

VLIV VELIKOSTI A TVARU ČÁSTIC NA VLASTNOSTI LÉČIV

JINDŘICH LEITNER

Ústav inženýrství pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
leitnerj@vscht.cz

Došlo 7.3.18, přijato 3.4.18.

Klíčová slova: farmaceuticky významné látky, léčiva, nanočástice, rozpustnost, Ostwaldova-Freundlichova rovnice, teplota tání, entalpie tání, Gibbsova-Thomsonova rovnice

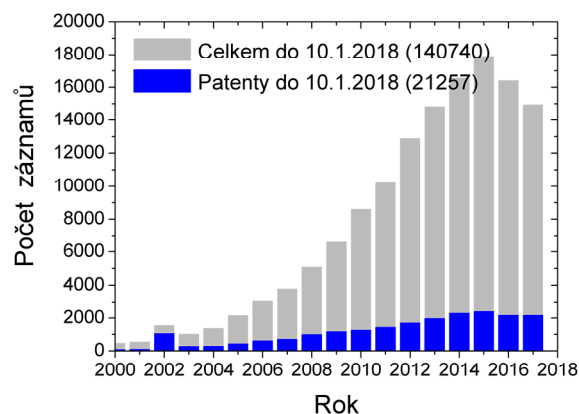
Obsah

1. Úvod
2. Termodynamický popis nanosystémů
 - 2.1. Rovnováhy v nanosystémech
 - 2.2. Povrchová a mezifázová energie
3. Rozpouštění
 - 3.1. Rozpustnost
 - 3.2. Rychlost rozpouštění
4. Tání
 - 4.1. Čisté látky
 - 4.2. Binární systémy – nízkotající eutektika
5. Závěr

1. Úvod

Využití nanočástic, nanostrukturovaných materiálů a disperzních systémů v medicíně a farmacii se v posledních cca dvaceti letech velice rozšířilo a objevují se nové aplikace jak v diagnostice, tak terapii, kdy tyto nanosystémy přinášejí buď vylepšení stávajících postupů či otvírají zcela nové a unikátní možnosti^{1–3}. Na obr. 1 je ukázán vývoj počtu publikací a patentů evidovaných v databázi *SciFinder* provozované Americkou chemickou společností (<https://www.cas.org/products/scifinder>). Analýza provedená k 10. 1. 2018 ukazuje, že v databázi je celkem 140 740 odkazů k složenému heslu „(drug OR pharmaceutical OR API) AND nanoparticle(s)“, z toho 21 257 (15,1 %) patentů. Počet záznamů před rokem 2000 představuje pouze 1,3 % z celkového počtu.

Řízení velikosti a tvaru částic léčiv je jeden z aktuálních trendů při formulaci nových lékových forem obsahujících ve vodě špatně rozpustná léčiva^{4–7}. Velikost a tvar částic pod cca 100 nm významně ovlivňuje fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv, a tedy jejich biodostupnost



Obr. 1. Počet záznamů v databázi *SciFinder* ke složenému heslu „(drug OR pharmaceutical OR API) AND nanoparticle (s)“ (údaje platné k 10. 1. 2018)

a efektivitu léčebného účinku. Experimentálně byl prokázán vliv velikosti a tvaru částic organických substancí na jejich rozpustnost^{8–15}, teplotu a entalpii tání^{12,15–23} nebo na strukturální stabilitu jednotlivých polymorfních forem²⁴.

Cílem této práce je předložit vybrané experimentální údaje o vlivu velikosti (řádově 10^1 – 10^2 nm) a tvaru částic na fyzikálně-chemické vlastnosti některých farmaceuticky významných látek, konkrétně na jejich rozpustnost a rychlost rozpouštění, na teplotu a entalpii tání čistých látek a eutektickou teplotu binárních systémů a interpretovat tyto jevy na základě jednoduchých termodynamických modelů^{25,26}. Výše uvedené vlastnosti spolu úzce souvisejí, protože na základě údajů o tání čistých látek lze vypočítat jejich ideální rozpustnost v kapalných roztocích a taveninách.

