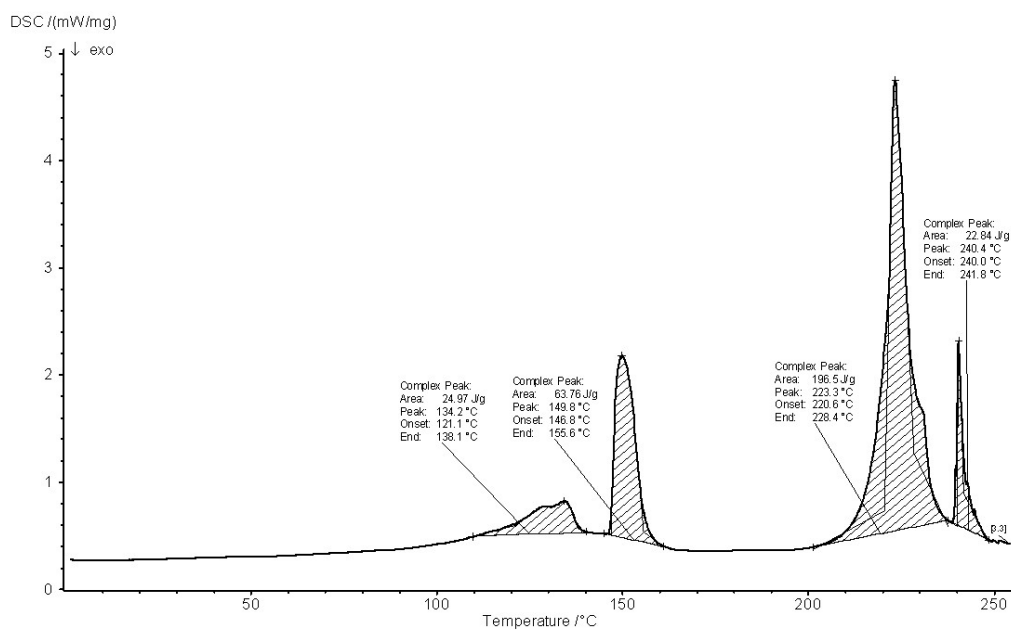
Obrázek 44 Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 180 °C



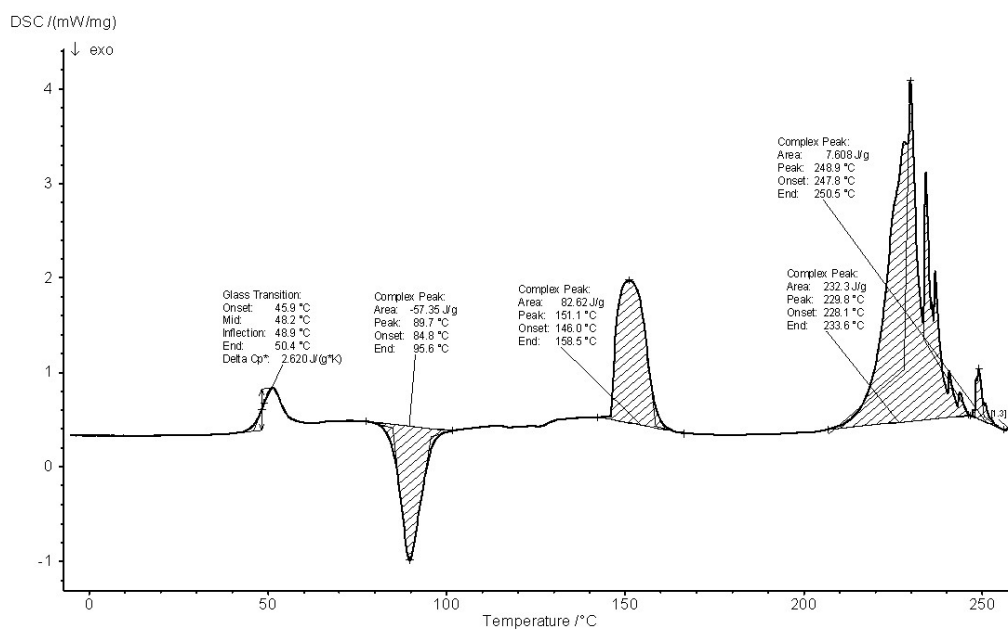
Obrázek 45 Termogram vzorku o koncentraci 20 % a sušeného při teplotě 190 °C



