

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

**Příprava a hodnocení mikročástic  
s koloidním stříbrem**

**Rigorózní práce**

Vedoucí rigorózní práce: Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

**2006**

**Petr Sedláček**

## **SOUHRN**

V rigorózní práci je prezentován teoretický přehled relevantních poznatků o přípravě a využití koloidních stříbrných částic a o metodách sušení a hodnocení disperzních systémů. Experimentální část je zaměřena na dvě metodicky odlišné oblasti. Jednou z nich je metodika zvyšování koncentrace částic koloidního stříbra, druhou je metodika stabilizace koloidního systému. Kromě časového průběhu zahušťování nanosuspenze a sledování jeho krátkodobé stability je další pozornost věnována vlivu modelových adsorpčních polymerů na parametry a chování koloidního systému. V práci je také řešena problematika sprejového sušení nanosystému. Získané nanočástice jsou charakterizovány metodou analýzy obrazu.

## **SUMMARY**

In the Doctoral thesis is presented theoretical overview of relevant scientific knowledge concerning preparation and use of silver colloidal particles enlarged with technical information concerning drying and quality control methods of dispersion systems. Experimental section of the work is focused on two methodically different areas. The first one is dedicated to newly developed procedure of increasing colloidal silver particles concentration, the second one to the approach to the system stabilization. Kinetics of nanosuspension concentrating is studied and short-time stability of concentrated systems is subsequently monitored. The influence of model adsorption polymers on parameters and behavior of colloidal system is tried. Also nanosystem spray drying method and products image analysis are solved in the thesis.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych poděkoval Doc. RNDr. Milanu Dittrichovi, CSc. za odborné vedení a korekturu této práce a Mgr. Evě Valentové za poskytování cenných rad.

# OBSAH

<b>SEZNAM ZKRATEK</b>	7
<b>1 ÚVOD</b>	8
<b>2 CÍL PRÁCE</b>	9
<b>3 TEORETICKÁ ČÁST</b>	10
<b>3.1 Stříbrné nanočástice</b>	10
3.1.1 Příprava stříbrných nanočástic	10
3.1.2 Využití stříbrných nanočástic	11
<b>3.2 Mikroenkapsulace</b>	12
3.2.1 Mikroenkapsulace a mikrokapsuly	12
3.2.2 Postupy při mikroenkapsulaci	13
3.2.3 Použití mikroenkapsulace	13
<b>3.3 Sprejové sušení</b>	15
3.3.1 Průběh sprejového sušení	15
3.3.2 Principy sprejového sušení	15
3.3.2.1 Atomizéry	16
3.3.2.2 Proud vzduchu	16
3.3.2.3 Uspořádání sprejové sušárny	17
3.3.3 Výhody a nevýhody sprejového sušení	19
<b>3.4 Měření velikosti částic</b>	20
3.4.1 Měřené parametry a zpracování výsledků	20
3.4.2 Techniky měření	21
3.4.2.1 Síta	21
3.4.2.2 Sedimentace	22
3.4.2.3 Snímání elektrických pásem	22
3.4.2.4 Mikroskopie	23
3.4.2.5 Laserová difrakce	23
3.4.2.6 Fotonová korelační spektroskopie	23
<b>3.5 Měření velikosti částic na Zetasizeru</b>	24

3.5.1	Teorie	24
3.5.2	Vlastní provedení	25
<b>3.6</b>	<b>Analýza obrazu</b>	<b>26</b>
3.6.1	Zpracování obrazů	26
3.6.2	Samotná analýza	28
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiál</b>	<b>30</b>
4.1.1	Chemikálie	30
4.1.2	Přístroje	30
<b>4.2</b>	<b>Metody</b>	<b>30</b>
4.2.1	Příprava koloidních částic stříbra	30
4.2.2	Koncentrování	31
4.2.3	Sprejové sušení	31
4.2.4	Měření velikosti částic	31
4.2.5	Mikroskopování	31
4.2.6	Analýza obrazu	32
<b>5</b>	<b>VÝSLEDKY</b>	<b>33</b>
<b>5.1</b>	<b>Vliv částic koloidního stříbra na rychlost dialýzy</b>	<b>33</b>
<b>5.2</b>	<b>Kinetika dialýzy roztoku s koloidním stříbrem při různých teplotách; vliv doby uchovávání koncentrátu</b>	<b>35</b>
<b>5.3</b>	<b>Vliv dialýzy a sušení koncentrovaného systému koloidního stříbra s mannitemem na parametry částic koloidního stříbra</b>	<b>37</b>
<b>5.4</b>	<b>Parametry částic koloidního stříbra modifikovaných adsorpčními polymery</b>	<b>45</b>
<b>5.5</b>	<b>Sušení mikročástic z vodných a methanolových roztoků</b>	<b>47</b>
5.5.1	Sušení z methanol-vodných roztoků	47
5.5.2	Sušení z vodných roztoků	49
<b>6</b>	<b>DISKUSE</b>	<b>55</b>
<b>6.1</b>	<b>K metodice práce</b>	<b>55</b>
<b>6.2</b>	<b>Sledování průběhu zahušťování disperze koloidního stříbra, vliv nanočástic</b>	<b>56</b>
<b>6.3</b>	<b>Sledování průběhu zahušťování disperze koloidního stříbra, vliv teploty</b>	<b>56</b>

<b>6.4 Sledování průběhu zahušťování disperze koloidního stříbra, vliv množství superabsorpčního polymeru, osmotického agens a procesu sušení</b>	<b>57</b>
<b>6.5 Sledování průběhu zahušťování disperze koloidního stříbra, vliv adsorpčního polyelektrolytu, osmotického agens a procesu sušení</b>	<b>57</b>
<b>6.6 Sušení methanolových roztoků vícesytných alkoholů</b>	<b>59</b>
<b>6.7 Sušení vodných roztoků směsí mannitolu s jiným vícesytným alkoholem</b>	<b>59</b>
<b>7 ZÁVĚR</b>	<b>60</b>
<b>8 POUŽITÁ LITERATURA</b>	<b>61</b>

## SEZNAM ZKRATEK

BSA ..... bovinní sérový albumin

PEI-PEO ..... polyethylenimin, polyethoxylovaný

SERS ..... povrchově zesílený Ramanův rozptyl

# 1 ÚVOD

V současné době se objevuje zvýšený zájem o přípravu a studium kovových nanočástic. Ten je způsoben hlavně jejich možným využitím v oblasti biosenzorů, chemických senzorů, při katalýze, jako substrátu při povrchově zesílené Ramanově spektroskopii, při fluorescenční spektroskopii nebo v oblasti elektronických mikro- a nanotechnologií.

Stříbrné nanočástice jsou významné mimo jiné z důvodu jejich antimikrobní aktivity. Tato aktivita koloidního stříbra je dávno známa, ale výzkum v této oblasti byl zastaven z důvodu objevu antibiotik. V dnešní době, kdy se velkým problémem stává vzrůstající rezistence na běžná antibiotika, se zájem o stříbrné nanočástice dostává znovu do popředí.

Jednou z možností použití stříbrných nanočástic je jejich aplikace ve formě mikročástic, jejichž jádro je tvořeno nanočásticemi koloidního stříbra. Takto upravené nanočástice jsou stabilnější a z technologického hlediska je s nimi jako se suchým práškem mnohem jednodušší zacházení než s koloidním roztokem stříbrných nanočástic.



## 2 CÍL PRÁCE

Cíl předložené rigorózní práce se skládal z v následujících bodů:

- Jako kvalitativní parametry disperze koloidního stříbra připravené postupem podle L. Kvítka a kol. hodnotit v časové řadě a v relaci se stupněm zahuštění velikost částic a zeta potenciál
- Přispět ke studiu procesu zahušťování tzv. facilitovanou dialýzou, tj. pomocí osmotického agens ve spojení s dialýzou, tj. přestupem kapaliny s nízkomolekulárními složkami semipermeabilní membránou srovnáním průběhu procesu v systémech lišících se přítomností nanočástic stříbra
- Sledovat časový průběh změn parametrů koloidní disperze stříbra při jejím zahušťování
- V krátkém několikadenním časovém úseku zhodnotit fyzikální stabilitu koloidní disperze
- Posoudit vliv přísady povrchově aktivních polyelektrolytů a polyhydrického alkoholu na případné změny parametrů koloidní disperze těsně po přípravě soustav
- Sledovat vliv polymerních ionických tenzidů na koloidní disperzi stříbra po dobu několika dní
- Zhodnotit vliv sušení disperze s polyhydrickým alkoholem a následné redispergace systému ve vodě na parametry systému s koloidním stříbrem
- Mikročástice připravené sprejovým sušením za různých podmínek vyhodnotit standardním postupem mikroskopické analýzy obrazu

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 STŘÍBRNÉ NANOČÁSTICE

Současný pokrok v nanotechnologiích přináší novou vlnu zájmu o materiály, které se již používají po staletí – koloidní materiály. Koloidní kovové částice hrály vždy důležitou roli v technologii, zejména při barvení skla a porcelánu [1]. Na začátku druhé poloviny 19. století, v době založení koloidní chemie [2], přinesl výzkum vedený Michaelem Faradayem rozšíření použití koloidních částic do fotografování a také došlo k objevu antimikrobiálních vlastností koloidů. Poslední čtvrtinu dvacátého století lze charakterizovat jistým oživením zájmu o kovové koloidní částice, hlavně díky objevu povrchově zesíleného Ramanova rozptylu (SERS), který zahájil rychlý vývoj nové, vysoce citlivé spektroskopické techniky, která umožňovala studium jednotlivých molekul. Zvýšený zájem o koloidní stříbro pro jeho antibakteriální vlastnosti je způsobený mimo jiné i tím, že vzrůstající antibiotická rezistence se v lékařství stává vážným problémem [3].

#### 3.1.1 PŘÍPRAVA STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC

Pro přípravu koloidů (nanočásticových disperzí) se používají buď kondenzační metody, kde v homogenním prostředí jednotlivé atomy nebo molekuly vytvoří nano- či submikročástice, a nebo disperzní metody, kde dochází k narušení větších částic hrubých disperzí. Disperzní metody se pro přípravu kovových nanočástic nepoužívají moc často; jedinými výjimkami jsou disperze v elektrickém oblouku a laserová ablace. Kondenzační metody hrají mnohem důležitější roli. Mohou být rozděleny podle použitého principu na dvě skupiny – fyzikální a chemické.

V případě chemických metod existuje mnoho reakcí vedoucích k nerozpustnému produktu. U kovů je to nejčastěji redukce jejich ionické složky. Kromě anorganických a organických redukčních činidel se používají také radikály generované v reakční směsi ultrazvukem, světlem nebo radikálovou reakcí. Často se používá také elektrolytická redukce.

Z kondenzačních metod se kromě chemické redukce nejčastěji používá fotochemická redukce s radiolýzou nebo příprava organosolů se stříbrem [4].

### 3.1.2 VYUŽITÍ STŘÍBRNÝCH NANOČÁSTIC

Hlavní oblast použití stříbrných nanočástic je odvozena od jejich katalytické aktivity a nelineárních optických vlastností, které jsou značně závislé na velikosti částic. Nelineární optické chování kovových nanočástic je dané optickou resonancí světla s kovovým povrchem, což vede k excitaci lokalizovaných povrchových plazmonů a k zesílení lokálního elektromagnetického pole. Od toho je odvozen povrchově zesílený Ramanův rozptyl (SERS), povrchově zesílená infračervená absorpce (SEIRA), povrchově zesílená fluorescence a další užitečné efekty. Proto jsou stříbrné nanočástice důležité při povrchově zesílené Ramanově spektroskopii (SERS) a při povrchově zesílené Ramanově rezonanční spektroskopii (SEERS).

Další využití stříbrných nanočástic vychází z jejich katalytických vlastností. Velká plocha povrchu a vysoká povrchová energie předurčují kovové nanočástic k vysoké katalytické aktivitě. Stříbrné nanočástice jsou vhodné pro oxidaci organických látek, např. ethylenu na ethylenoxid, a také pro redukci nitrolátek. Přísady stříbra a kyslíčnicku hlinitého zvyšují efektivitu odstraňování emisí NO a CO u klasických katalyzátorů v dieslových motorech. Stříbrné nanočástice se testují pro degradaci fenolických látek a chloroderivátů. Katalytická aktivita stříbrných nanočástic se měří jejich velikostí, protože redoxní potenciál závisí na velikosti nanočástice.

Analytické využití stříbrných nanočástic je založeno hlavně na vysoké hodnotě absorpčního koeficientu v maximu lokalizované povrchové plazmonové rezonance. Z toho vychází např. metoda na stanovení kyseliny askorbové. Vysoká citlivost je získána závislostí pozice tohoto maxima na povrchovém náboji částice; toho se využívá při konstrukci biosenzorů pro stanovení streptavidinu a nanobiosenzorů pro imunologické testování anti-biotinu.

Antimikrobní aktivita stříbrných látek je také velmi známým fenoménem. Antimikrobní aktivita koloidního stříbra byla objevena na začátku dvacátého století. Výzkum v této oblasti byl zastaven z důvodu objevu antibiotik. Vzdávající rezistence mikroorganismů na běžná antibiotika obnovila zájem o biologické efekty koloidního stříbra. Antimikrobní aktivita proti běžným bakteriálním kmenům (*E. coli*, *S. aureus*) je srovnatelná s běžnými antibiotiky a také použití antibiotického účinku v textilích bylo úspěšně testováno. Vysoký antimikrobní účinek byl pozorován u nanočástic stříbra zachycených v porózních poly(methylmetakrylátových) mikročásticích. Výsledky všech výzkumů ale nejsou jednoznačné a mechanismus antimikrobního účinku je víceméně ve

stadiu spekulací. Nepříznivé dopady při používání koloidního stříbra v humánní medicíně, jako je např. argyrie (otrava stříbrem) také připomínají nutnost určitých opatření.

Rozeznání stříbrných nanočástic včetně jejich optických a elektrických vlastností se využívá v oblasti elektronických mikro- a nanotechnologií. Kyslíčnickem křemičitým potažené stříbrné nanodráty nebo jejich tenké filmy se připravují chemickými metodami. Stříbrné nanočástice se používají přímo při konstrukci 3D mikroelektromechanických systémů a elektrických obvodů do inkoustových tiskáren. Optické vlastnosti mohou být využity při výrobě nových materiálů pro optické uchovávání dat nebo při barevné holografii.

## 3.2 MIKROENKAPSULACE

### 3.2.1 MIKROENKAPSULACE A MIKROKAPSULY

Mikroenkapsulace je proces, při němž jsou částice jedné látky potaženy obalem z jiné látky. Při tom z nich vzniknou mikročástice, které mají mnoho výhodných vlastností. Ve své nejjednodušší formě je mikrokapsula malá kulovitá částice se souvislým homogenním obalem [5]. Látka uvnitř mikrokapsuly se nazývá *jádro*, *nucleus*, *aktivní složka*, *vnitřní fáze* nebo *výplň*. Obalu se říká *plášť*, *membrána* nebo *stěna* [6]. Vnitřní fáze se z mikrokapsuly uvolňuje po určité době v závislosti na materiálu, který je použit pro plášť. Plášť je polopropustný, chrání jádro před vnějším prostředím, omezuje pronikání cizích látek do jádra a reguluje uvolňování látek z jádra [7]. Většina mikrokapsul má průměr mezi několika mikrometry a několika milimetry.

Mikrokapsula nemusí být jen kulovitá, může být asymetrická, s mnoha menšími kapénkami uloženými v celém jádru. Jádro může mít povahu krystalu, může to být nepravidelná adsorbující částice, emulze, suspenze pevných látek nebo suspenze menších mikrokapsul. Mikrokapsula může také mít několik obalů uspořádaných ve vrstvách, které se liší tloušťkou [5].

Všechna tři skupenství hmoty (pevné látky, kapaliny a plyny) mohou být mikroenkapsulována. To umožňuje kapalinám a plynům, aby se s nimi zacházelo jako s pevnými látkami a poskytuje jim určitou míru ochrany při manipulaci [6].

### 3.2.2 POSTUPY PŘI MIKROENKAPSULACI

Postupy při výrobě mikrokapsul se obvykle rozdělují do dvou skupin: chemické metody a mechanické (fyzikální) metody [7].

Chemické metody jsou:

- komplexní koacervace
- interfaciální polymerace
- fázová separace
- polymerace in situ

Fyzikální metody jsou:

- sprejové sušení
- vířivé opláštění (fluidní opláštění, opláštění ve zkapalněném lůžku)
- opláštění v kotli (pan coating)
- centrifugální extruze
- metoda rotujícího disku

### 3.2.3 POUŽITÍ MIKROENKAPSULACE

Mikroenkapsulované látky nacházejí uplatnění v mnoha různých oborech. Používají se v zemědělství v pesticidech, ve farmacii v léčivech, v potravinách, v kosmetice v parfémeh, v textilu, papíru, v barvách, lacích a lepidlech, v tiskárnách a v mnoha dalších oborech.

První tržní produkt využívající mikrokapsuly byl bezuhlíkatý kopírovací papír. Plášť z mikroenkapsulovaného bezbarvého inkoustu byl aplikován na horní list papíru a činidlo na následující list. Po vyvinutí tlaku při psaní se mikrokapsula rozbila a inkoust reagoval s činidlem, čímž se vytvořila tmavá barva kopie.

Současný textilní průmysl používá mikroenkapsulované materiály na vylepšení vlastností hotového zboží. Jedna z možností, stále více využívaná, je inkorporace mikroenkapsulovaných materiálů fázové změny (phase change materials, PCMs). Materiály fázové změny absorbují a uvolňují teplo jako reakci na změny okolní teploty. Při zvyšování teploty se materiál fázové změny rozpouští, absorbuje nadbytečné teplo a na dotek je chladný. Naopak při poklesu teploty PCM uvolňuje teplo tuhnutí a na dotek je teplý. Tato vlastnost mikroenkapsulovaných materiálů fázové změny se využívá ke zvýšení pohodlí pro uživatele sportovní výstroje, vojenské výbavy, lůžkovin, oblečení,

stavebních materiálů a jiného spotřebního zboží. Mikroenkapsulované PCMs byly dokonce používány v termoprotektivních systémech pro kosmické lodi patentovaných NASA.