2. Termodynamický popis nanosystémů

2.1. Rovnováhy v nanosystémech

Při teoretickém popisu nanosystémů, tedy systémů obsahujících individuální nanočástice, jiné nanostrukturované materiály (nanovlákná, nanokompozity, nanoporézní materiály) či koloidní disperze (suspenze, emulze, aerosoly) lze v rámci tzv. *top-down* přístupu vycházet ze vztahů platných pro systémy makroskopické se zahrnutím povrchových a mezifázových jevů. Takto lze např. rozšířit vztahy pro Gibbsovu energii (G^{np}), molární Gibbsovu energii (G_m^{np}) a chemický potenciál (μ^{np}) jednosložkových nanočástic ve tvaru koule o poloměru r (cit.²⁶):

$$G^{\text{np}} = G^{\text{b}} + G^{\text{s}} = nG_{\text{m}}^{\text{b}} + \gamma A = nG_{\text{m}}^{\text{b}} + 4\pi r^2 \gamma \quad (1)$$

$$G_{\text{m}}^{\text{np}} = \frac{G^{\text{np}}}{n} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \gamma \frac{A}{n} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \gamma V_{\text{m}} \frac{A}{V} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \frac{3V_{\text{m}}}{r} \gamma \quad (2)$$

$$\mu^{\text{np}} = \frac{dG^{\text{np}}}{dn} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \gamma \frac{dA}{dn} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \gamma V_{\text{m}} \frac{dA}{dV} = G_{\text{m}}^{\text{b}} + \frac{2V_{\text{m}}}{r} \gamma \quad (3)$$

Vztahy (1)–(3) lze snadno modifikovat pro jinou geometrii objektu (nesférické částice, vlákna, vrstvy) i pro nanostruktury jako např. látka umístěná v nanopórech matrice.

Symbolem γ je v těchto vztazích označena povrchová resp. mezifázová energie, jejíž hodnota závisí na prostředí, ve kterém se částice nachází:

- plynná fáze (vlastní páry při tlaku sytých par, inertní či reaktivní atmosféra při daném tlaku),
- kapalná fáze (vlastní tavenina, kapalný roztok, ve kterém se uvažovaná částice rozpouští),
- pevná fáze (částice je součástí kompozitu, daná látka vyplňuje nanopóry matrice).

Jelikož pro kvantitativní zpracování vlivu velikosti a tvaru částic na fyzikálně-chemické vlastnosti látek má povrchová/mezifázová energie zásadní význam, je následující podkapitola věnována možnostem experimentálního stanovení a dalším postupům získávání těchto veličin.

2.2. Povrchová a mezifázová energie

2.2.1. Povrchová energie (*s*)-(*g*)

Povrchová/mezifázová energie je definována jako vratně vykonaná práce při vytvoření plošné jednotky nového povrchu resp. fázového rozhraní. Je to skalární veličina, která u krystalických látek vykazuje výraznou anisotropii v závislosti na krystalografické orientaci povrchových

rovin. V závislosti na formě dané pevné látky (prášek, slisovaný kompak nebo monokrystal) se pro stanovení povrchové energie γ_{sg} nejčastěji užívají inverzní plynová chromatografie (IGC)^{27–30} a metody spočívající v měření kontaktních úhlů (metoda přisedlé kapky, Wilhelmyho metoda)^{27,31–33}. Výsledky obou metod jsou závislé na řadě experimentálních podmínek (např. složení okolní atmosféry při měření kontaktních úhlů, velikost a distribuce velikosti práškových vzorků, pórovitost práškových kompaků, nehomogenita povrchu aj.) a mnohdy se získané hodnoty významně liší. Z dalších metod jmenujme ještě Washburnovu metodu kapilární penetrace užívanou pro práškové materiály³⁴ a metodu rozpouštěcí kalorimetrie užívanou zejména pro anorganické sloučeniny^{35,36}.