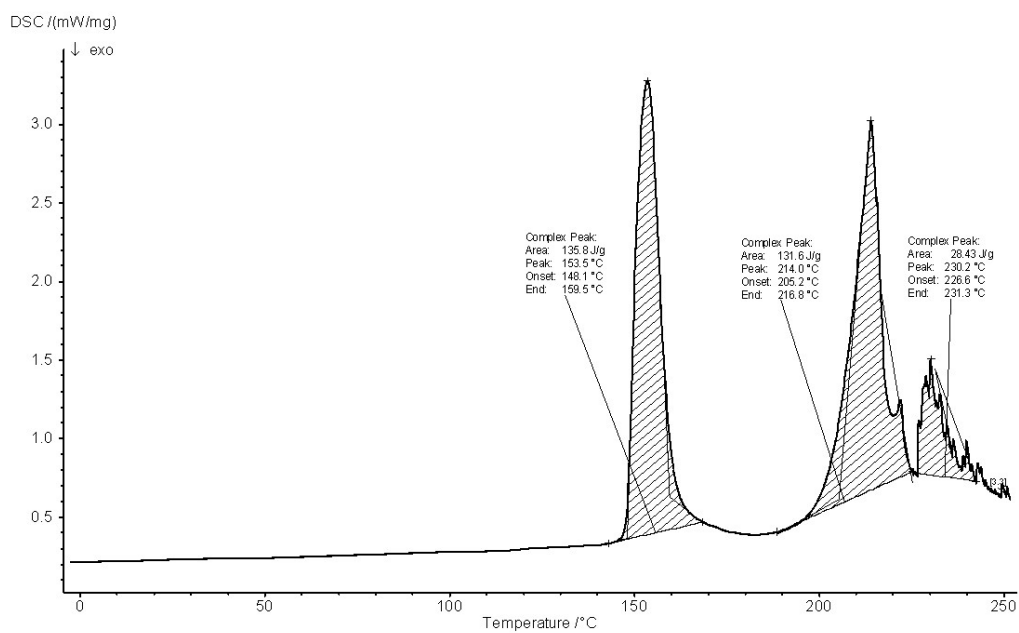
Obrázek 46 Termogram vzorku o koncentraci 25 % a sušeného při teplotě 170 °C