Pesticidy jsou enkapsulovány z důvodů postupného uvolňování, což umožňuje farmářům jejich méně časté užívání (na rozdíl od vysokých, až toxických počátečních dávek následovaných často opakovaným užíváním z důvodu omezení ztrát v účinnosti způsobených deštěm, vypařováním a rozkladem). Ochrana pesticidů před plným účinkem přírodních živlů zmenšuje ohrožení nejen životního prostředí, ale i pěstovaných plodin, a umožňuje efektivnější strategii boje se škůdci.

V potravinářství má mikroenkapsulace velmi široké využití. Nejvíce se používá u kapalných příchutí. Ty jsou často prchavé; proto enkapsulace těchto komponent prodlužuje skladovatelnost výrobků, které si uchovávají svou chuť - ta by se jinak ztratila odpařením. Z důvodu výraznější a dlouhodobější chuti jsou enkapsulovány i příchuti u žvýkaček. Potřebné množství enkapsulované příchuti je zde podstatně menší než u kapalných příchutí, protože kapalné příchuti se v průběhu žvýkání ztrácí bez obnovy [6]. Některé příchuti se musí chránit před oxidací a dalšími reakcemi způsobenými vystavením světlu. Kyseliny se enkapsulují z důvodu kontroly jejich uvolňování, z důvodu ochrany kyseliny před poškozením světlem a teplem a kvůli oddělení kyseliny od ostatních příměsí, čímž se zabraňuje barevným a chuťovým změnám. Lipidy v potravinách se také často enkapsulují. Dochucující oleje jsou v mikrokapsulách chráněny před oxidací a jinými rozkladnými reakcemi [8]. Enzymy se enkapsulují v sýrech, aby urychlily zrání a zvýraznily chuť. Enkapsulované enzymy jsou tak chráněny před nízkým pH a vysokou ionizační silou. Umělá sladidla (např. aspartam) se enkapsulují v pekárenských produktech a v horkých směsích. Dipeptid aspartam se za normálních podmínek rozkládá vlivem tepla a způsobuje ztrátu sladkosti. Enkapsulace ho chrání před rozkladem a konečný výrobek zůstává sladký [7,9]. Některé příměsi jsou enkapsulovány z důvodu maskování chuti, například živiny přidané do výrobku pro zvýšení jeho výživné hodnoty bez dopadu na zamýšlenou chuť. Příchuti skládající se ze dvou reaktivních komponent se při oddělené mikroenkapsulaci mohou přidat do konečného výrobku zvlášť, takže spolu nereagují a neztrácejí chuťový potenciál předčasně.

Mnoho druhů orálních i injekčních lékových forem se mikroenkapsuluje z důvodů uvolňování léčivé látky v delších časových periodách nebo v určitých místech

v těle, ať už jsou to cílové orgány nebo kompartmenty. Například kyselina acetylsalicylová může v žaludku způsobovat peptické vředy nebo krvácení, pokud je dávka podána nárazově. Proto se často tablety kyseliny acetylsalicylové vyrábějí lisováním velkých množství mikrokapsul, které uvolňují účinnou látku pozvolně, čímž se snižuje riziko poškození žaludku.

### **3.3 SPREJOVÉ SUŠENÍ**

#### **3.3.1 PRŮBĚH SPREJOVÉHO SUŠENÍ**

Sprejové sušení je mechanická metoda mikroenkapsulace, vyvinutá ve třicátých letech minulého století. Je vhodná pro kontinuální produkci suchých pevných látek ve formě prášku, granulátu nebo aglomerátu z tekutých roztoků, emulzí, případně i suspenzí. Je to ideální proces tam, kde konečný produkt musí vyhovovat přísným požadavkům na kvalitu, jako je distribuce velikosti částic, zbytkový obsah vlhkosti, objemová hustota a tvar částic.

Sprejové sušení se skládá ze tří kroků [10]:

- 1.) příprava emulze nebo jiné disperze
- 2.) homogenizace disperze
- 3.) rozprášení v sušící komoře.

Látky jádra, které jsou obvykle nemísitelné s vodou, se dispergují do koncentrovaného roztoku látky pláště. Disperze se zahřívá a homogenizuje. Vznikne emulze typu o/v. Tato emulze je poté pumpováním přes rotující disk rozprášena do proudu horkého vzduchu. Rozprášené částičky získají během pádu plynným prostředím kulovitý tvar; olej je uzavřen ve vodné fázi. Rychlý odběr vody od materiálu pláště vírovým odprašovačem (cyklónem) udržuje teplotu látky jádra pod 100° C, i když teplota v sušící komoře je mnohem vyšší [10].

#### **3.3.2 PRINCIPY SPREJOVÉHO SUŠENÍ**

Každá sprejová sušárna se skládá z napájecí pumpy, atomizéru, ohřívače vzduchu, vzduchové trysky, sušící komory a zařízení pro vyfukování a čištění vzduchu.

Rozmanité parametry sušení a požadavky na kvalitu tisíců různých produktů podmiňuje výběr atomizéru, rozvržení proudění vzduchu a tvar sušící komory.

### *3.3.2.1 ATOMIZÉRY*

Utváření spreje s požadovanou distribucí velikostí částic je zásadní pro každou sprejovou sušárnu. V průmyslovém sušení se používají tři typy atomizérů [12]:

- 1.) **ROTAČNÍ ATOMIZÉR** – rozprašování energií centrifugy
- 2.) **TLAKOVÁ TRYSKA** – rozprašování tlakovou energií
- 3.) **DVOUPROUDÁ TRYSKA** – rozprašování kinetickou energií

Výběr atomizéru závisí na vlastnostech rozprašované emulze a charakteristikách suchého produktu. V případech, kdy lze použít víc než jeden typ atomizéru, se zpravidla dává přednost rotačnímu, z důvodu větší flexibility a jednoduchosti provozu. Jeho další výhody jsou dodávání velkých množství vstupu bez potřeby zdvojení, možnost použití hrubých vstupů, práce za nižšího tlaku a jednoduchá kontrola velikosti částic nastavením rychlosti otáčení.

### *3.3.2.2 PROUD VZDUCHU*

Rychlost vypařování a teplota produktu v sušárně jsou ovlivněny prvním kontaktem mezi kapkami emulze a sušícím vzduchem. Existují tři typy sušení [12]:

#### **A) SUŠENÍ V SOUPROUDU**

Sušící vzduch a částice se pohybují sušící komorou stejným směrem. Teplota produktu při výtoku ze sušárny je menší než teplota vyfukovaného vzduchu, a proto je toto ideální postup při sušení termolabilních látek. Při práci s rotačním atomizérem vytvoří rozprašovač velkou rotaci vzduchu, díky čemuž bude v celé sušící komoře rovnoměrná teplota. Nicméně nerotační proud vzduchu se při tomto typu sušení používá se stejným úspěchem.

#### **B) SUŠENÍ V PROTIPROUDU**



Sušící vzduch a částice se pohybují v sušící komoře proti sobě. Toto uspořádání je vhodné pro produkty, které vyžadují během sušení tepelné zpracování. Teplota prášku opouštějícího sušárnu je obvykle vyšší než teplota vyfukovaného vzduchu.

### C) SMÍŠENÝ TOK

Pohyb částic sušící komorou zahrnuje souproudé i protiproudé fáze. Tento režim je vhodný pro termostabilní produkty, kde nároky hrubého prášku vyžadují používání tryskových atomizérů (ty stříkají vzhůru do přicházejícího proudu vzduchu), nebo termosenzitivní produkty, kde atomizéry rozstříkují částice dolů směrem k integrovanému vířivému lůžku a vstup i výstup vzduchu jsou umístěny v horní části sušící komory.

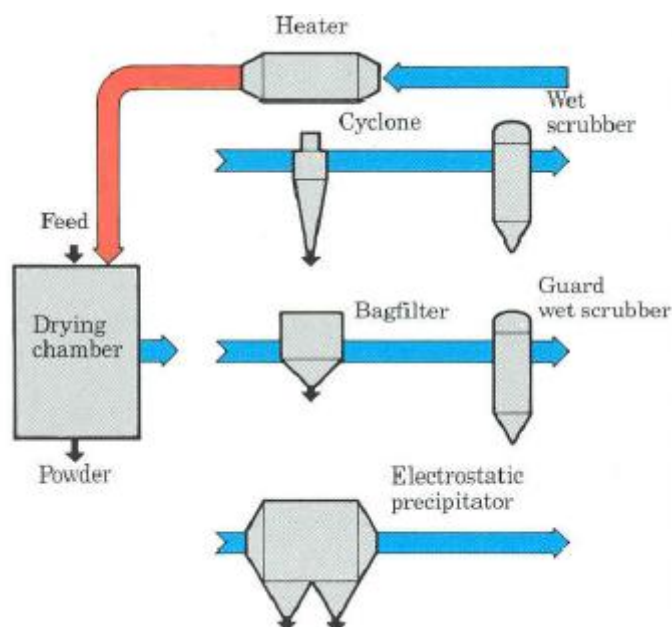
### 3.3.2.3 USPOŘÁDÁNÍ SPREJOVÉ SUŠÁRNY

Základní součásti sprejové sušárny - atomizér, rozprašovač vzduchu, sušící komora, vstup a výstup vzduchu - jsou uspořádány do systému, který odpovídá požadavkům na provozní bezpečnost, čistotu prostředí a požadavkům na zacházení s práškem. Systémy v průmyslu mohou být vybaveny dalším zařízením, jako je vířivý sušič nebo chladič, aglomerátor, odprašovač nebo dopravní pás.

#### A) OTEVŘENÝ CYKLUS

Horký proud vzduchu prochází sušárnou jednou a pak je odveden do atmosféry. Většina průmyslových sprejových sušáren pracujících s vodným výchozím produktem používá tento systém. Užívá se přímé i nepřímé ohřívání vzduchu. Odvedený vzduch je čištěn vířivým odprašovačem, hadicovým filtrem, elektrostatickým odlučovačem nebo sprchovým chladičem.

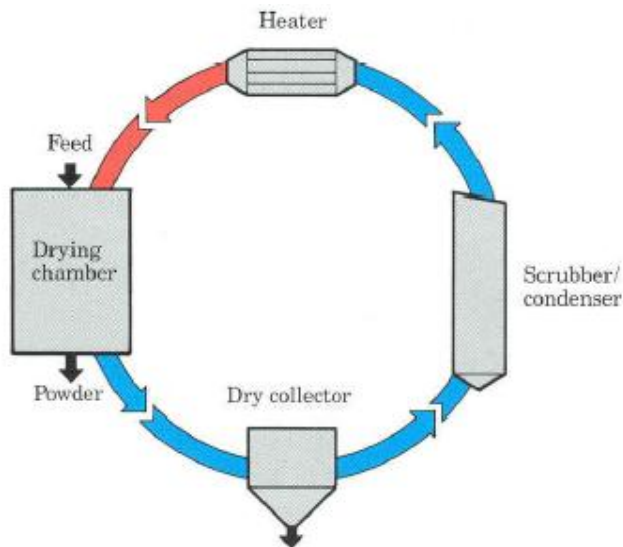
Obr. 1: Otevřený cyklus [12]



#### B) UZAVŘENÝ CYKLUS

Sušení probíhá v inertní plynné atmosféře, dusík recykluje uvnitř sušárny. Tento systém musí být použit pro sprejové sušení výchozích produktů obsahujících organické rozpouštědlo nebo tam, kde produkt nesmí během sušení přijít do kontaktu s kyslíkem. Zařízení s uzavřeným cyklem bývají navržena podle přísných standardů. Hořlavé páry z rozpouštědel se plně získávají zpět v kapalné formě.

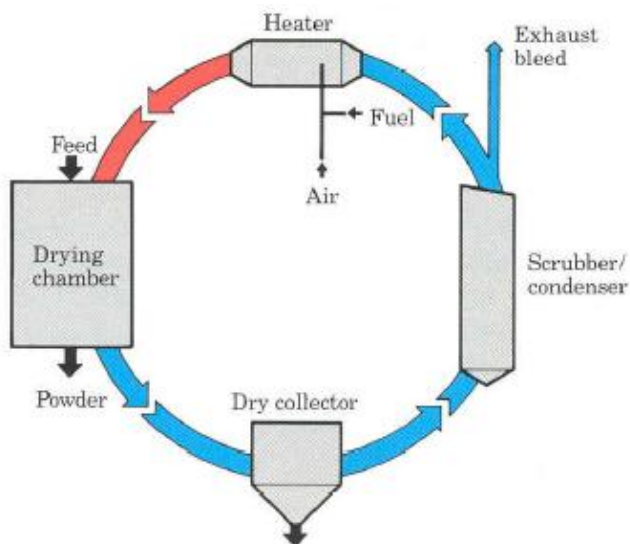
Obr. 2: Uzavřený cyklus [12]



### C) POLO-UZAVŘENÝ CYKLUS

Buď jako režim s částečnou recyklací (až 60 % vzduchu z výstupu se vrací na vstup, hlavně z důvodu efektivního využití tepla), nebo jako samo-inertizující režim, kde přímé vyhřívání vzduchu a jeho minimální odsávání vytváří atmosféru s malým obsahem kyslíku, která je potřebná pro sušení vodných výchozích produktů tvořících explozivní směsi prášek-vzduch.

Obr. 3: Polo-uzavřený cyklus [12]

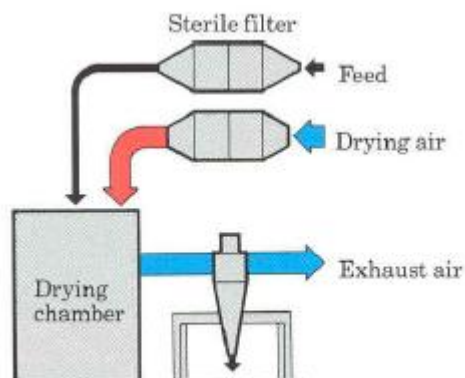


### D) ASEPTICKÉ SUŠENÍ

Rozprašovaná látka je sterilní, vzduch je filtrován. Tyto sušárny se používají tam, kde je třeba zabránit kontaminaci produktu. Jsou konstruovány podle zvláštních

norem a pracují pod mírným tlakem. Mohou být připojeny na plně automatická čistící a sterilizační zařízení. V uspořádání výroby je dále začleněna balicí místnost s laminárním prouděním.

Obr. 4: Aseptické sušení [12]



### 3.3.3 VÝHODY A NEVÝHODY SPREJOVÉHO SUŠENÍ

Sprejové sušárny se mohou používat pro přípravu malých množství produktu i pro výrobu obrovských množství. Mohou dosáhnout odpařivost (kapacitu vypařování) až 15.000 liber (6.800 kg) za hodinu.

Čistota produktu zůstává velmi vysoká, protože částičky látek jádra nepřicházejí do kontaktu se stěnami sušárny dřívě, než jsou vysušeny, což minimalizuje problém lepení a koroze (jiný problém je lepení už vysušených částiček, viz níže).

Metoda je velmi flexibilní. Jednoduchý operační systém s jednoduchým ovládáním umožňuje rychlé přizpůsobení podmínek (např. nastavení teploty) přesně podle požadavků na produkt. Sprejové sušárny bývají navrženy tak, aby produkt dosáhl požadovaných vlastností: velikosti částic, objemové hustoty, obsahu vlhkosti nebo rozpustnosti [13]. Produkce mikrokapsul probíhá v jednom kroku a může probíhat kontinuálně. Jednoduchost metody umožňuje vyhnout se organickým rozpouštědlům [14].

Produktem sprejového sušení je prášek malých mikrokapsul o rozměrech 1 – 150 mikrometrů. Tento prášek může být dále využit k přípravě suspenzí nebo pelet nebo k lisování tablet [14].

Hlavní výhodou sprejového sušení je to, že se může používat i pro termolabilní látky (látky s nízkou teplotou varu), protože látka jádra bývá zahřáta na poměrně nízkou teplotu [10]. S tím souvisí i jedna nevýhoda. Některé složky látek jádra, hlavně kapalné

příchuti, mívají široká rozpětí bodů varu svých prchavých komponent, takže některé aromatické látky s nízkou teplotou varu mohou být během procesu sušení ztraceny.

Další nevýhodou sprejového sušení je to, že látka jádra může být i na povrchu mikrokapsuly, což může způsobit její oxidaci a případné chuťové změny [10]. Dalším problémem jsou skladovací podmínky produktů, které mohou mít vliv na aktivitu vody a tím i na stabilitu mikrokapsuly a udržení prchavých příměsí uvnitř. Navíc během mikroenkapsulace sprejovým sušením nemusí být teplota u vstupního otvoru dostatečně vysoká, což způsobí neúplné vysušení a lepení na stěny sušící komory nebo tvorbu shluků.

Mohou se vyskytnout i poruchy soudržnosti, zvláště při špatných podmínkách sušení. Při snižování teploty se mikrokapsuly mohou nafukovat a na povrchu mohou vzniknout praskliny. To opět způsobuje snížení schopnosti zadržet prchavých látek, a tím i snížení kvality [15].

## 3.4 MĚŘENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC

### 3.4.1 MĚŘENÉ PARAMETRY A ZPRACOVÁNÍ VÝSLEDKŮ

Základní problém při měření velikosti částic je: Jak popsat trojrozměrnou částici jedním číslem ?

Jediný geometrický útvar popsatelný jedním číslem je koule. Už u krychle vzniká problém, zda číslo vyjadřuje délku hrany nebo úhlopříčky. Navíc vlastnosti každého objektu mohou být kromě rozměrů popsány hmotností, objemem nebo povrchem.

Pro měření jednoduchých objektů se používá *teorie ekvivalentní koule*. Pokud chceme popsat například kvádr, můžeme k jeho popisu použít číslo vyjadřující průměr koule o stejném objemu.