Metoda Owense a Wendta (OW)^{37–39}, často užívaná pro zpracování výsledků měření kontaktních úhlů na monokrystalech, poskytuje disperzní ($\gamma_{\text{sg}}^{\text{d}}$) a polární ($\gamma_{\text{sg}}^{\text{p}}$) příspěvek k celkové povrchové energii a platí: $\gamma_{\text{sg}} = \gamma_{\text{sg}}^{\text{d}} + \gamma_{\text{sg}}^{\text{p}}$. Rovněž zpracováním výsledků chromatografických měření je možné v rámci konceptu navrženého van Ossem a spol. (vOCG)^{29,40,41} získat disperzní složku $\gamma_{\text{sg}}^{\text{d}}$ (někdy označovanou jako γ_{LW}) a dále acido-bazickou složku ($\gamma_{\text{AB}} = 2\sqrt{\gamma_{\text{sg}}^{\text{p}} \cdot \gamma_{\text{sg}}^{\text{d}}}$) a platí $\gamma_{\text{sg}} = \gamma_{\text{sg}}^{\text{d}} + \gamma_{\text{AB}}$.

Z měření kontaktních úhlů na monokrystalických podložkách je možné získat hodnoty povrchové energie pro různé krystalografické roviny. Jako příklad jsou v tab. I uvedeny hodnoty γ_{sg} pro vybrané krystalografické roviny kyseliny *o*-acetylsalicylové, *RS*-ibuprofenu a paracetamolu. Při měření kontaktních úhlů byly použity různé testovací kapaliny (voda, etylenglykol, formamid a diiodmethan) a pro vyhodnocení povrchových energií metoda OW^{37–39,42}. V tabulce jsou uvedeny též průměrné hodnoty povrchové energie vypočtené jako vážený průměr dle vztahu⁴³:

$$\gamma_{\text{sg}} = \frac{n}{\sum_i \frac{1}{\gamma_{\text{sg},i}}} \quad (4)$$

Tabulka I

Povrchová energie γ_{sg} pro vybrané krystalografické roviny kyseliny *o*-acetylsalicylové, *RS*-ibuprofenu a paracetamolu

Látka	Kyselina <i>o</i> -acetylsalicylová ³²	<i>RS</i> -ibuprofen ³³	Paracetamol (I) ^{31, 88}	Paracetamol (II) ³¹
Struktura (grupa symetrie)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	ortorombická (<i>Pbca</i>)
Rovina (<i>hkl</i>)	povrchová energie γ_{sg} (mJ m ⁻²)			
(001)	46,2	49,4	72,4	51,8
(100)	51,1	38,0		
(011)	59,9	58,9	66,5	
(110)			54,4	71,9
(010)			52,1	71,1
(201)			62,4	
Průměr	51,8	47,2	60,7	63,5

Je třeba poznamenat, že zpracování výsledků z měření kontaktních úhlů jinou metodou vede k více či méně odlišným hodnotám povrchové energie. Použitím metody vOCG získali Heng a spol.³² pro kyselinu *o*-acetylsalicylovou průměrnou hodnotu $\gamma_{\text{sg}} = 45,6 \text{ mJ m}^{-2}$, která je srovnatelná s hodnotou $47,6 \text{ mJ m}^{-2}$ pro kompaktní prášek při použití stejné metody⁴⁴, ale liší se od průměrné hodnoty $51,8 \text{ mJ m}^{-2}$ (viz tab. I) o více než 10 %.