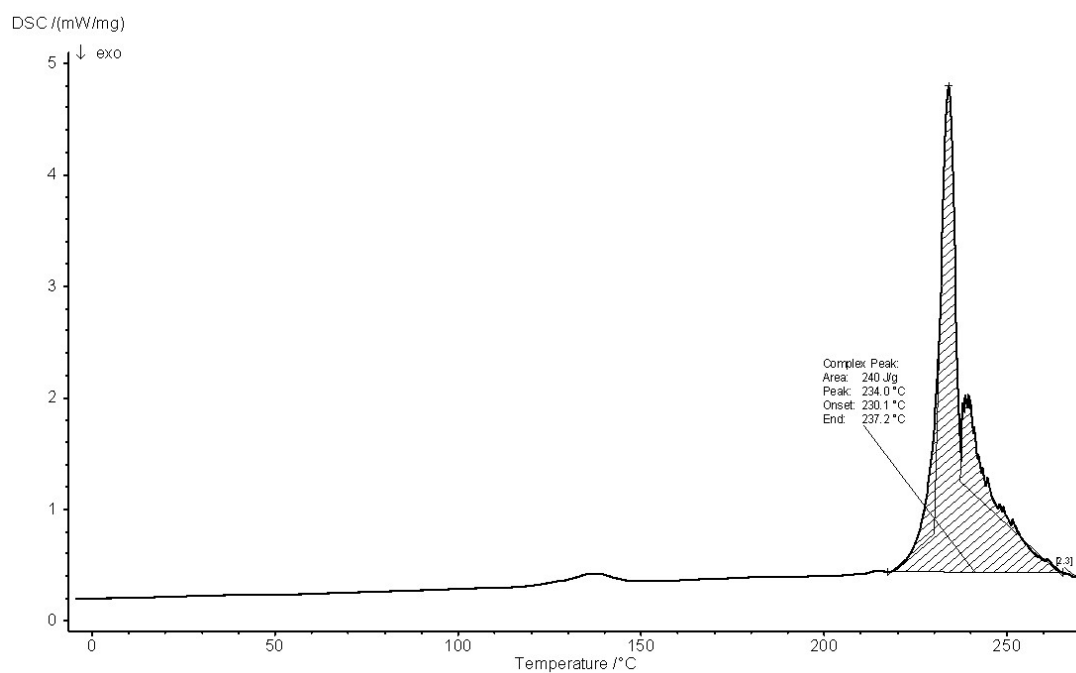
Obrázek 47 Termogram vzorku o koncentraci 25 % a sušeného při teplotě 180 °C



Obrázek 48 Termogram vzorku o koncentraci 25 % a sušeného při teplotě 190 °C



Obrázek 49 Termogram D-Laktosy monohydrátu



Obrázek 50 Termogram β -laktosy

8. ZÁVĚR

Cílem práce bylo zjistit vliv koncentrace roztoku a teploty sušení na vlastnosti sprejově sušené laktosy. Velikost a tvar částic jsme hodnotili pomocí optické mikroskopie a tepelné charakteristiky částic s využitím DSC.

Částice sprejově sušené laktosy vykazují v porovnání s výchozí surovinou (monohydrát D-laktosy) sféricitu a tvarový faktor roven 1, mají tedy hladký povrch a jsou kulaté. Zmenšil se počet částic menších než 2,5 μm , a naopak se zvýšil počet částic ve vyšších velikostních třídách. Výjimkou je koncentrace 25 % a teplota sušení 190 $^{\circ}\text{C}$ a 20 % při teplotě 170 $^{\circ}\text{C}$, kde je distribuce částic jiná. Zde pravděpodobně sušící proces neprobíhal zcela přesně a dostatečně a usušené částice se tak svými vlastnostmi liší. Během jejich sušení nevznikaly kulovité částice, ale částice nepravidelného tvaru a v porovnání s ostatními měly také větší velikost nebo se tvořily shluky částic. Ulpívání částic na stěně sušárny zapříčinilo větší ztráty produktu.

Skelný přechod byl zaznamenán u všech vzorků s výjimkou 20 % roztoku sušeného při 170 $^{\circ}\text{C}$ a 25 % roztoku sušeného při 180 $^{\circ}\text{C}$. Teplota skelného přechodu se u měřených vzorků pohybovala od 43 do 49,3 $^{\circ}\text{C}$. Nejvyšší teplotu skelného přechodu měl 20 % roztok sušený při 190 $^{\circ}\text{C}$.

Termogramy všech vzorků (s výjimkou 2 již výše zmíněných vzorků) vykazovaly 3 další píky, odpovídající krystalizaci, dehydrataci a tání α -laktosy. Teplota tání α -laktosy se pohybuje v rozmezí teplot 223,3–233,2 $^{\circ}\text{C}$. Teplo tání se pohybuje v rozmezí 143,2–227,6 J/g.

Termogram monohydrátu D-laktosy vykazuje 3 píky. První odpovídá dehydrataci při teplotě 153,5 $^{\circ}\text{C}$. Druhý pík odpovídá tání α -laktosy při teplotě 214,0 $^{\circ}\text{C}$ a poslední pík značí tání β -laktosy při teplotě 230,2 $^{\circ}\text{C}$.