Pokud máme ještě složitější částice, například zrna písku, můžeme je popsat velkým množstvím parametrů. Z mikroskopu získáme dvourozměrný obraz; ten může být popsán maximálním průměrem, minimálním průměrem, minimálním nebo maximálním Feretovým průměrem, průměrem kružnice opsané či vepsané, plochou, průměrem kružnice o stejné ploše jako obraz, úhlem popisujícím natočení obrazu, parametrem popisujícím tvar obrazu, ... Každý z těchto parametrů je užitečný, ale dává

informaci jiného charakteru. Z toho mimo jiné vyplývá, že nemůže existovat něco jako standard pro měření velikosti částic. Je ale možné mít definovaný standard pro měření velikostí částic získaných určitou technikou; jediné tak je totiž možné částice získané touto technikou porovnávat.

Pro počítání průměrných velikostí existují také různé matematické přístupy. Můžeme počítat aritmetický (délkový), kvadratický (plošný), kubický nebo jiný. Průměry se mezi sebou dají navzájem matematicky přepočítat, což ale přináší riziko značné chyby. Pokud budeme měřit elektronovým mikroskopem s chybou  $\pm 3\%$  a vypočítaný délkový průměr převedeme na objemový průměr (který je kubickou funkcí délkového průměru), musíme i chybu umocnit na třetí. Výsledná chyba tedy bude  $\pm 27\%$ . Naopak při používání laserové difrakce bude při stabilním vzorku za podmínek recirkulace v tekuté suspenzi chyba  $\pm 0,5\%$ . Při přepočítávání na délkový průměr bude chyba rovna třetí odmocnině z 0,5, tj.  $\pm 0,79\%$  [16].

### 3.4.2 TECHNIKY MĚŘENÍ

Používá se pět hlavních metod:

- sítování
- sedimentace
- snímání elektrozon
- mikroskopie
- laserová difrakce.

Z dalších metod je významná například fotonová korelační spektroskopie (PCS).

#### 3.4.2.1 SÍTA

Stará, ale levná a kdykoliv použitelná metoda pro větší částice, používá se v hornictví nebo v potravinářství. Umožňuje rozdělení částic do velikostních tříd. Není použitelná pro aerosoly a emulze; měření suchých prášků o velikosti menší než  $38 \mu\text{m}$  je obtížné. Přílnavé a adhezivní materiály, jako jíly, se měří obtížně a materiály jako  $0,3 \mu\text{m TiO}_2$  měřit nelze.

Čím delší jsou časy měření, tím jsou menší výsledky – částice se stihnou otočit tak, aby propadly sítem.

Výsledkem není věrné rozdělení hmotností, protože metoda pracuje s druhým nejmenším rozměrem částic. U tyčkovitých materiálů jako je třeba paracetamol můžeme proto získat neobvyklé výsledky.

#### 3.4.2.2 *SEDIMENTACE*

Tato metoda se používá v malířství a keramickém průmyslu. Provádí se buď pomocí jednoduchého vybavení, jako je Andreasenova pipeta, nebo velmi složitě za použití centrifug a rentgenů. Využívá přirozené tendence částic separovat se podle velikosti při sedimentaci v kapalném médiu. Při nejmodernější variantě této metody se objemová frakce každé velikostní třídy stanovuje adsorpcí jemných rentgenových paprsků [17].

Nehodí se pro emulze, které nesedimentují, nebo pro hustý materiál, který sedimentuje příliš rychle. Dalšími předpoklady jsou homogenita suspenze, přibližně izometrické částice, absence bobtnání a rozpouštění částic, koncentrace částic 1-2% a laminární proudění při sedimentaci. Teplota musí být monitorována z důvodu kontroly viskozity. Změna teploty o 1°C způsobí dvouprocentní změnu viskozity. Nevýhodou je také zdlouhavé měření. Nepravidelně tvarované částice, jako třeba diskovité kaolíny, mají ve srovnání s kruhovými delší doby sedimentace. Metoda má omezený rozsah, částice menší než 2 μm a větší než 50 μm se měří obtížně.

#### 3.4.2.3 *SNÍMÁNÍ ELEKTRICKÝCH PÁSEM (ELECTROZONE SENSING)*

Této metodě se také říká Coulterův počítač. Principem je elektronické počítání nevodivých částic v prostředí silného elektrolytu. Přítomnost částice v prostoru trysky vyvolá impuls napětí změnou odporu ( $\Delta R$ ) na elektrodách.

$$\Delta R = \frac{V}{S} R$$

(V ... objem částice ( $\mu\text{m}^3$ ),

S ... plocha průřezu trysky ( $\mu\text{m}^2$ ),

R ... odpor základního elektrolytu)

Metoda byla původně vyvinuta pro měření krevních buněk. Pro použití v průmyslu má mnoho nevýhod. Emulze se měří obtížně, aerosoly měřit nelze. Suché prášky musí být suspendovány. Elektrolyt, ve kterém probíhá měření, může způsobovat potíže u organických materiálů. Metoda vyžaduje kalibrační standardy, které jsou drahé

a mění velikost v elektrolytu oproti velikosti v destilované vodě. Je pomalá pro velké částice a je dost obtížná pro částice pod 2  $\mu\text{m}$ . Obtížně se měří porézní částice a husté materiály.

#### 3.4.2.4 MIKROSKOPIE

Výborná metoda, která umožňuje přímé měření požadovaných částic; je také relativně levná. Není ale vhodná pro kontrolu produkce nebo kvality přesahující určitý stupeň složitosti. Protože se zkoumá relativně málo částic, narůstá nebezpečí nereprezentativnosti vzorku. Pokud se měří distribuce hmotnosti (tj. trojrozměrné veličiny, takže ekvivalentně i objemu), výsledky mohou být přehnané. Vynechání jedné 10  $\mu\text{m}$  částice má u měření objemu stejný efekt jako vynechání tisíce 1  $\mu\text{m}$  částic ( $10^3 = 1000$ ). Americký Národní úřad pro standardy doporučuje proměření minimálně 10.000 obrazů (ne částic !) pro zachování statistické správnosti [18].

#### 3.4.2.5 LASEROVÁ DIFRAKCE

Přesněji se nazývá rozptyl světla při velmi malém úhlu (*low angle laser light scattering, LALLS*). V poslední době se v mnoha průmyslech stává preferovaným standardem pro popis částic nebo kontrolu kvality. Je velmi flexibilní. Je možné například měřit výstup ze sprejové trysky pro získání správné velikosti částic. To vede k širokému využívání v zemědělství a ve farmacii.

Suché prášky mohou být měřeny přímo, emulze a suspenze se měří v recirkulační cele. To zajišťuje vysokou reprodukovatelnost a vysoké rozlišení. Další výhodou je rychlost, výsledky získáváme do jedné minuty. Není potřeba kalibrace proti standardu, naopak přesnost přístroje může být lehce ověřena.

LLALS je nedestruktivní metoda. Výsledkem je rozdělení objemů, které může být při konstantní hustotě převedeno na rozdělení hmotností.

#### 3.4.2.6 FOTONOVÁ KORELAČNÍ SPEKTROSKOPIE (PCS)

Také rozptyl dynamického světla (Dynamic Light Scattering, DLS). Zjišťuje se velikost částic měřením rychlosti jejich difúze v kapalině. Suspendované částice jsou vystaveny laserovým paprskům a zjišťuje se množství rozptýlených paprsků. Tato metoda měří střední průměr částic a distribuci jejich velikostí [19].

## 3.5 MĚŘENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC NA ZETASIZERU

### 3.5.1 TEORIE

Zetasizer Nano používá při měření velikosti částic metodu rozptylu dynamického světla, DLS. Tato metoda měří Brownův pohyb a vztahuje ho k velikosti částic. Částice jsou ozářeny laserem a analyzuje se intenzita fluktuací rozptýleného světla.

Při ozáření malé částice světelným zdrojem, jako je například laser, dojde k rozptylu světla do všech směrů. Pokud se blízko částice nachází stínítko, bude ozářeno rozptýleným světlem. V případě obrovského počtu nehybných částic vznikne na stínítku mnoho skvrn. Světlé oblasti na stínítku vznikají tam, kde rozptýlené světlo dopadá na stínítko ve stejné fázi a interferuje za vzniku světlé skvrny. Tmavé oblasti vznikají tam, kde se fáze působí navzájem destruktivně a vyruší se.

V praxi se ale částice suspendované v kapalině pohybují Brownovým pohybem, který je způsoben náhodnými kolizemi s molekulami kapaliny obklopujícími částice. Důležitým rysem Brownova pohybu je to, že malé částice se pohybují rychleji a velké pomaleji. Vztah mezi velikostí a rychlostí částice při Brownovu pohybu je definován Stokes-Einsteinovým vztahem.

Vzhledem k pohybu částic se skvrny na stínítku budou také pohybovat. Konstruktivní a destruktivní sčítání fází rozptýleného světla způsobuje, že tmavé a světlé plochy na stínítku budou růst a ubývat na intenzitě. Zetasizer Nano měří poměr intenzity fluktuací a používá ho k vypočítání velikosti částic.

Vypočítání velikosti částic se děje za pomoci součásti zvané digitální korelátor. Korelátor v podstatě měří stupeň podobnosti mezi dvěma signály za časovou jednotku.

Pokud porovnáme intenzitu signálu v určitém místě stínítka v určitém čase ( $t$ ) s intenzitou signálu o malou chvíli později ( $t+x$ ), zjistíme že tyto dva signály jsou velmi podobné – nebo silně korelované. Pokud porovnáme původní signál se signálem o ještě více později ( $t$  vs.  $t+2x$ ), budou stále ještě podobné, ale už méně. Korelace se snižuje s časem.

Pokud porovnáme intenzitu signálu v čase  $t$  s intenzitou signálu v čase o hodně později, nenajdeme žádnou korelaci. Signály k sobě nebudou mít žádný vztah protože částice se pohybují v náhodných směrech Brownovým pohybem.



Pokud porovnáme intenzitu signálu se sebou samým, dostaneme perfektní korelaci (signály jsou identické). Perfektní korelace se označuje jedničkou, žádná korelace má hodnotu 0.

Při DSL se pohybujeme ve velmi malých časových intervalech. Při typickém rozložení skvrn je doba, za kterou dojde k redukci korelace na 0 v řádu jednotek až desítek milisekund. „O malou chvíli později“ ( $x$ ) znamená řád nanosekund až mikrosekund.

Pokud budeme měřit korelaci ve více časech ( $t$ ,  $t+x$ ,  $t+2x$ ,  $t+3x$ , ...), získáme korelační funkci. Hodnoty korelační funkce se budou od jedničky v počátku postupně snižovat až dosáhnou nuly.

Protože podle Stokes-Einsteinova vztahu je rychlost pohybu částic závislá na jejich velikosti, lze z korelační funkce odvodit velikost částic. Pokud měříme velké částice, rozložení skvrn na stínítku se bude měnit pomalu a i korelační funkce bude klesat pomalu. Naopak u malých částic se rozložení skvrn bude měnit rychle a i korelační funkce bude klesat strměji.

### 3.5.2 VLASTNÍ PROVEDENÍ

Typický DSL model se skládá ze šesti komponent. Laser, kyveta, detektor, tlumič, korelátor a počítač. Laser vysílá zdroj světla a osvětluje částice vzorku v kyvetě. Většina laserových paprsků prochází přímo, jen některé jsou rozptýleny částicemi vzorku. Detektor měří intenzitu rozptýleného světla. Protože částice rozptýlí světlo do všech směrů, je teoreticky možné umístit detektor kamkoliv a pokaždé bude bez problémů měřit rozptyl. U Zetasizeru Nano series se používá pozice detektoru v  $90^\circ$  (klasické uspořádání) nebo ve  $173^\circ$  (detekce zpětného rozptylu), v závislosti na konkrétním modelu. Detekce zpětného rozptylu má několik výhod: například paprsek neprochází celým vzorkem, takže nedochází tak často k vícenásobnému rozptylu, kde paprsek odražený od jedné částice je opět rozptýlen jinou částicí. Z důvodu průchodu světla menší vrstvou je takto možné měřit koncentrovanější vzorky. Další výhodou se týká nečistot. Například prachové částice bývají větší než částice vzorku. A velké částice většinou rozptylují světlo dopředu. Takže při měření detekcí zpětného rozptylu je riziko prachu značně zredukováno.

Intenzita světla musí být uvnitř specifického rozsahu, jinak ji detektor nezměří. Pokud by bylo detekováno příliš mnoho světla, detektor by se přetížil. Proto se

k redukci intenzity laseru a tím pádem i redukci intenzity rozptýleného světla používá tlumič. Pro vzorky, které rozptylují málo světla, jako malé částice nebo vzorky o nízké koncentraci musí být množství rozptýleného světla zvýšeno. V této situaci pustí tlumič do vzorku více světla. Naopak pro vzorky, které rozptylují hodně světla, jako např. velké částice nebo vzorky o vysoké koncentraci, musí být množství rozptýleného světla sníženo. V tomto případě musí tlumič redukovat množství světla přicházejícího do vzorku.

Rozptýlený intenzitní signál z detektoru je předán k dalšímu zpracování jako digitální signál do korelátoru. Ten porovná intenzitu rozptylu v po sobě jdoucích časech a vypočítá, jakou rychlostí se intenzita mění. Informace předá počítači, kde specializovaný software analyzuje data a vypočítá velikost částic [20].

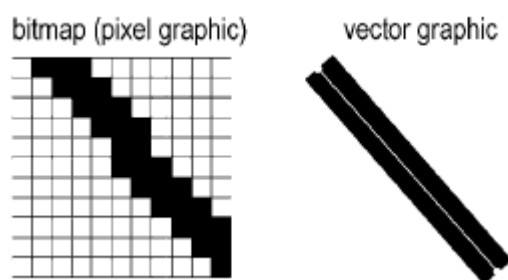
### 3.6 ANALÝZA OBRAZU

Pro hodnocení obrazu získaného mikroskopem se často používá kamera s elektronickým hodnocením zobrazení (*image analysis, analýza obrazu*).

#### 3.6.1 ZPRACOVÁNÍ OBRAZŮ

Grafiku můžeme ukládat a upravovat různými způsoby - jako bitmapy nebo jako vektorovou grafiku. Bitmapa je množina obrazových bodů (pixelů), vektorová grafika je soubor matematicky popsaných křivek (čára je ve vektorové grafice určena počátečním a koncovým bodem).

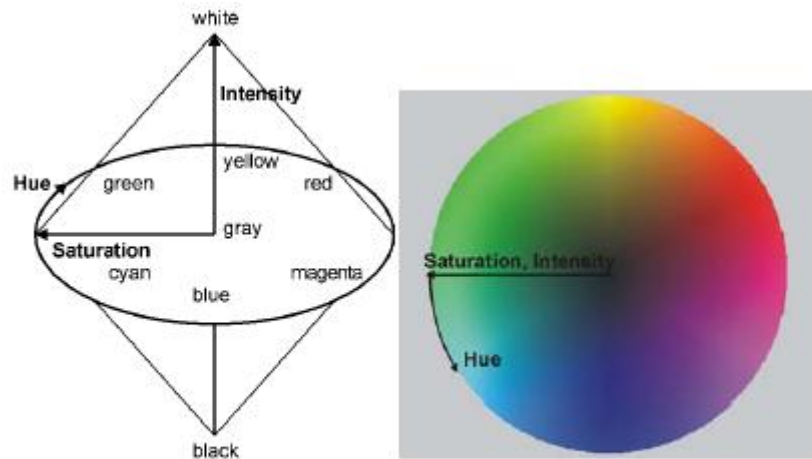
Obr. 5: Čára tvořená obrazovými body a vektorová čára (obojí při velkém zvětšení) [21]



Barvy můžeme popisovat buď modelem RGB nebo HSI.

RGB je zkratka red-green-blue. Míchání barev se děje aditivně jako na obrazovce televizoru. Obrazy RGB jsou také nazývány obrazy v pravých barvách a mohou být tvořeny až 16 777 216 (256 x 256 x 256) barvami díky aditivnímu míchání tří primárních barev, červené, zelené a modré. Pokud mají všechny tři složky nulové hodnoty, je výsledkem černá. Smícháním 100% tří primárních barev vznikne bílá.

HSI je jiný model popisu barevných hodnot. HSI je zkratka hue (odstín), saturation (sytost), intensity (intenzita). Hodnoty HSI lze z hodnot RGB získat převodem souřadnic. Model HSI je snáze pochopitelný než model RGB, protože jeho parametry přirozeněji odpovídají vnímání barev lidským okem.



Obr. 6: Model HSI (střední osa představuje intenzitu, vzdálenost od osy představuje sytost, úhel představuje odstín). Barevné kolo je dvourozměrná projekce barevného prostoru HSI (barva se mění s úhlem, sytost roste směrem k vnějším okrajům) [21]

Důležitým pojmem je také *gama korekce*. Gama korekce znamená selektivní zvýšení nebo snížení kontrastu obrazu podle hodnot intenzity:  $I(R) = I(O)^{1/\gamma}$ .  $I(R)$  je hodnota intenzity výsledného obrazu,  $I(O)$  je hodnota intenzity původního obrazu. Hodnota  $\gamma < 1$  obraz celkově ztmaví. Zvýší se kontrast světlých oblastí. Hodnota  $\gamma > 1$  obraz celkově zjasní. Zvýší se kontrast tmavých oblastí. Hodnota  $\gamma = 1$  obraz nijak nemění.

Obraz lze také upravovat pomocí operací s kontrastem nebo pomocí filtrů.

Operace s kontrastem jsou operace, při kterých jsou hodnoty šedé škály určitou funkcí převedeny na jiné, tj. nová hodnota šedé škály daného obrazového bodu je založena jen na jeho původní hodnotě. Operace s kontrastem jsou proto lokálními operacemi s obrazem. Operace s kontrastem umožňují zlepšení kvality obrazu s nízkým kontrastem.

Kontrast lze měnit odlišně podle oblastí s různými rozmezími hodnot jasu, čímž lze zvýraznit struktury, které v původním obrazu nebyly patrné.

**Histogram** je graf x/y, který zachycuje počty obrazových bodů, které mají konkrétní hodnotu šedé. Zachycuje, které hodnoty šedé škály se v obraze vyskytují, a jejich rozložení. Špičky označují hodnoty šedé škály, které se vyskytují často. Histogram nabízí další možnost, jak ověřit výsledky operace s kontrastem (kromě pouhého pohledu na to, jak obraz vypadá).