2.2.2. Povrchová energie (pevná látka)-(kapalným roztok)

Hodnoty mezifázové energie na rozhraní pevná látka – kapalným roztok ($\gamma_{\text{sl(sol)}}$) lze získat z experimentálně stanovených kontaktních úhlů a známých hodnot povrchových energií pevné látky (γ_{sg}) a roztoku (γ_{lg}) aplikací Youngovy rovnice:

$$\gamma_{\text{sl(sol)}} = \gamma_{\text{sg}} - \gamma_{\text{lg}} \cos \varphi \quad (5)$$

V případě velmi malé rozpustnosti dané pevné látky v rozpouštědle, lze užít hodnoty povrchové energie pro čisté rozpouštědlo. Ty jsou pro většinu běžných rozpouštědel známy, pokud daný údaj chybí, lze jej odhadnout např. pomocí příspěvkových metod⁴⁵ nebo na základě korelace mezi povrchovou energií a výparnou entalpií nebo rozpustnostními parametry⁴⁶. Pokud jsou známy hodnoty γ_{sg} pro různé krystalografické roviny, lze pak vypočítat i různé hodnoty $\gamma_{\text{sl(sol)}}$.

Hodnoty γ_{sl} lze také vypočítat na základě různých vztahů užívaných při stanovení γ_{sg} (cit.^{37,42}). Např. podle metody OW platí:

$$\gamma_{\text{sl(sol)}} = \gamma_{\text{sg}} + \gamma_{\text{lg}} - 2\sqrt{\gamma_{\text{lg}}^{\text{d}}\gamma_{\text{sg}}^{\text{d}}} - 2\sqrt{\gamma_{\text{lg}}^{\text{p}}\gamma_{\text{sg}}^{\text{p}}} \quad (6)$$

Při užití metody vOCG lze $\gamma_{\text{sl(sol)}}$ vypočítat ze vztahu:

$$\gamma_{\text{sl(sol)}} = \gamma_{\text{sg}} + \gamma_{\text{lg}} - 2\sqrt{\gamma_{\text{lg}}^{\text{d}}\gamma_{\text{sg}}^{\text{d}}} - 2\sqrt{\gamma_{\text{lg}}^{\text{+}}\gamma_{\text{sg}}^{\text{-}}} - 2\sqrt{\gamma_{\text{lg}}^{\text{-}}\gamma_{\text{sg}}^{\text{+}}} \quad (7)$$

V tab. II jsou uvedeny hodnoty mezifázové energie na rozhraní pevná látka voda $\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}}$ pro vybrané krystalografické roviny kyseliny *o*-acetylsalicylové, *RS*-ibuprofenu a paracetamolu vypočtené pomocí vztahu (6).

Pro málo rozpustné organické látky ve vodě byl navržen empirický vztah^{7,47}:

$$\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}} = -\frac{0,33k_{\text{B}}T}{(V_{\text{m}}/N_{\text{A}})^{2/3}} (\ln x_{\text{s}} + 5) \quad (8)$$

ze kterého lze hodnoty mezifázové energie odhadnout na základě rozpustnosti (molární zlomek x_{s} dané organické látky v nasyceném vodném roztoku). Na základě rozpustnosti při teplotě $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ($x_{\text{ASP}} = 4,07 \cdot 10^{-4}$, $x_{\text{IBU}} = 6,08 \cdot 10^{-6}$ a $x_{\text{PAR(I)}} = 1,83 \cdot 10^{-3}$) byly odhadnuty hodnoty $\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}}$ pro kyselinu *o*-acetylsalicylovou, *RS*-ibuprofen a paracetamol. Shoda takto získaných a průměrných hodnot $\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}}$ je ve všech třech případech velmi dobrá (viz tab. II).

Hodnoty $\gamma_{\text{sl(sol)}}$ lze získat i pomocí Ostwaldovy-Freundlichovy rovnice (viz část 3.1.) ze zvýšené rozpustnosti nanočástic, ale tento postup je velmi nejistý. Yang a Myerson¹³ užívali tento postup při studiu rozpustnosti α a β polymorfů glycinu v ethylalkoholu a získali hodnoty $\gamma_{\text{sl(sol)}} = 2,7 \text{ J m}^{-2}$ (α -glycin) a $\gamma_{\text{sl(sol)}} = 1,8 \text{ J m}^{-2}$ (β -glycin). Měření byla prováděna s částicemi o průměru nad 200 nm, u kterých se výraznější zvýšení rozpustnosti obvykle neprojevuje a získané hodnoty $\gamma_{\text{sl(sol)}}$ jsou příliš vysoké. Další možností je pak analýza dat o rychlosti nukleace.