9. POUŽITÁ LITERATURA

- ¹ Goel M. C.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 8(1), 2005, s. 76-93. ISSN 1482-1826
- ² Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5. vyd., 2006, London: Pharmaceutical Press, s. 918. ISBN 0-85369-618-7.
- ³ Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Lactosum Anhydricum, s. 3012-3014, Lactosum Monohydricum, s. 3014-3015 .
- ⁴ Krzysztof Cal, Krzysztof Sollohub: Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009, (99(2)). DOI: 10.1002/jps.21886. ISSN 1520-6017.
- ⁵ Krzysztof Cal, Krzysztof Sollohub, Spray Drying Technique II.: Current Application in Pharmaceutical Technology, *Journal of Pharmaceutical Sciences – January 2009*, DOI: 10.1002/jps.21963 • Source: PubMed
- ⁶ Gertjan Schaafsma: Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *International Dairy Journal*. 2007, 2008(18), 458-465. DOI: 10.1016/j.idairyj.2007.11.013. ISSN 0958-6946.
- ⁷ 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.
- ⁸ Bolhuis, G., Kussendrager K., Langridge J.: New Developments in Spray-Dried Lactose. *Pharmaceutical Technology*, 2004, Excipients & Solid Dosage Forms, s. 26-31, ISSN: 1543-2521.
- ⁹ Food processing history (online), (cit. 10.2.2017) Dostupné z:
<http://foodprocessinghistory.blogspot.cz/2012/08/history-of-processing-milk-powder-spray.html>

- ¹⁰ Food processing history (online), (cit. 10.2.2017) Dostupné z:
<http://foodprocessinghistory.blogspot.cz/2013/05/the-invention-of-spray-drying.html>
- ¹¹ Eurotherm (online), (cit. 10.2.2017) Dostupné z:
<http://www.eurotherm.com/spray-drying>
- ¹² R Neslihan GURSOY, Simon Benita: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004, (Volume 58, 3), 173–182. ISSN 0753-3322.
- ¹³ GEA Niro Pharmaceutical Spray Drying, BNA 936/GB 0612 CBC © GEA Niro. Denmark
- ¹⁴ Tao Yi, Jiangling Wan, Huibi Xu, Xiangliang Yang: A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, (Volume 70, 2), 439–444. ISSN 0939-6411.
- ¹⁵ G. E. Gardiner, E. O’Sullivan, J. Kelly, M. A. E. Auty, G. F. Fitzgerald, J. K. Collins, R. P. Ross, and C. Stanton: Comparative Survival Rates of Human-Derived Probiotic *Lactobacillus paracasei* and *L. salivarius* Strains during Heat Treatment and Spray Drying, *Applied and environmental microbiology*. 2010, (Vol. 66, No. 6), 2605-2612. DOI: 10.1128/AEM.66.6.2605-2612.2000. ISSN 1098-5336.
- ¹⁶ P. Teixeira, H. Castro and R. Kirby: Spray drying as a method for preparing concentrated cultures of *Lactobacillus bulgaricus*. *applied and environmental microbiology*. 1995, (Volume 78, 4), 456–462. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1995.tb03433.x. ISSN 1365-2672.
- ¹⁷ V. Saluja, J-P. Amorij, J.C. Kapteyn, A.H. de Boer, H.W. Frijlink a, W.L.J. Hinrichs: A comparison between spray drying and spray freeze drying to produce an influenza subunit vaccine powder for inhalation. *Journal of Controlled Release*. 2010, (144), 127-133. ISSN 0168-3659.