Jinými operacemi jsou filtry. U filtrů závisí jas obrazového bodu ve výsledném obraze na jasu původního obrazového bodu i obrazových bodů v okolí.

### 3.6.2 SAMOTNÁ ANALÝZA

Používá se analýza fáze nebo detekce částic.

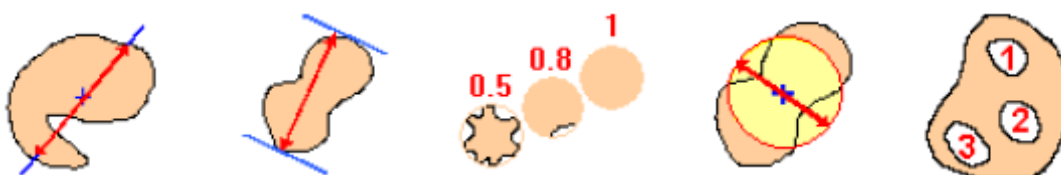
Analýza fáze je kvantitativní hodnocení plochy s ohledem na jednotlivé hodnoty šedé škály nebo barevné složky.

Částice se detekují podle hodnoty šedé škály. Částice je souvislá množina obrazových bodů, které spadají do definovaného rozmezí hodnot šedé škály. Aby detekce částic fungovala, musí částice jasně kontrastovat s pozadím. Nechtěné částice je možné vyloučit nastavením rozsahu požadované vlastnosti, tj. filtrem (jedná se ale o jiný typ filtrování než v předchozím odstavci). Všechny ostatní zjištěné částice jsou automaticky změřeny a popsány. Popsané částice lze poté podle nastavených parametrů třídít do jednotlivých tříd klasifikačního schématu.

Pro popis částic se používají různé parametry :

- ❖ ID - jedinečné identifikační číslo částice
- ❖ Plocha (Area) - plocha částice v jednotkách aktuální kalibrace obrazu. Plocha je vypočtena vynásobením počtu obrazových bodů kalibračními faktory os X a Y
- ❖ Obvod (Perimeter) - součet vzdáleností po uzavřené křivce obvodu
- ❖ Maximální vnější průměr (Diameter Outer Max) - největší vzdálenost okrajů částice měřená po úsečce procházející středem
- ❖ Maximální Feretův průměr (Feret Max) - největší vzdálenost rovnoběžných tečen procházejících protilehlými okraji částice
- ❖ Tvarový faktor (Shape Factor) - vyjadřuje kulatost částice. Kružnice má tvarový faktor 1, všechny ostatní tvary mají tvarový faktor menší než 1. Vlivem zaokrouhlovací chyby může být u velmi malých částic někdy větší než 1
- ❖ Průměr ekvivalentní kružnice (Equivalent Circle Diameter, ECD) - hodnota ECD je průměr kružnice, která má stejnou plochu jako částice
- ❖ Počet děr (Hole Count) - počet děr v částici

Obr. 7: Některé parametry používané při analýze obrazu (maximální vnější průměr, maximální Feretův průměr, tvarový faktor, průměr ekvivalentní kružnice, počet děr)



## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 MATERIÁL

#### 4.1.1 CHEMIKÁLIE

- Mannitol pro infusions, Roquette
- Xylitol Chemopharm
- Pentaerythritol 98%, Sigma-Aldrich
- Polyakrylát-polyalkohol, Sigma-Aldrich
- Methanol p.a., Lachema
- Polyethylenimin, 80% polyethoxylovaný, Sigma-Aldrich
- Bovinní sérový albumin, Sigma-Aldrich
- Pupalkový olej – Kulich, Hradec Králové

#### 4.1.2 PŘÍSTROJE

- sprejová sušárna Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švýcarsko)
- Zetasizer ZS Nano Series (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Velká Británie)
- mikroskop Olympus BX 51
- PC s programem analySIS<sup>®</sup> FIVE (Soft Imaging System GmbH, Münster, Německo)
- laboratorní váhy Kern

## 4.2 METODY

### 4.2.1 PŘÍPRAVA KOLOIDNÍCH ČÁSTIC STRÍBRA

Příprava spočívá v redukci  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  komplexu maltosou v alkalickém prostředí. Koncentrace reakčních látek v systému je  $10^{-3}$  mol/l  $\text{AgNO}_3$ ,  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/l  $\text{NH}_3$ ,  $10^{-2}$  mol/l  $\text{NaOH}$  a  $10^{-2}$  mol/l maltosy.

K zásobnímu roztoku uchovávanému ve tmě se přidá zásobní roztok čpavku. Vzniklý komplex se naředí vodou a po té se k němu přidá zásobní roztok NaOH. Pak následuje nástřik zásobního roztoku redukční látky.

Redukce se provádí za použití elektromagnetické míchačky. Celý systém je nutné intenzívně míchat po celou dobu redukce. Nástřik redukční látky se provádí automatickou pipetou, a to v co nejkratším čase. Použitá reakční nádoba musí být dokonale čistá k zamezení vzniku částic heterogenní nukleací. Při opakované přípravě koloidu stříbra se vymývá reakční nádoba i s míchadlem ve zředěné kyselině dusičné (1:1) cca 5 minut. Všechny zásobní roztoky musí být před každou syntézou koloidu stříbra čerstvé.

Složení „blank“ roztoku je stejné, kromě dusičnanu stříbrného, tj.  $\text{NH}_3$ , NaOH a maltosa o stejných koncentracích.

#### 4.2.2 KONCENTROVÁNÍ

Koncentrování probíhalo po vložení dialyzační trubičky z celulózové membrány s polyakrylát-polyalkoholem do disperze koloidního stříbra.

#### 4.2.3 SPREJOVÉ SUŠENÍ

Sušilo se z vodných nebo methanolických roztoků. Sušení probíhalo za teploty 105 - 110°C u vodných roztoků a za teploty 80°C u methanolických roztoků. Výkon čerpadla na sušárně byl nastaven na 5 až 10%. Výkon aspirátoru byl nastaven na 100%, u problémovějších vzorků (vzorky s xylitolem nebo s BSA a s PEI-PEO) byl výkon aspirátoru snížen na 70 až 80%.

#### 4.2.4 MĚŘENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC

Měření velikosti částic probíhalo jednak na Zetasizeru a poté analýzou obrazu pomocí softwaru analySIS<sup>®</sup> FIVE. Výsledky ze Zetasizeru jsou uvedeny v souhrnných tabulkách vedle zeta potenciálu, výsledky z mikroskopu jsou uvedeny v samostatných tabulkách s rozdělením do velikostních tříd.

#### 4.2.5 MIKROSKOPOVÁNÍ

Preparáty byly připravovány v pupalkovém oleji.

#### 4.2.6 ANALÝZA OBRAZU

Analýza obrazu pomocí softwaru analySIS<sup>®</sup> FIVE probíhala za těchto parametrů:

- Nastavení prahů (Set Tresholds) v rozmezí 146 až 155 (podle ostrosti obrazu)
- Pravidla detekce (Define Detection):
  - Filtr pro velikost částic: minimálně 30 obrazových bodů  
(Particle Filter: Minimum 30 Pixel)
  - Zahrnuto diagonální spojení obrazových bodů (Include Diagonals)
  - Z hodnocení vyřazeny částice dotýkající se hran snímaného obrazu  
(Exclude Border particles)

Hodnocení mikročástic bylo provedeno měřením jejich velikosti, a to za použití parametru středního průměru. Další měřené parametry byly plocha mikročástic, jejich tvar a Feretův průměr.

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 VLIV ČÁSTIC KOLOIDNÍHO STŘÍBRA NA RYCHLOST DIALÝZY

Tab. 1. Kinetika koncentrování roztoku koloidního stříbra po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu

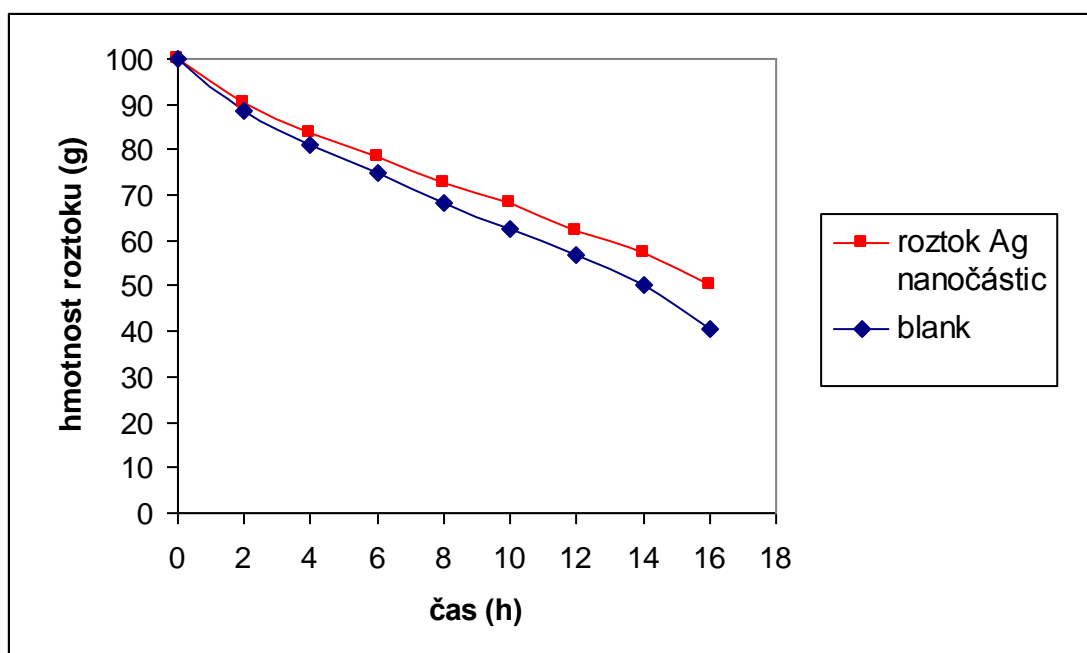
<i>Čas (h)</i>	<i>Hmotnost roztoku (g)</i>	<i>Úbytek hmotnosti (g)</i>	<i>Procento úbytku (%)</i>	<i>Zeta potenciál (mV)</i>	<i>Velikost částic (nm)</i>
0	100,00	---	0,00	-21,02	75,52
2	90,32	9,68	9,68	-24,76	76,90
4	83,90	6,42	16,10	-24,26	79,41
6	78,30	5,60	21,70	-27,14	79,29
8	72,54	5,76	27,46	-31,18	77,53
10	68,20	4,34	31,80	-27,31	122,70
12	62,04	6,16	37,96	-28,10	77,91
14	57,10	4,94	42,90	-29,44	78,85
16	50,24	6,86	49,76	-31,17	76,96

Tab. 2. „Blank“ roztok (pouze sodné ionty, amoniak, maltosa), kinetika koncentrování po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu

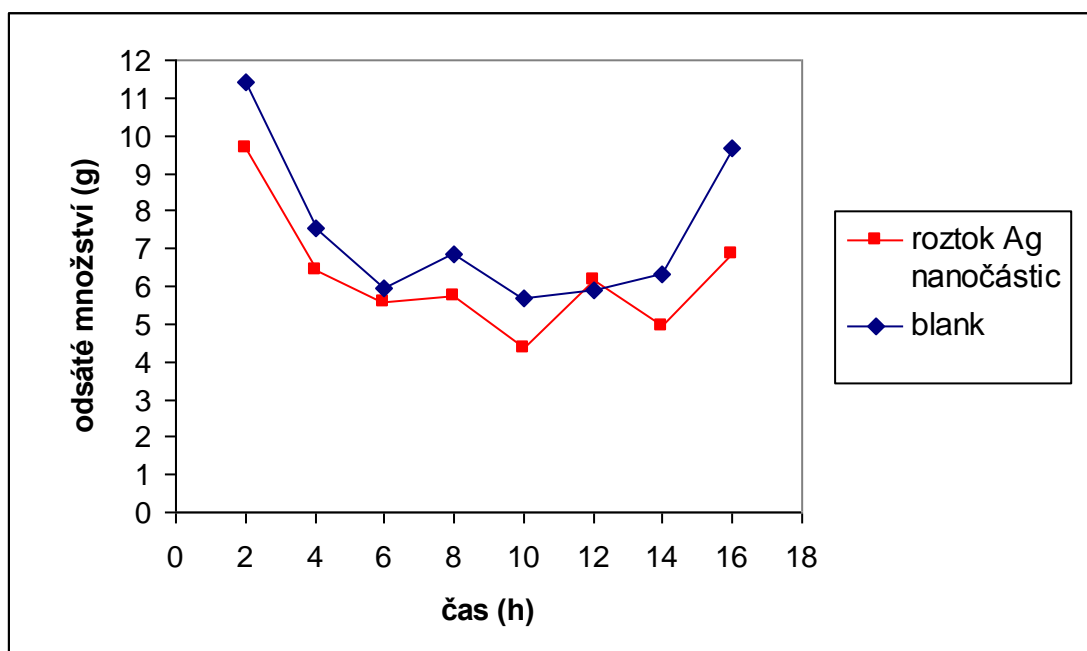
<i>Čas (h)</i>	<i>Hmotnost roztoku (g)</i>	<i>Úbytek hmotnosti (g)</i>	<i>Procento úbytku (%)</i>
0	100,00	---	0,00
2	88,57	11,43	11,43
4	81,03	7,54	18,97
6	75,06	5,97	24,94
8	68,19	6,87	31,81
10	62,50	5,69	37,50
12	56,61	5,89	43,39
14	50,28	6,33	49,72
16	40,61	9,67	59,39



Obr. 8. Hmotnost roztoku během koncentrování



Obr. 9. Odsáté množství každou hodinu (ne-kumulativně)



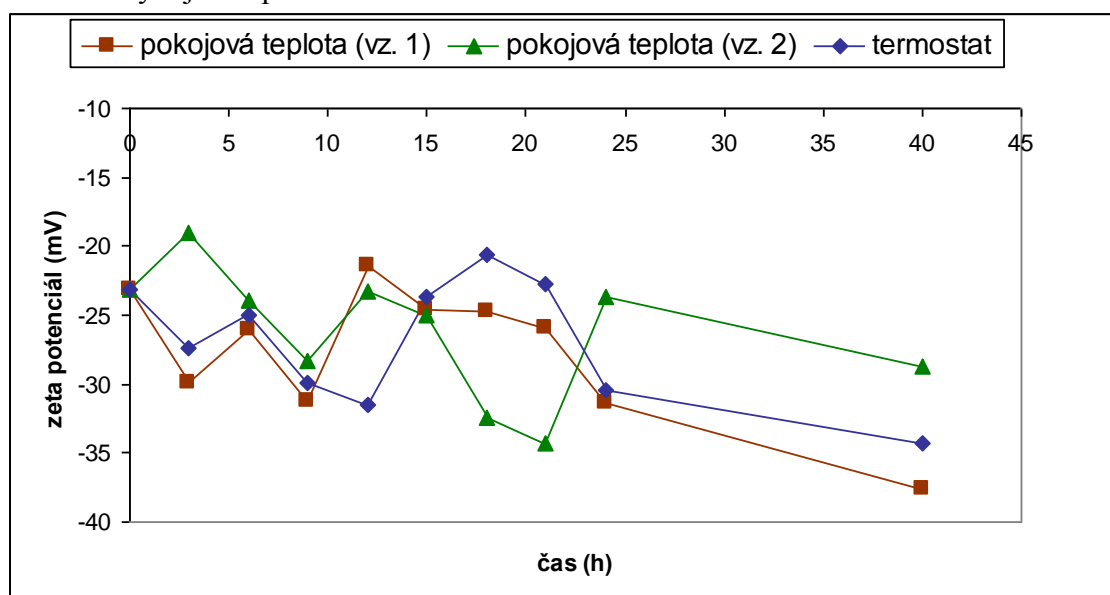
## 5.2 KINETIKA DIALÝZY ROZTOKU S KOLOIDNÍM STŘÍBREM PŘI RŮZNÝCH TEPLOTÁCH; VLIV DOBY UCHOVÁVÁNÍ KONCENTRÁTU

Tab. 3. Kinetika koncentrování roztoku koloidního stříbra po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu (při pokojové teplotě) (vzorek 1)

Koncentrování bylo ukončeno po 40 hodinách, poté byla sledována stabilita.

Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	100,00	---	0,00	-23,18	75,85
3	83,10	16,90	16,90	-29,86	78,88
6	75,10	8,00	24,90	-26,11	75,36
9	67,01	8,09	32,99	-31,22	81,07
12	61,51	5,50	38,49	-21,45	100,10
15	57,11	4,40	42,89	-24,62	76,96
18	51,41	5,70	48,59	-24,76	102,50
21	47,42	3,99	52,58	-25,90	79,06
24	43,93	3,49	56,07	-31,42	77,29
40	32,44	11,49	67,56	-37,59	84,95
65	stabilita po 4 dnech			-33,80	77,15
160	stabilita po 8 dnech			-34,23	76,68

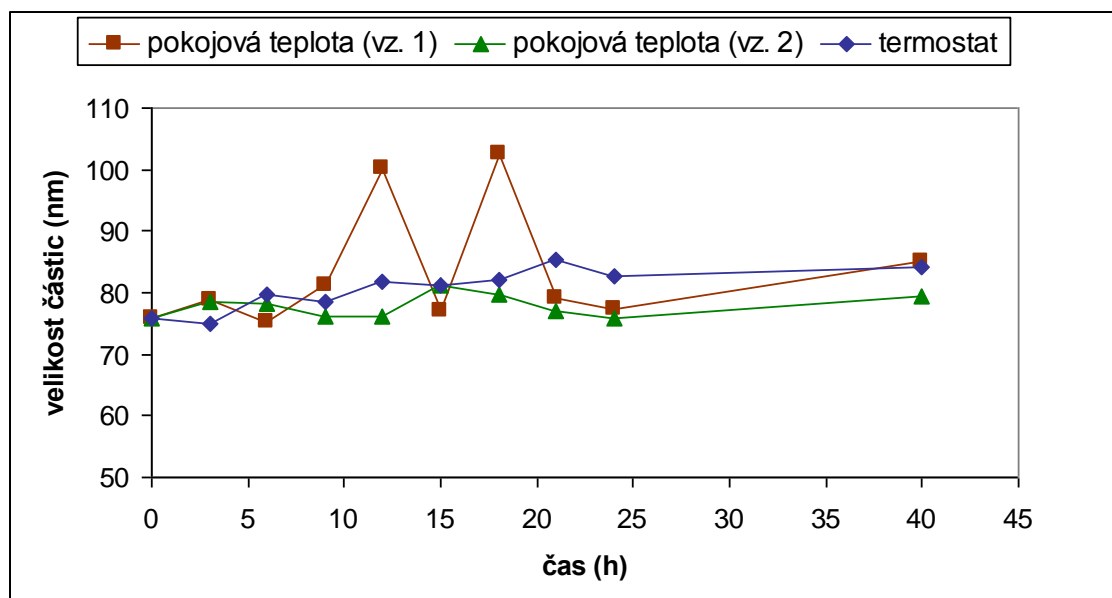
Obr. 10. Vývoj zeta potenciálu během koncentrování



Tab. 4. Kinetika koncentrování roztoku koloidního stříbra po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu v termostatu při teplotě 37°C

Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	100,00	---	0,00	-23,18	75,85
3	78,40	21,60	21,60	-27,36	74,87
6	66,53	11,87	33,47	-25,02	79,80
9	54,50	12,03	45,50	-29,86	78,61
12	47,35	7,15	52,65	-31,53	81,83
15	41,75	5,60	58,25	-23,62	81,17
18	35,00	6,75	65,00	-20,67	81,99
21	31,12	3,88	68,88	-22,70	85,42
24	27,18	3,94	72,82	-30,39	82,55
40	15,49	11,69	84,51	-34,24	84,14
65	<b>stabilita po 4 dnech</b>			-31,90	84,36

Obr. 11. Velikost částic během koncentrování



(pozn. vzorek 2 je vzorek z tabulky 5)

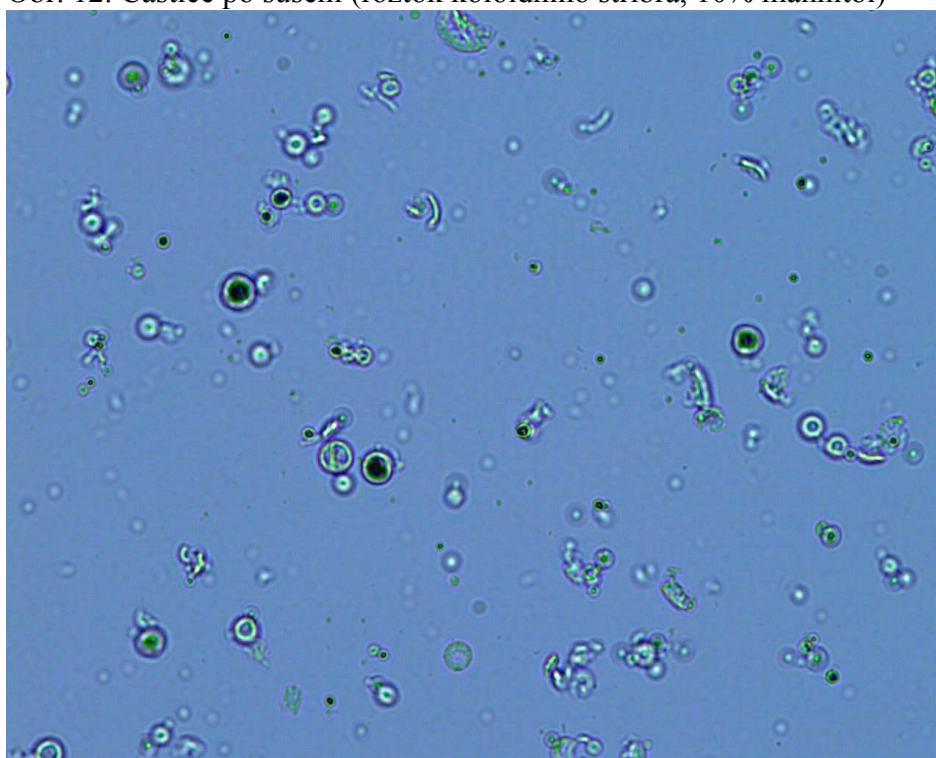
### 5.3 Vliv dialýzy a sušení koncentrovaného systému koloidního stříbra s mannitolem na parametry částic koloidního stříbra

Tab. 5. Koncentrování roztoku koloidního stříbra po vložení dialyzační trubičky s 10g polyakrylát-polyalkoholu, poté sušení s 10% mannitolu

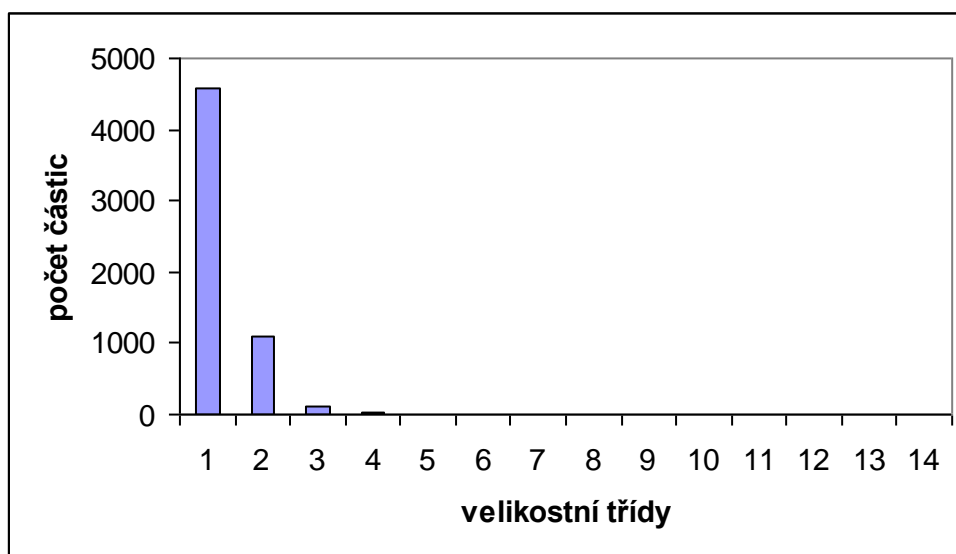
Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	500,0	---	0,0	-23,18	75,85
3	481,0	19,0	3,80	-19,06	78,54
6	464,3	16,7	7,14	-23,99	78,11
9	444,8	19,5	11,04	-28,38	76,10
12	428,5	16,3	14,30	-23,26	76,18
15	414,9	13,6	17,02	-25,04	81,17
18	398,9	16,0	20,22	-32,47	79,62
21	384,3	14,6	23,14	-34,25	76,96
24	368,1	16,2	26,38	-23,65	75,82
40	317,0	51,1	36,60	-28,78	79,41
65	268,8	48,2	46,24	-28,42	78,63
---	<b>roztok po přidání mannitolu</b>			-25,35	96,55
---	<b>částice po sušení</b>			-23,64	94,46

Obr. 12. Částice po sušení (roztok koloidního stříbra, 10% mannitol)

2000:1



Obr. 13. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra, 10% mannitol)



Tab 6. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra, 10% mannitol)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
1	0,00	5,00	4582
2	5,00	10,00	1100
3	10,00	15,00	110
4	15,00	20,00	15
5	20,00	25,00	3
6	25,00	30,00	0
7	30,00	35,00	1
8	35,00	45,00	0
9	45,00	55,00	0
10	55,00	65,00	0
11	65,00	75,00	0
12	75,00	85,00	0
13	85,00	125,00	0
14	125,00	165,00	0

Průměr 3,49  $\mu\text{m}$

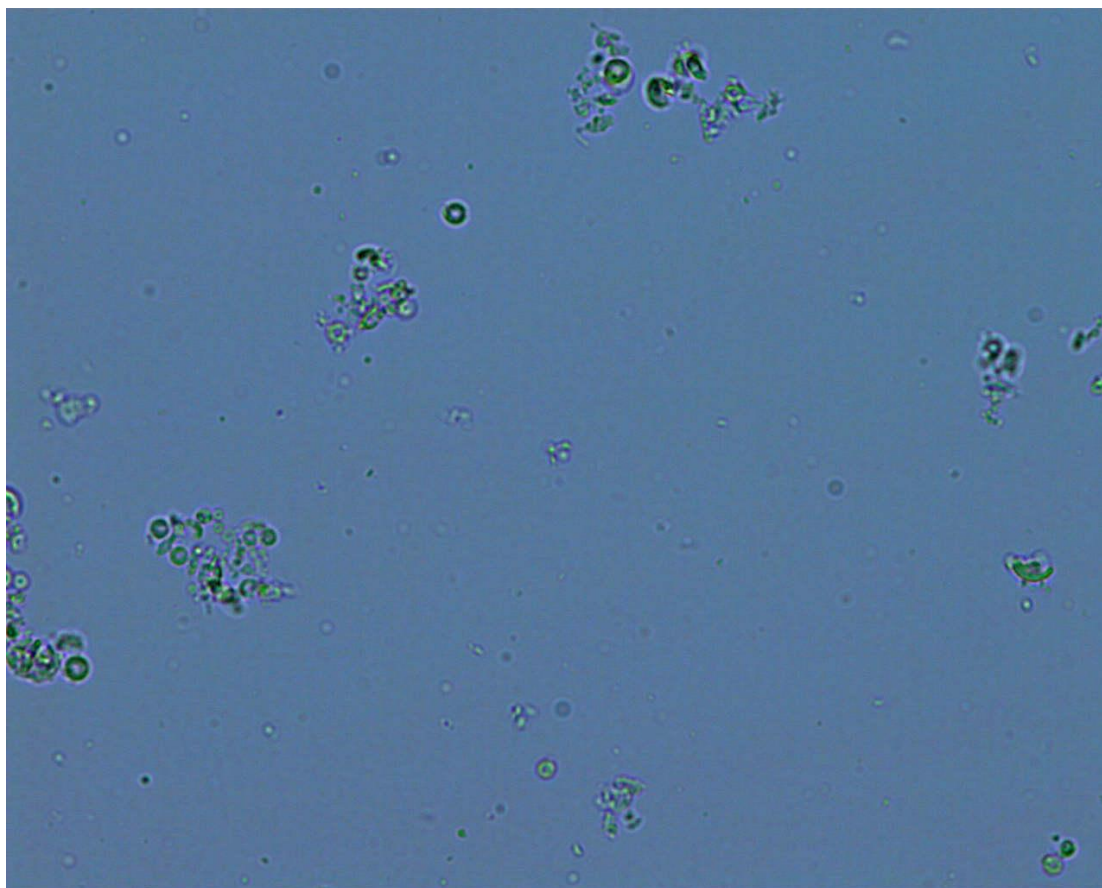
Medián 2,66  $\mu\text{m}$

Tab. 7. Koncentrování roztoku koloidního stříbra po vložení dialyzační trubičky s 10g polyakrylát-polyalkoholu, poté sušení s 5% mannitolu

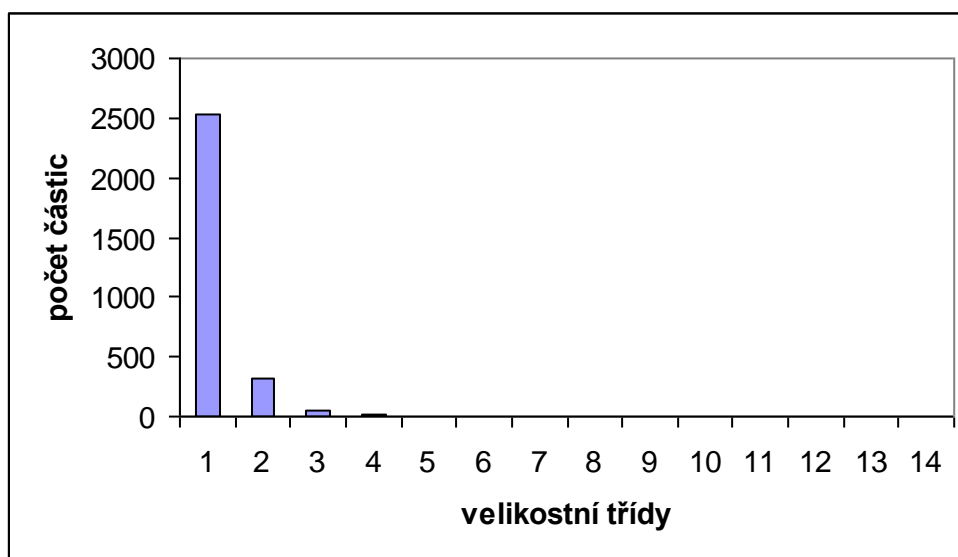
Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	500,0	---	0,0	-23,18	75,85
3	464,1	35,9	7,18	-28,98	119,50
6	438,7	25,4	12,26	-24,52	77,87
48	179,1	259,6	64,18	-26,22	77,77
---	s mannitolem 5%			-23,29	83,46
---	po sušení			-30,01	100,80

Obr. 14: Částice po sušení (roztok koloidního stříbra, 5% mannitol)

2000:1



Obr. 15. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra, 5% mannitol)



Tab 8. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra, 5% mannitol)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	μm	μm	
1	0,00	5,00	2538
2	5,00	10,00	319
3	10,00	15,00	58
4	15,00	20,00	13
5	20,00	25,00	2
6	25,00	30,00	0
7	30,00	35,00	1
8	35,00	45,00	0
9	45,00	55,00	0
10	55,00	65,00	0
11	65,00	75,00	0
12	75,00	85,00	0
13	85,00	125,00	0
14	125,00	165,00	0

Průměr 2,96 μm

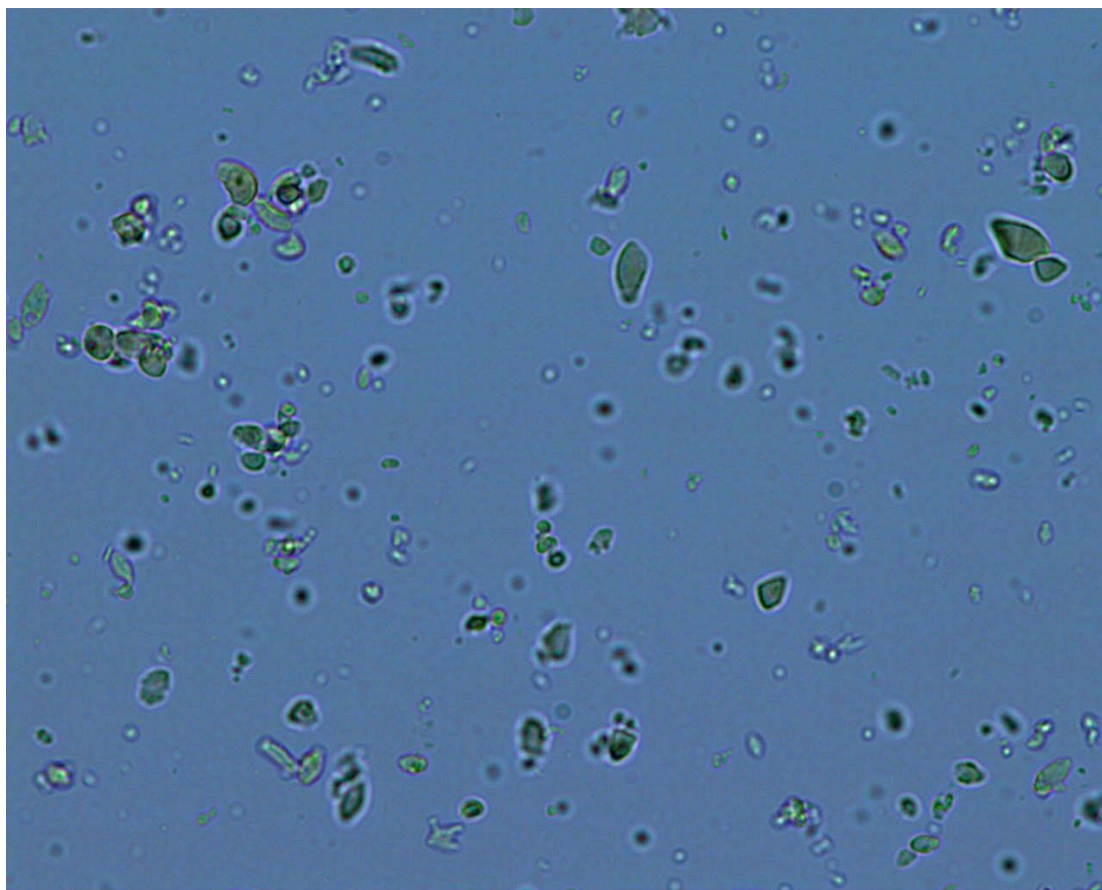
Medián 2,06 μm

Tab. 9. Koncentrování roztoku koloidního stříbra s 0,1% BSA po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu, poté sušení s 5% mannitolu

Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	100,0	---	0,0	-21,65	80,79
3	86,8	13,2	13,2	-27,45	81,77
6	80,2	6,6	19,8	-24,89	81,15
48	37,7	22,8	62,3	-24,04	82,95
---	s mannitolem 5%			-28,59	87,58
---	po sušení			-26,61	87,78