- ¹⁸ Holas O.: Granulometrie (Farmaceutická technologie). Hradec Králové: FAF UK, 2016. Prezentace
- ¹⁹ Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. 2014. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, s. 420-423
- ²⁰ Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. 2014. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Klasifikace velikosti částic prášků síťováním, s. 370
- ²¹ Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. 2014. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Optická mikroskopie, s. 418–420
- ²² Intracomicro (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
<http://www.intracomicro.cz/teorie/popis-mikroskopu/>
- ²³ Mikroskopy-arsenal (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
<http://www.mikroskopy-arsenal.cz/popis-mikroskopu/>
- ²⁴ Mikroskop-mikroskopy (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
<http://www.mikroskop-mikroskopy.cz/popis-mikroskopu/>
- ²⁵ Web2.mendelu (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
http://web2.mendelu.cz/af_211_multitext/obecna_botanika/texty-ZM-popis_mikroskopu.html
- ²⁶ Olympus Soft Imaging System GmbH: Step by Step analySIS, manuál k programu analysis FIVE, Münster, Německo, (online), (cit. 15.3.2017)
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, 11.3.2017
- ²⁷ Jointlab.upol (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
http://jointlab.upol.cz/soubusta/OSYS/El_mikr/El_mikr.html
- ²⁸ Fchi.vscht (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
<https://fchi.vscht.cz/files/uzel/0010367/EM.pdf?redirected>
- ²⁹ Jointlab.upol (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z:
http://jointlab.upol.cz/soubusta/OSYS/El_mikr/Mikroskopy.gif

- ³⁰ Pouchlý Julius: Fyzikální chemie makromolekulárních a koloidních soustav [online]. Version 1.0. Praha : VŠCHT Praha, 2008 [cit. 2017-05-02]. Available from www: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-978-80-7080-674-6/pages-img/>. ISBN 978-80-7080-674-6
- ³¹ W. Pabst / E. Gregorová: Charakterizace částic a částicových soustav, VŠCHT Praha, Tyto studijní materiály vznikly v rámci projektu FRVŠ 674 / 2007 F1 / b Tvorba předmětu “Charakterizace částic a částicových soustav“. 2007.
- ³² Beckman (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z: <http://www.beckman.com/particle/the-coulter-principle>
- ³³ Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. 2014. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Analýza velikosti částic laserovou difrakcí, s. 401–404
- ³⁴ Michal Šimek, Veronika Grünwaldová a Bohumil Kratochvíl: Současné metody měření velikosti částic farmaceutických látek a jejich omezení. Chem. Listy 2014, vol. 108, 50–55.
- ³⁵ Xray (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z: <https://www.xray.cz/kfkl-osa/eng/zetasizer/dls.htm>
- ³⁶ Donaulab (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z: <http://donaulab.cz/Produkty/Product-Line/ProductGroupL2/1108/ProductGroup/1064>
- ³⁷ A. Kloužková, P. Zemenová, J. Kloužek, W. Pabst, Termická analýza, studijní materiály VŠCHT Praha 2012
- ³⁸ Chempoint (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z: <http://www.chempoint.cz/kucerik-2>
- ³⁹ Novák J. a kol.: Fyzikální chemie bakalářský a magisterský kurz, skriptum VŠCHT Praha, Vydavatelství VŠCHT Praha 2008, ISBN 978-80-7080-675-3.
- ⁴⁰ Dps.az (online), (cit. 12.3.2017) Dostupné z: <http://www.dps-az.cz/mereni/id:5219/moznosti-vyuziti-strukturalnich-analyz-pri-diagnostice-epoxidovych-laminatu>

- ⁴¹ J. R. Wank, S. M. George b , A. W. Weimer: Vibro-fluidization of fine boron nitride powder at low pressure, Powder Technology, 2001, Vol. 121, Issue 2-3, pp 195-204, ISSN: 0032-5910
- ⁴² F. Podczeck, 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 Pharmaceutic, 2005, Vol. 124, Issue 2, pp 253-259, ISSN: 0378-5173
- ⁴³ 72 K. Jouppila, Y.H. Roos: Glass transitions and crystallization in milk powders Journal of Dairy Science, 1994, Vol. 77, Issue 10, pp 2907–2915, ISSN: 0022-0302