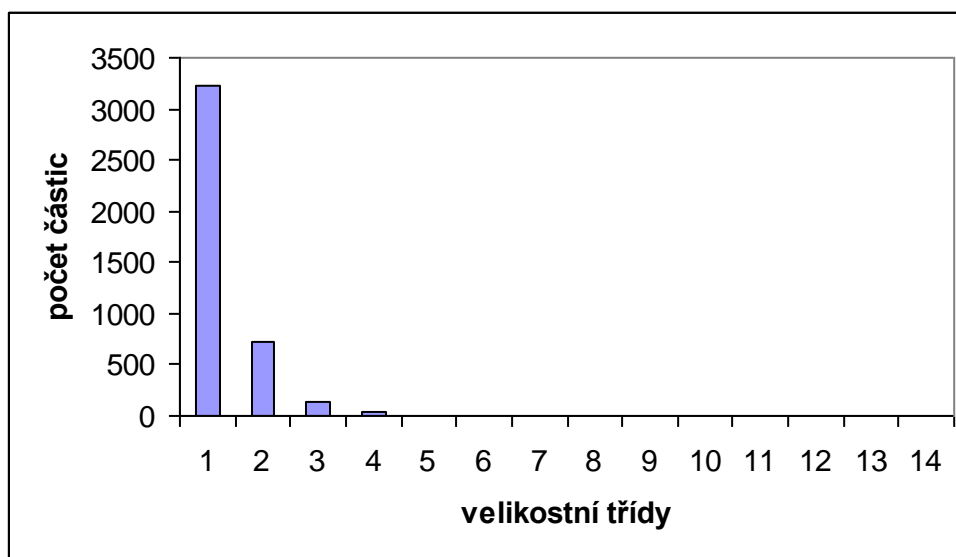
Obr. 16. Částice s 0,1% BSA po sušení (roztok koloidního stříbra, 5% mannitol)

2000:1





Obr. 17. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra + 0,1% BSA, 5% mannitol)



Tab. 10. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra + 0,1% BSA, 5% mannitol)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	μm	μm	
1	0,00	5,00	3221
2	5,00	10,00	718
3	10,00	15,00	137
4	15,00	20,00	37
5	20,00	25,00	6
6	25,00	30,00	1
7	30,00	35,00	0
8	35,00	45,00	0
9	45,00	55,00	0
10	55,00	65,00	0
11	65,00	75,00	0
12	75,00	85,00	0
13	85,00	125,00	0
14	125,00	165,00	0

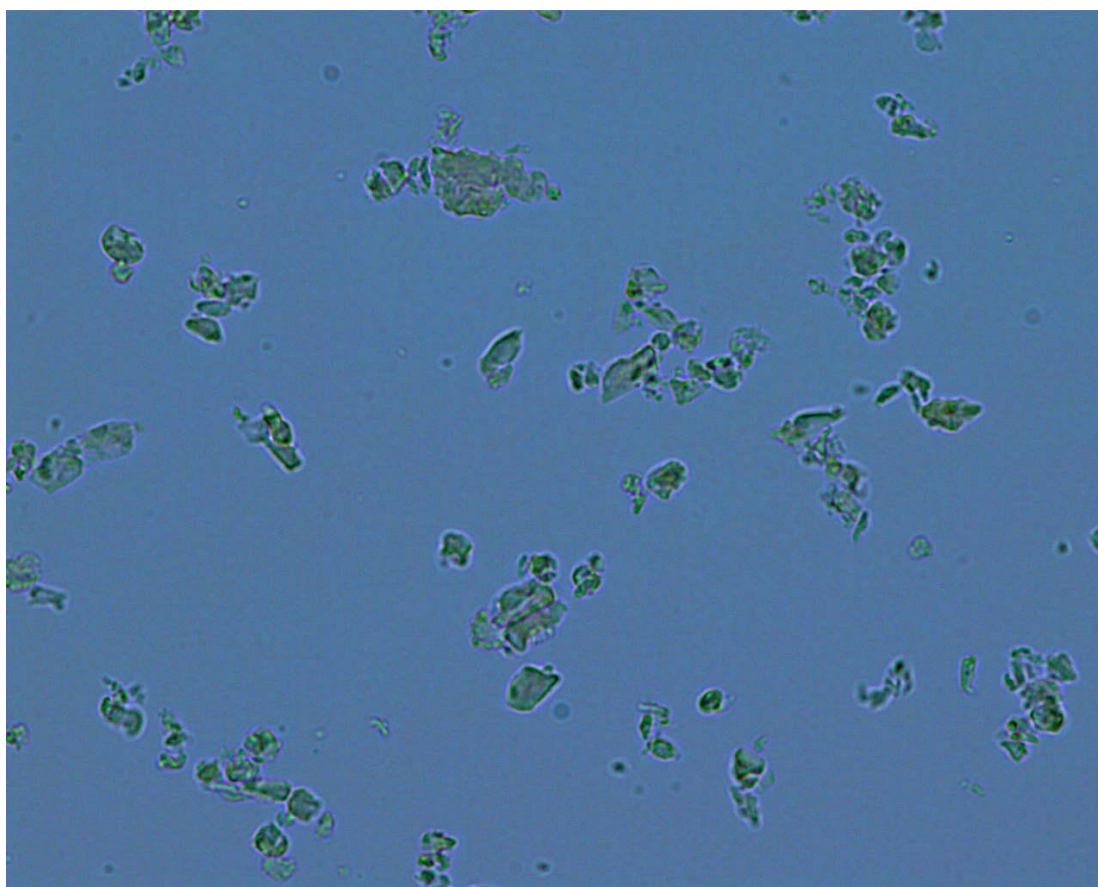
Průměr 4,01 μm

Medián 3,17 μm

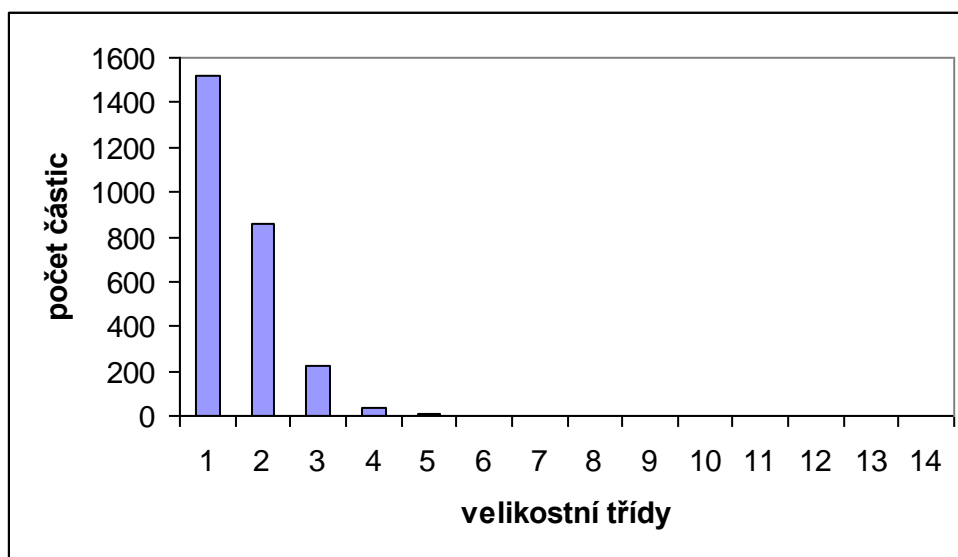
Tab. 11. Koncentrování roztoku koloidního stříbra s 0,1% PEI-PEO po vložení dialyzační trubičky s 5g polyakrylát-polyalkoholu, poté sušení s 5% mannitolu

Čas (h)	Hmotnost roztoku (g)	Úbytek hmotnosti (g)	Procento úbytku (%)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	100,0	---	0,0	8,27	91,35
3	83,5	16,5	16,5	13,69	87,33
6	76,7	6,8	23,3	15,77	87,60
48	38,6	22,0	61,4	15,42	81,13
---	s mannitolem 5%			18,71	90,70
---	po sušení			5,98	119,10

Obr. 18. Částice s 0,1% PEI-PEO po sušení (roztok koloidního stříbra, 5% mannitol)  
2000:1



Obr. 19. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra + 0,1% PEI-PEO, 5% mannitol)



Tab. 12. Rozložení velikosti částic (roztok koloidního stříbra + 0,1% PEI-PEO, 5% mannitol)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
1	0,00	5,00	1523
2	5,00	10,00	860
3	10,00	15,00	220
4	15,00	20,00	36
5	20,00	25,00	6
6	25,00	30,00	1
7	30,00	35,00	1
8	35,00	45,00	0
9	45,00	55,00	0
10	55,00	65,00	0
11	65,00	75,00	0
12	75,00	85,00	0
13	85,00	125,00	0
14	125,00	165,00	0

Průměr 5,04  $\mu\text{m}$

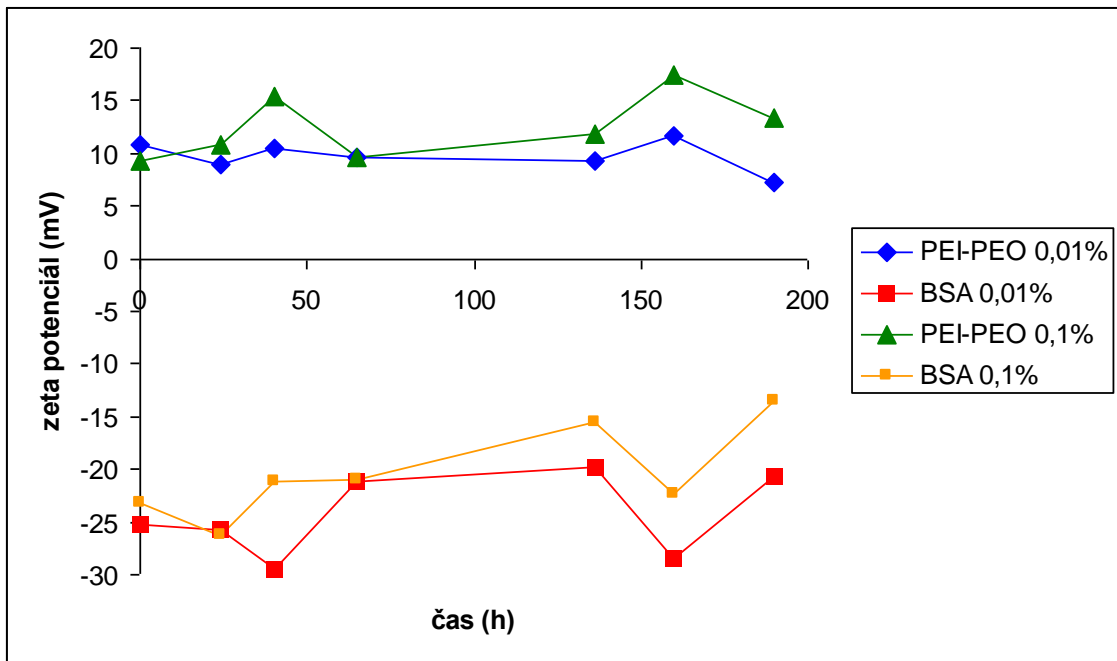
Medián 4,09  $\mu\text{m}$

## 5.4 PARAMETRY ČÁSTIC KOLOIDNÍHO STŘÍBRA MODIFIKOVANÝCH ADSORPČNÍMI POLYMERY

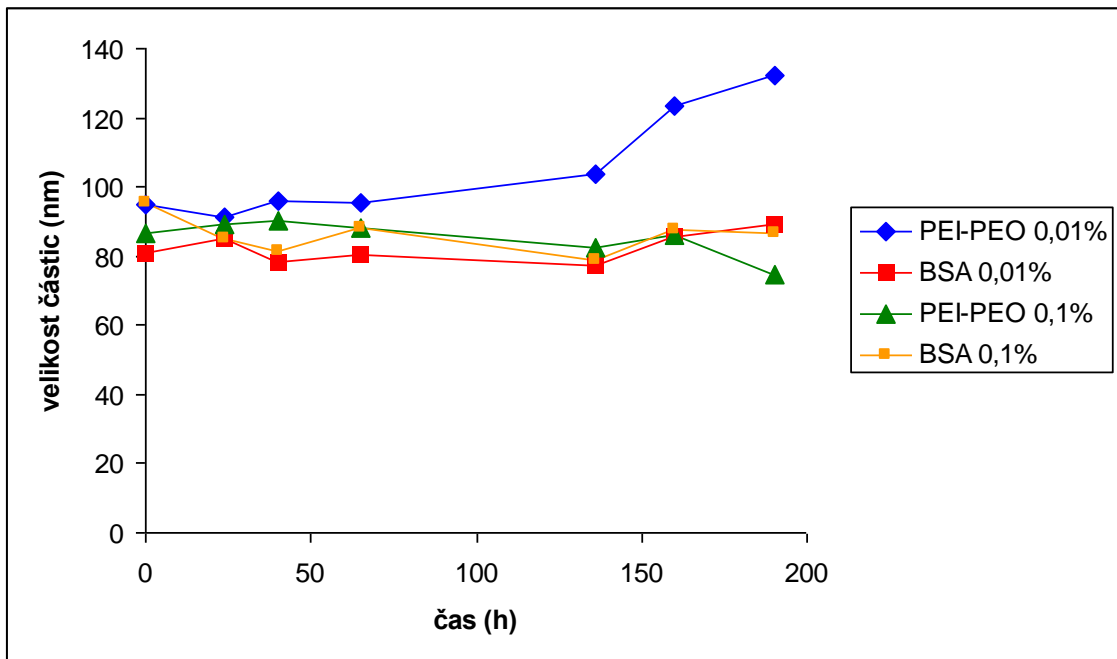
Tab. 13.: Roztoky koloidních částic stříbra s PEI-PEO a BSA - stabilitní test

Čas (h)	PEI - PEO 0,01 %		BSA 0,01%		PEI - PEO 0,1 %		BSA 0,1%	
	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)	Zeta potenciál (mV)	Velikost částic (nm)
0	10,80	94,63	-25,26	80,78	9,20	86,80	-23,12	95,52
24	9,03	91,06	-25,80	85,12	10,76	89,42	-26,28	84,83
40	10,51	96,07	-29,47	78,10	15,33	90,32	-21,20	81,63
65	9,63	95,47	-21,23	80,23	9,59	88,13	-21,07	88,36
136	9,26	103,60	-19,73	77,38	11,90	82,61	-15,57	78,79
160	11,72	123,40	-28,54	85,60	17,51	85,92	-22,43	87,60
190	7,22	132,40	-20,61	89,01	13,36	74,70	-13,55	86,58

Obr. 20. Zeta potenciál částic v roztocích s BSA a PEI-PEO



Obr. 21. Velikost částic v roztocích s BSA a PEI-PEO



## 5.5 SUŠENÍ MIKROČÁSTIC Z VODNÝCH A METHANOLOVÝCH ROZTOKŮ

### 5.5.1 SUŠENÍ Z METHANOL-VODNÝCH ROZTOKŮ

A) Xylitol 10 g

Methanol 90 g

Voda 40 g

Při menším množství vody se xylitol nerozpustí.

Výsledek sušení: nebyl produkt, lepil se na stěny sušárny.

B) Pentaerythritol 10 g

Methanol 90 g

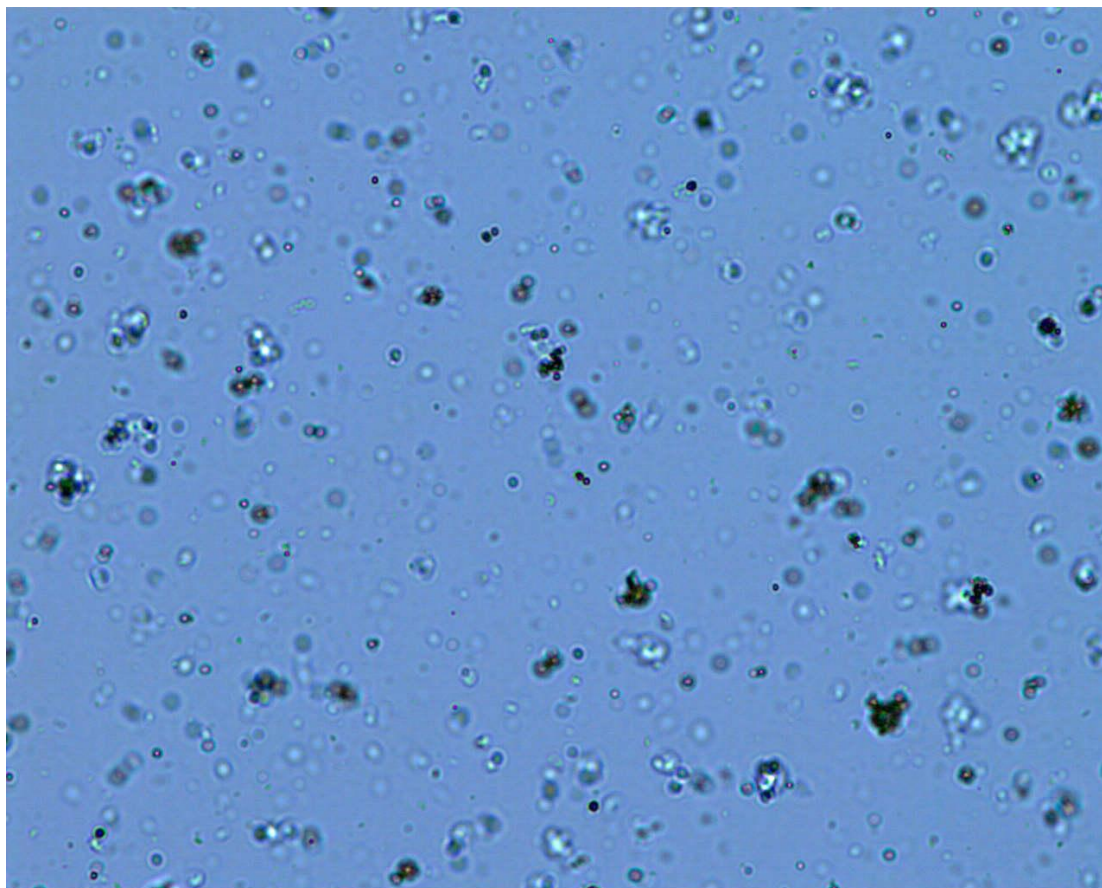
Voda 200 g

Při menším množství vody se pentaerythritol nerozpustí.

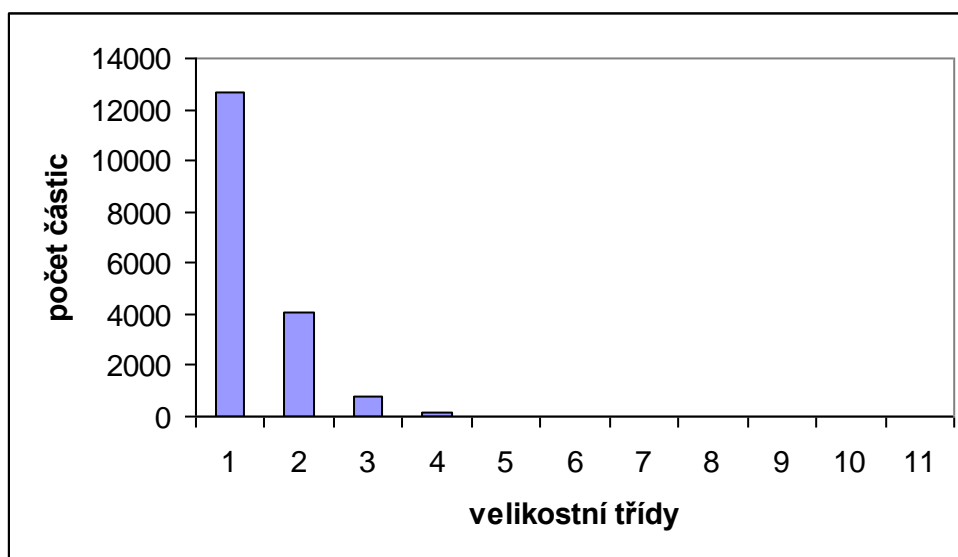
Výsledek sušení: viz obrázek, tabulka a graf.

Obr. 22. Částice po sušení (vzorek B)

2000:1



Obr. 23. Rozložení velikosti částic (vzorek B)



Tab. 14. Rozložení velikosti částic (vzorek B)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
1	0,00	3,00	12697
2	3,00	6,00	4063
3	6,00	9,00	745
4	9,00	12,00	158
5	12,00	15,00	32
6	15,00	18,00	9
7	18,00	21,00	2
8	21,00	24,00	0
9	24,00	27,00	0
10	27,00	30,00	0
11	30,00	33,00	0

Průměr 2,71  $\mu\text{m}$

Medián 2,15  $\mu\text{m}$

## 5.5.2 SUŠENÍ Z VODNÝCH ROZTOKŮ

C) Mannitol 5 g

Xylitol 5 g

Voda 90 g

Výsledek sušení: nebyl produkt, lepil se na stěny sušárny.

D) Mannitol 8 g

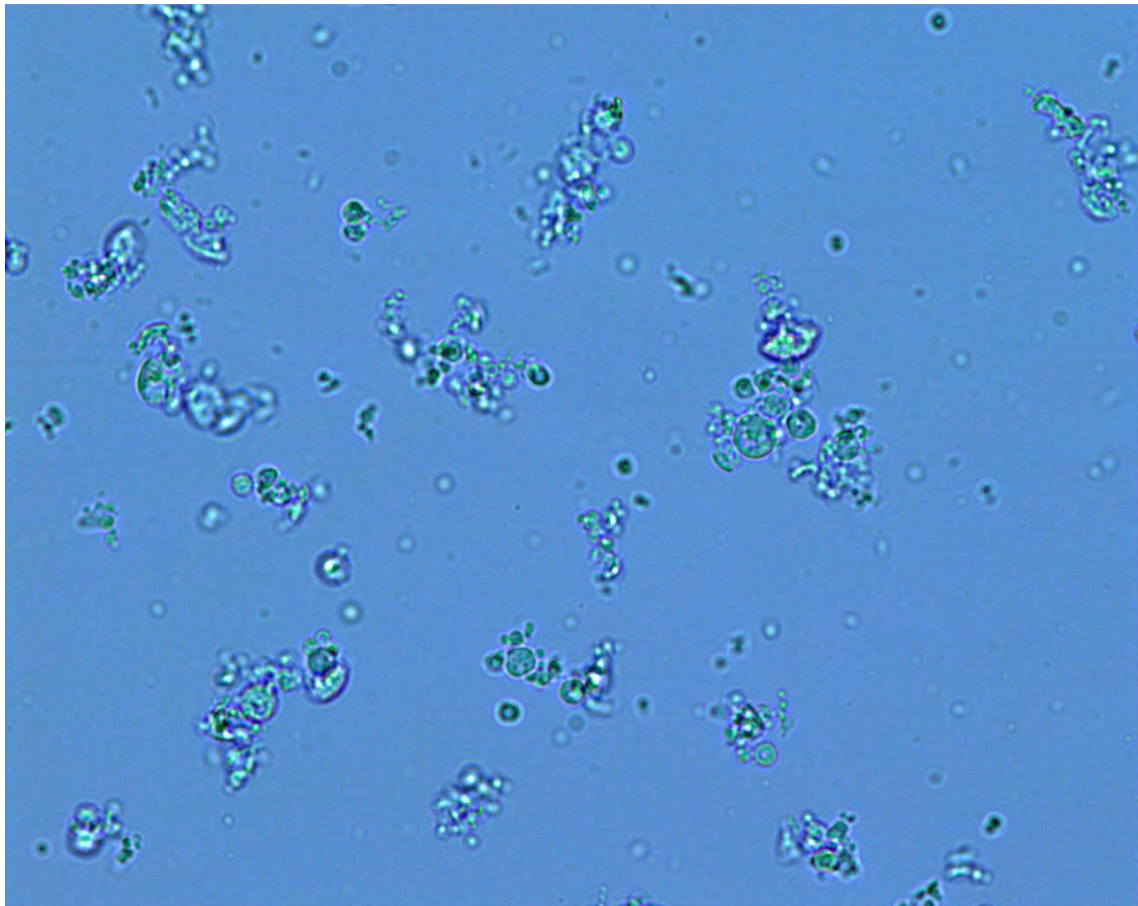
Xylitol 2 g

Voda 90 g

Výsledek sušení: viz obrázek, tabulka a graf.

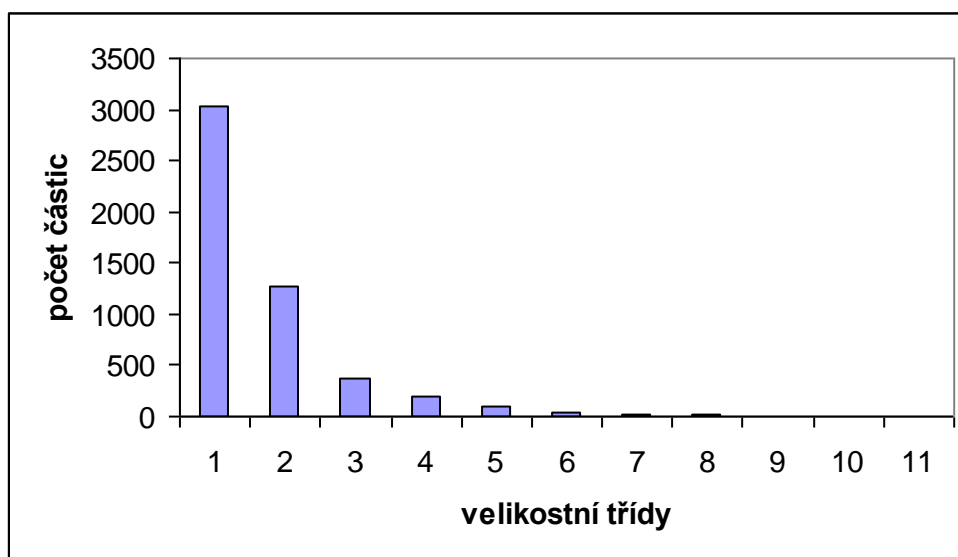
Obr. 24. Částice po sušení (vzorek D)

2000:1





Obr. 25. Rozložení velikosti částic (vzorek D)



Tab. 15. Rozložení velikosti částic (vzorek D)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	μm	μm	
1	0,00	3,00	3039
2	3,00	6,00	1269
3	6,00	9,00	366
4	9,00	12,00	198
5	12,00	15,00	94
6	15,00	18,00	36
7	18,00	21,00	16
8	21,00	24,00	10
9	24,00	27,00	1
10	27,00	30,00	1
11	30,00	33,00	0

Průměr 3,65 μm

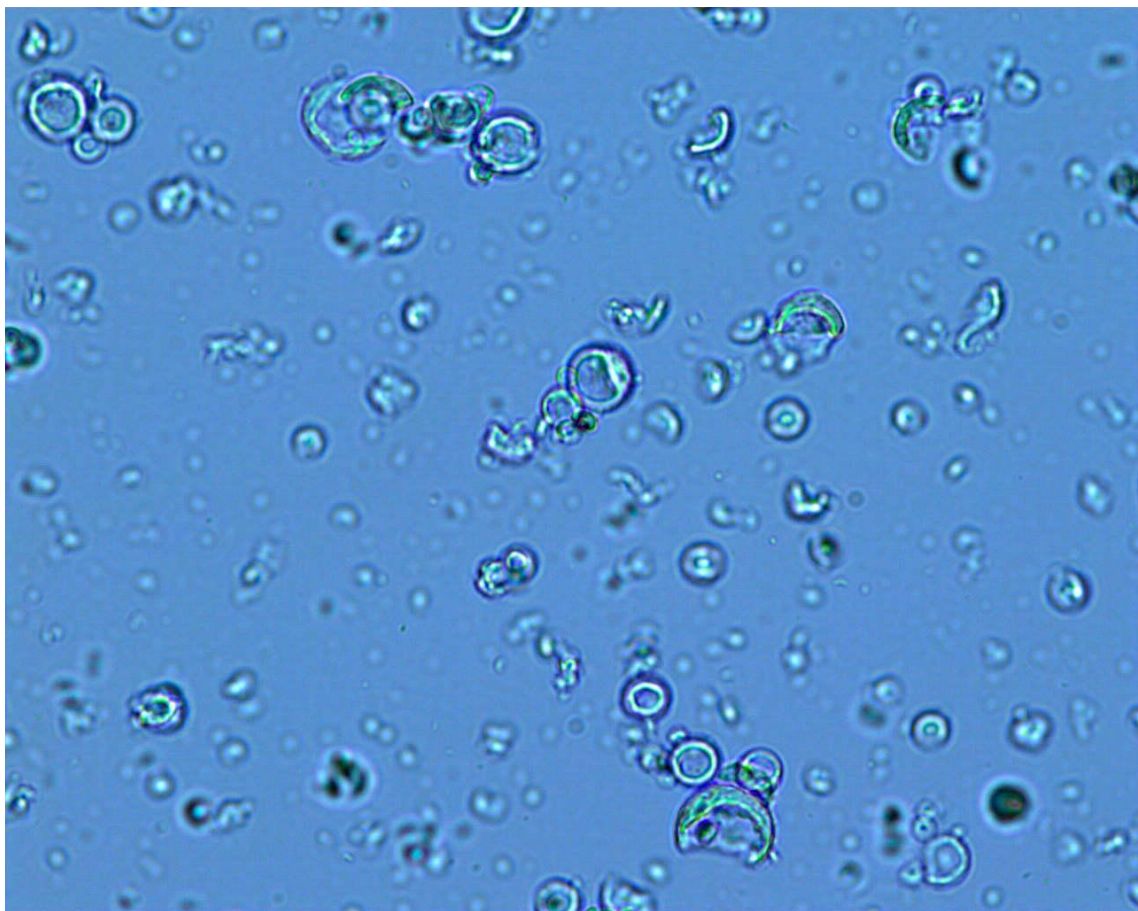
Medián 2,55 μm

E) Mannitol 5 g  
Pentareythritol 5 g  
Voda 90 g

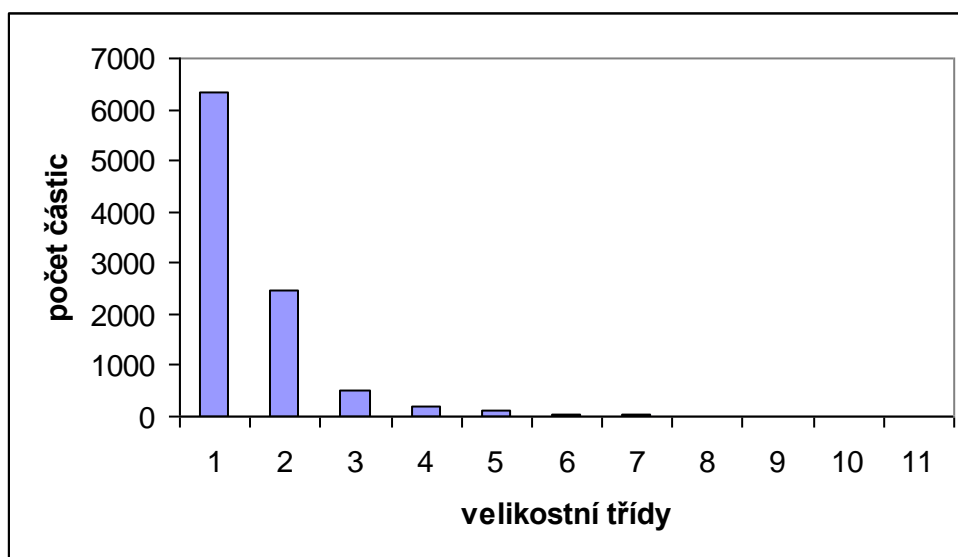
Výsledek sušení: viz obrázek, tabulka a graf.

Obr. 26. Částice po sušení (vzorek E)

2000:1



Obr. 27. Rozložení velikosti částic (vzorek E)



Tab. 16. Rozložení velikosti částic (vzorek E)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
1	0,00	3,00	6344
2	3,00	6,00	2466
3	6,00	9,00	496
4	9,00	12,00	194
5	12,00	15,00	112
6	15,00	18,00	39
7	18,00	21,00	32
8	21,00	24,00	18
9	24,00	27,00	7
10	27,00	30,00	5
11	30,00	33,00	5

Průměr 3,25  $\mu\text{m}$

Medián 2,32  $\mu\text{m}$

F) Mannitol 8 g

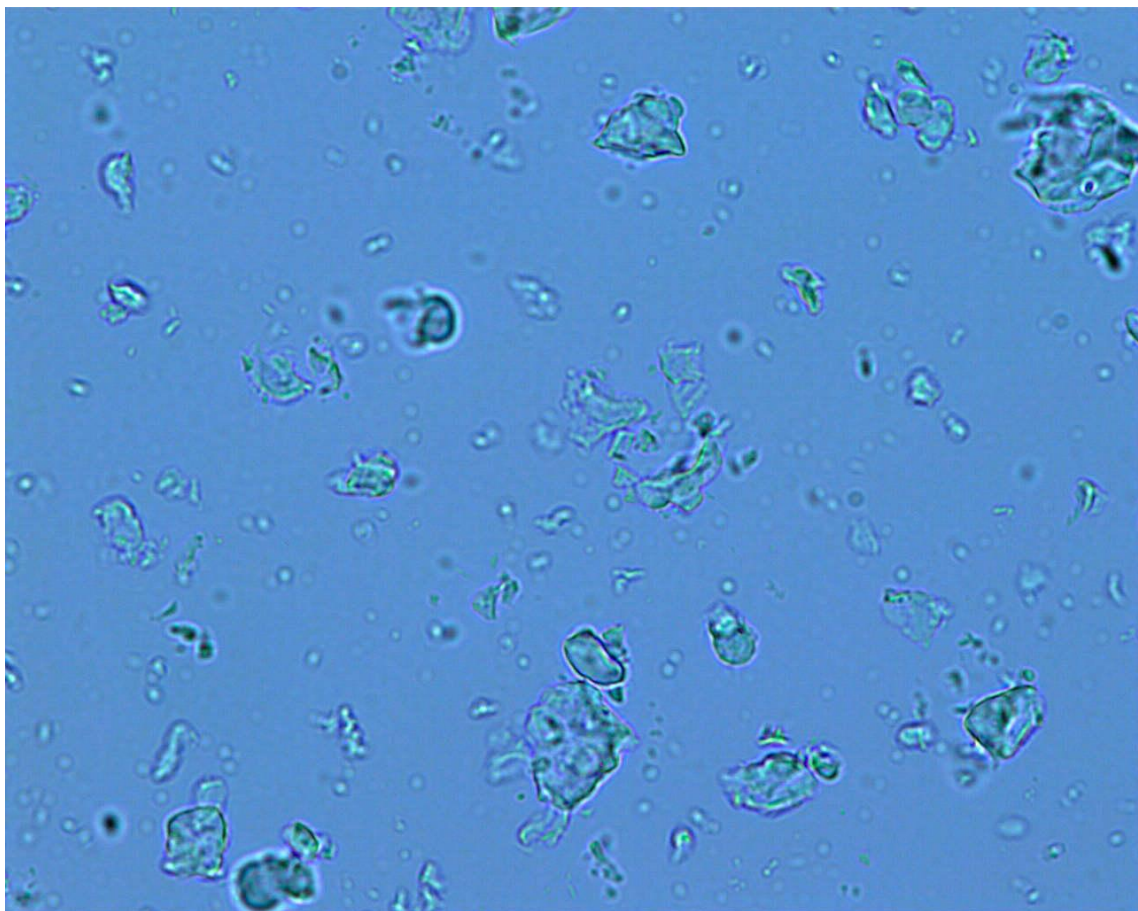
Pentaerythritol 2 g

Voda 90 g

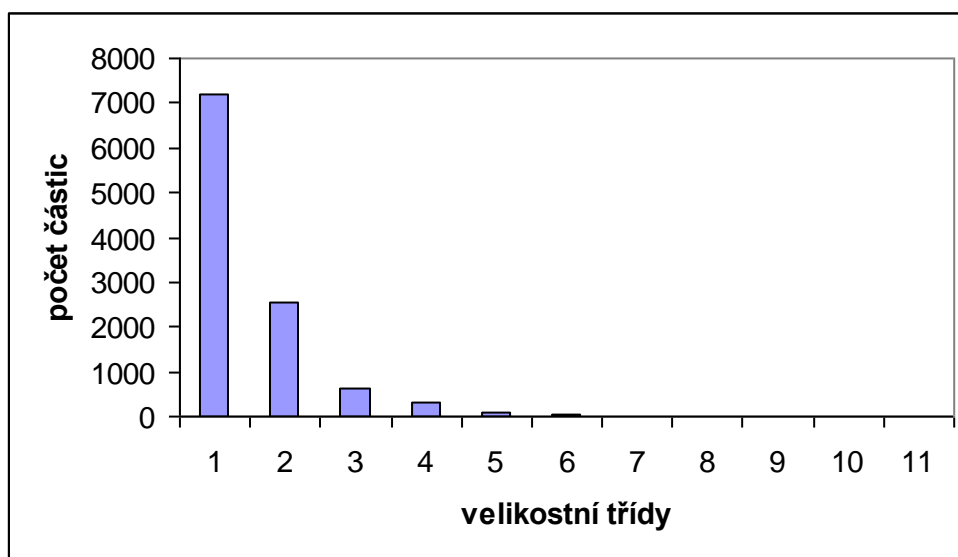
Výsledek sušení: viz obrázek, tabulka a graf.

Obr. 28. Částice po sušení (vzorek F)

2000:1



Obr. 29. Rozložení velikosti částic (vzorek F)



Tab. 17. Rozložení velikosti částic (vzorek F)

Velikostní třída	Od	Do	Počet částic
	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
1	0,00	3,00	7185
2	3,00	6,00	2561
3	6,00	9,00	620
4	9,00	12,00	310
5	12,00	15,00	111
6	15,00	18,00	28
7	18,00	21,00	12
8	21,00	24,00	7
9	24,00	27,00	3
10	27,00	30,00	2
11	30,00	33,00	1

Průměr 3,19  $\mu\text{m}$

Medián 2,34  $\mu\text{m}$

## 6 DISKUSE

### 6.1 K METODICE PRÁCE

Předložená práce byla vypracována v návaznosti na diplomovou práci. V ní byl studován proces sprejového sušení vodných roztoků polyhydrických alkoholů s různými přísadami s cílem ovlivnit proces krystalizace. Produkty sušení byly studovány analýzou obrazu.

Rigorózní práce byla rozšířena o metodiku práce s nanosuspenzí částic stříbra. Disperze koloidního stříbra byla připravena postupem vypracovaným Dr. L. Kvítkem a kol. na katedře fyzikální chemie, PřF UP Olomouc. Koncentrována metodikou vypracovanou a ověřenou na pracovišti školitele laboratorně Mgr. E. Valentovou a T. Lukšem. Tato zahuštěná disperze byla dále zpracována podle v diplomové práci již dříve popsaného postupu s roztokem mannitolu a sprejově sušena. Stupeň zahuštění byl sledován a byl volen velmi nízký, aby nedocházelo k agregaci částic. Pro získání informace o možnosti ovlivnění prostupnosti dialyzační membrány a případně také superabsorpčního kopolymeru kyseliny akrylové s vinylalkoholem byla srovnávána kinetika zahušťování koloidního systému s kinetikou děje u „slepého“ systému lišícího se pouze absencí částic stříbra. Případný rozdíl v neprospěch koloidního systému by znamenal v první řadě vstup částic do pórů dialyzační membrány. Z obdobných důvodů byly také využity různé navážky gelotvorného polymerního materiálu.

Z praktických důvodů byla sledována stabilita systému po jeho koncentrování. Výsledky mohou mít význam pro časový harmonogram technologického procesu dalšího zpracování. Stejný účel mělo i podchycení případného vlivu zvýšené teploty na velikostní parametry nanočástic.

Smísení koloidního systému s osmotickým agens, kterým roztoky mannitolu a jiných polyhydrických alkoholů jistě jsou, může ovlivnit stabilitu. Stejně tak se může projevit jejich sprejové sušení. Volba 5% a 10% koncentrace mannitolu vycházela z dříve nabytých zkušeností.

Sérový albumin je tenzioaktivním polyelektrolytem amfolytického typu, ethoxylovaný polyethylenimin je diblokový polykationický polymer. Oba polymery byly vybrány pro experimenty z důvodu jejich možného vlivu na agregační proces nanočástic stříbra mechanismem ovlivnění zeta potenciálu.

Pro zvýšení stability koloidních disperzí byl již dříve na pracovišti školitele navržen postup jejich převodu do stavu mikročástic metodou sprejového sušení. V této práci byly zhodnoceny možnosti výběru z různých polyhydrických alkoholů, jejich různá koncentrace a také možnosti snížení teploty sušení změnou složení hydrofilního rozpouštědla z vodného na vodno-methanolické nebo na methanolické.

## **6.2 SLEDOVÁNÍ PRŮBĚHU ZAHUŠŤOVÁNÍ DISPERZE KOLOIDNÍHO STŘÍBRA, VLIV NANOČÁSTIC**

Tabulky 1 a 2 a obrázky 8 a 9 se týkají srovnání průběhu zahušťování dvou systémů. Prvním byla standardně připravená disperze postupem vypracovaným kolektivem vedeným Dr. Kvítkem z UP Olomouc.

Z výsledků je patrné, že přestup vodného roztoku reagentů pro přípravu koloidního stříbra ve stejném složení a koncentraci bez dusičnanu stříbrného probíhal rychleji než tomu bylo u systému s koloidním stříbrem. Rozdíl v iontové síle a pH obou srovnávaných soustav byl malý. Z výsledků vyplývá, že nanočástice stříbra sice bránily obstrukčními efekty procesu přestupu přes celulóзовou membránu, tento efekt však byl velmi slabý. Projevoval se v celém sledovaném intervalu do 16. hodiny prakticky stejně. Z toho je možno konstatovat, že metoda oddělování nanočástic koloidního stříbra není podstatně ovlivněna stupněm zahuštění systému.

Podstatným výsledkem je také zjištění, že velikost částic se při procesu koncentrování nanosystémů prakticky nemění. Další příznivá zpráva je, že zeta potenciál koloidních částic má tendenci ke vzrůstu hodnot.

## **6.3 SLEDOVÁNÍ PRŮBĚHU ZAHUŠŤOVÁNÍ DISPERZE KOLOIDNÍHO STŘÍBRA, VLIV TEPLoty**

V tabulkách 3 a 4 a na obrázcích 10 a 11 jsou prezentovány dvě časové řady dat zjištěných při teplotě kolem 23°C a jedna při teplotě 37°C.

Výsledky je možno souhrnně zhodnotit jako příznivé, protože jak velikost částic, tak zeta potenciál nebyly významně ovlivněny změnou teploty. Případný vliv byl slabý a byl překryt variabilitou dat.

Systémy byly v koncentrovaném stavu dostatečně stabilní, po sledovanou dobu 8 dní došlo pouze k velmi malé tendenci ke zvětšení částic při zvýšené teplotě 37°C.

#### **6.4 SLEDOVÁNÍ PRŮBĚHU ZAHUŠŤOVÁNÍ DISPERZE KOLOIDNÍHO STŘÍBRA, VLIV MNOŽSTVÍ SUPERABSORPČNÍHO POLYMERU, OSMOTICKÉHO AGENS A PROCESU SUŠENÍ**

V tabulkách 5 a 7 a na připojených obrázcích je uveden průběh zahušťování nanosystémů. Situace se v porovnávaných systémech liší proti předešlým pětinasobným množstvím koloidního systému a dvojnásobným množstvím superabsorpčního polymeru. Vzhledem k malému počtu intervalů měření je možno pouze konstatovat, že proces koncentrování byl podle předpokladu vlivem nižšího podílu polymeru pomalejší. Byla potvrzena i v tomto případě neměnnost velikostního a elektrokinetického parametru nanočástic stříbra během procesu jejich koncentrování.

Po přidání mannitolu v jeho 10% koncentraci však došlo ke zvětšení částic, zeta potenciál se nezměnil. Po usušení mannitolového roztoku v koloidním systému a po jeho redispergaci nebyla zaznamenána další změna velikosti částic stříbra v prvním opakovaném případě (tabulka 5). Při druhém opakovaném experimentu se další zpracování koncentrované nanosuspenze projevilo jinak. Vzrůst velikosti po rozpuštění mannitolu byl sice markantní, avšak menší než v prvním případě, po sušení a regeneraci však došlo k dalšímu vzrůstu velikosti nanočástic.

Velikost sprejově sušených mikročástic s koloidním stříbrem se v obou opakovaných vzorcích pohybovala kolem 3  $\mu\text{m}$ .

#### **6.5 SLEDOVÁNÍ PRŮBĚHU ZAHUŠŤOVÁNÍ DISPERZE KOLOIDNÍHO STŘÍBRA, VLIV ADSORPČNÍHO POLYELEKTROLYTU, OSMOTICKÉHO AGENS A PROCESU SUŠENÍ**

V tabulce 9 jsou data týkající se procesu koncentrování koloidního systému, ve kterém byl předem rozpuštěn 0,1% lidský sérový albumin. Toto opatření nemělo vliv na



zeta potenciál. Adsorpční vrstva globulárního proteinu je patrně hlavní příčinou většího rozměru nanočástic. Nanočástice byly velikostně stabilní. Mannitol přidáný k trojnásobnému koncentrátu v 5% koncentraci vedl k velmi malému zvýšení hodnoty přístrojového rozměrového parametru. Cenný je poznatek o neměnnosti parametrů nanočástic po jejich mikroenkapsulaci a sprejovém sušení.

Sušením byly získány kvalitní mikročástice střední velikosti 4  $\mu\text{m}$  a mediánové velikosti 3  $\mu\text{m}$ .

Po přidání roztoku ethoxylovaného polyethyleniminu měly částice stříbra opačný, tedy kladný náboj, což je v souladu s předpoklady. Zajímavé je, že při jejich zahušťování facilitovanou dialýzou rostly hodnoty elektrokinetického parametru. Po rozpuštění 5% mannitolu hodnota zeta potenciálu ještě dále vzrostla. Jako další zajímavé zjištění je pokles hodnoty zeta potenciálu částic koloidního stříbra po rozpuštění mannitolových nosičových mikročástic, jak je uvedeno v tabulce 11. Velikost nanočástic vzrostla po přidání mannitolu, k jejich dalšímu vzrůstu došlo po sprejovém sušení a následné regeneraci mikročásticového systému.

Mikročástice měly průměrný rozměr 5  $\mu\text{m}$ , mediánový 4  $\mu\text{m}$ . Ojedinele extrémně velké částice měly rozměr kolem 30  $\mu\text{m}$ .

V tabulce 13 jsou stabilně seřazené hodnoty zeta potenciálu a velikostního parametru nanosuspenzí modifikovaných adsorpcí 0,01% a 0,10% roztoků sérového albuminu a 0,01% a 0,10% roztoků blokového kopolymeru polyethylenglykolu a polyethyleniminu. Zajímavým faktem jistě je postupné zvětšování nanočástic stříbra s adsorbovaným 0,01% ethoxylovaným polyethyleniminem po dobu experimentu, tj. po 190 hodin. Nanočástice se zvětšily z 95 nm na 132 nm. Změna zeta potenciálu nebyla v rámci kolísání hodnot zjištěna. Po zvýšení koncentrace ethoxylovaného polyethyleniminu na desetinásobnou byl systém dostatečně stabilní.

Systém obsahující 0,01% sérový albumin byl relativně stabilní. Není dostatečně prokazatelné, jestli nejvyšší naměřená hodnota v posledním intervalu byla signálem nastupující tendence k agregaci. Jednoznačná stabilita koloidních částic byla prokázána v případě 0,1% koncentrace BSA. Na připojených obrázcích jsou uvedené vztahy podchyceny graficky.

## 6.6 SUŠENÍ METHANOLOVÝCH ROZTOKŮ VÍCESYTNÝCH ALKOHOLŮ

Záměrem bylo vyzkoušet možnosti sprejového sušení při nižších teplotách než 100°C. V samotném methanolu se v dostatečné míře rozpouštěl pouze xylitol a ve směsi s vodou v přibližném poměru 1:2 pentaerythritol. Xylitol se lepil na stěny sušící komory. Pentaerythritolový roztok bylo možno sušit.

Na obrázku 22 a v připojeném grafickém vyjádření je vidět oddělené relativně pravidelné mikročástice pentaerythritolu. Rozložení jejich velikosti je uvedeno v tabulce 14. Největší nalezené mikročástice jsou ve velikostní třídě od 18 µm do 21 µm. Průměrně velká mikročástice má rozměr necelé 3 µm, mediánová něco přes 2 µm.

## 6.7 SUŠENÍ VODNÝCH ROZTOKŮ SMĚSÍ MANNITOLU S JINÝM VÍCESYTNÝM ALKOHOLEM

Směs mannitolu s xylitolem v poměru 1:1 rozpuštěnou ve vodě nebylo možno sprejově sušit, protože byla získána nízkotající lepivá směs. Po snížení podílu xylitolu z 50% na 20% ve směsi s mannitolem byl získán produkt s částicemi prezentovanými na obrázku 24. Velikost částic je v histogramu uvedeném na obrázku 25. Největší nalezená mikročástice měla rozměr do 30 mikrometrů. Většina částic byla ve velikostní třídě do 3 µm.

Za stejných podmínek byly připraveny a sušeny směsi mannitolu a pentaerythritolu. Mikročástice produktu získaného ze směsi připravené v poměru stejných dílů složek jsou na obrázku 26. Je na něm vidět jejich pravidelný sférický tvar. Jejich střední rozměr byl kolem 3 µm, extrémně velké převyšovaly hodnotu diametru 30 µm (tabulka 16). Po snížení koncentrace pentaerythritolu ve směsi z 50 % na 20 % došlo k mírnému vzrůstu střední velikosti částic, částice byly méně pravidelné, jak je možno posoudit z obrázku 29 a tabulky 17.

## 7 ZÁVĚR

V práci zaměřené na proces zahušťování koloidního systému stříbra a na postup sprejového sušení polyhydrických alkoholů byly získány následující závěry:

- koncentraci nanočástic stříbra je možno několikanásobně zvýšit metodou facilitované dialýzy bez ovlivnění jejich rozměrového a elektrokinetického parametru
- proces zvyšování koncentrace nanosuspenze je ovlivněn částicemi stříbra pouze v malém rozsahu, obstrukční efekt nanočástic není překážkou ke kontinuálnímu průběhu zahušťování
- koncentrovaná nanosuspenze je stabilní po dobu několika dní
- k nanosuspenzi je možno přidat tenzioaktivní polymery, které se projeví ve funkci ochranných koloidů, polymery mohou výrazně změnit zeta potenciál
- další zpracování nanosuspenze rozpuštěním polyhydrického alkoholu, jako je mannitol a jeho směsi s pentaerythritolem nebo xylitolem ve vodě nemá vliv na parametry koloidů
- sprejové sušení koloidního systému s polyhydrickými alkoholy a následná redispergace usušených mikročástic ve vodě jsou postupy, které jsou využitelné pro stabilizaci koloidního stříbra

## 8 POUŽITÁ LITERATURA

1. O. Bobin, M. Schvoerer, C. Ney, M. Rammah, B. Pannequin, E. C. Platamone, A. Daoulatli And R. P. Gayraud, *Color Res. Appl.* 28, 2003, 352
2. D. H. Everett, In “Basic Principles Of Colloid Science”, Royal Society Of Chemistry, London, 1992, p. 11
3. R. J. Gibbs, In “Silver Colloids—Do They Work?” (R. Gibbs, Newark, 1999), p. 26
4. L. Kvítek, R. Prucek: The Preparation And Application Of Silver Nanoparticles, *Journal Of Materials Science*, 7, 2005
5. Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Micro-encapsulation>
6. Microtek Laboratories, Inc., Dayton, Ohio, USA,  
<http://www.microteklabs.com/labservices.html>
7. Jackson, S.J., Lee, K.: Microencapsulation and the food industry, *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie* 24(4), 1991, 289-297
8. Gorski, D.: Encapsulating the way to flavor, *Dairy Foods* 95(5), 1994
9. Hoch, G.J.: Foods of tomorrow: protective coatings, *Food Processing* 58(4), 1997
10. Dziezak, J.D.: Microencapsulation and encapsulated ingredients, *Food Technology* 42 (4), 1988, 136-148
11. Masters, K.: *Spray Drying Handbook* (5th ed.), Longman Scientific & Technical, London 1991
12. Niro A-S, Soeborg, Dánsko,  
[http://www.niro.com/ndk\\_website/NIRO/CMSResources.nsf/filenames/GB\\_Spray\\_Drying.pdf/\\$file/GB\\_Spray\\_Drying.pdf](http://www.niro.com/ndk_website/NIRO/CMSResources.nsf/filenames/GB_Spray_Drying.pdf/$file/GB_Spray_Drying.pdf)
13. Traub, Darren A.: *Spray Dryers, Part 1*, Bensenville, USA, 2001,  
[http://www.process-heating.com/CDA/Articles/Drying\\_Files](http://www.process-heating.com/CDA/Articles/Drying_Files)
14. microBelcaps s.a., Liège, Belgie,  
<http://www.microbelcaps.com/spraydrying.html>
15. Bhandari, B.R., Dumoulin, E.D., Richard, H.M.J., Noleau, I. And Lebert, A.M.: Flavor encapsulation by spray drying: application to citral and linalyl acetate, *J Food Sci.* 57(1), 1992, 217-221
16. Rawle, Alan: *Particle Sizing – An Introduction*,  
<http://www.silver-colloids.com/Tutorials/psintro.html>

17. Micromeritics Analytical Services, The Particle Testing Authority, Norcross, USA,  
[http://www.particletesting.com/particle\\_size.aspx#SA](http://www.particletesting.com/particle_size.aspx#SA)
18. Dragoo, A. L. et al.: A critical assessment of requirements for ceramic powder characterization, *Advances in Ceramics* 21, Ceramic Powder Science, 1987
19. GlobalSpec, Inc., Troy, New York, USA,  
[http://test-equipment.globalspec.com/LearnMore/Labware\\_Test\\_Measurement/  
/Product\\_Material\\_Testing/Particle\\_Size\\_Count\\_Analyzers](http://test-equipment.globalspec.com/LearnMore/Labware_Test_Measurement/Product_Material_Testing/Particle_Size_Count_Analyzers)
20. Zeta Sizer Nano Series User Manual, Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, UK, 2003
21. Krok za krokem analySIS, *manuál k programu analySIS<sup>®</sup> FIVE*, Soft Imaging System GmbH, Münster, Německo
22. Chalabala, M. et al.: *Technologie léků*, 2. vydání, Galén, 2001