2.2.3. Povrchová energie (pevná látka) – (vlastní tavenina)

Mezifázová energie na rozhraní pevná látka – vlastní tavenina (γ_{sl}) je poměrně obtížně experimentálně dostupná. Hodnoty lze získat nepřímo aplikací Gibbsovy-

Tabulka II

Mezifázová energie $\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}}$ pro vybrané krystalografické roviny kyseliny *o*-acetylsalicylové, *RS*-ibuprofenu a paracetamolu vypočtená pomocí vztahu (6)

Látka	Kyselina <i>o</i> -acetylsalicylová ³²	<i>RS</i> -ibuprofen ³³	Paracetamol (I) ^{31,88}	Paracetamol (II) ³¹
Struktura (grupa symetrie)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	monoklinická (<i>P2₁/c</i>)	ortorombická (<i>Pbca</i>)
Rovina (<i>hkl</i>)	mezifázová energie $\gamma_{\text{sl(H}_2\text{O)}}$ (mJ m^{-2})			
(001)	12,8	26,2	2,4	19,8
(100)	9,1	23,0		
(011)	7,7	10,6	3,4	
(110)			8,4	2,1
(010)			24,4	1,8
(201)			5,1	
Průměr	9,4	17,0	4,7	2,8
Odhad rovnice (8)	10,4	21,0	5,3	

Thomsonovy rovnice z podchlazení taveniny při homogení nukleaci nebo analýzou geometrie rozhraní (s)-(s)-(l) (grain boundary groove, měření dihedrálních úhlů). Obě metody jsou obtížně proveditelné, proto byla navržena řada empirických vztahů, na základě kterých lze alespoň přibližné hodnoty γ_{sl} získat. Lze je prezentovat obecným vztahem^{48–50}:

$$\gamma_{sl} = k \cdot h \frac{\Delta_{fus} H_m}{V_{m(s)}} \quad (9)$$

ve kterém parametr h představuje velikostní faktor a parametr k je specifický faktor pro danou látku resp. skupinu látek. V případě prvků je parametr h roven průměru atomů a v případě molekulárních krystalů lze tento parametr vypočítat ze vztahu $h = (V_m/N_A)^{1/3}$. Pro látky tvořené asymetrickými molekulami (např. dlouhými řetězci) byl výše uvedený vztah modifikován zahrnutím počtu atomárních segmentů v molekule n_{seg} : $h = (V_m/n_{seg} \cdot N_A)^{1/3}$ (cit.^{16,49}). Pravidla pro určení počtu segmentů však nebyla autory tohoto konceptu jasně stanovena.

Jiang a spol.^{48,49} spojili pro vyjádření parametru k Gibbsovu-Thomsonovu rovnici pro tání nanostrukturovaných materiálů^{25,51} a vlastní model pro snížení teploty tání nanočástic a získali vztah:

$$k = \frac{2\Delta_{fus} S_{vib}}{3R} \quad (10)$$

ve kterém je možné vibrační příspěvek k entropii tání $\Delta_{fus} S_{vib}$ pro organické sloučeniny nahradit celkovou entropií tání $\Delta_{fus} S_m = \Delta_{fus} H_m/T_{fus}$ (hodnoty entropie tání v rovnici (10) jsou vztažené na 1 mol atomů, které tvoří molekuly dané látky). Spojením rovnic (9) a (10) lze hodnoty γ_{sl} predikovat pomocí vztahu:

$$\gamma_{sl} = \frac{2h\Delta_{fus} S}{3R} \frac{\Delta_{fus} H_m}{V_{m(s)}} \quad (11)$$

2.2.4. Závislost povrchové a mezifázové energie na složení

V případě vícesložkových fází závisí povrchová/mezifázová energie na jejich složení^{52–54}. Pro povrchovou energii binárních tavenin γ_{ij} (složky i a j) navrhl Butler v r. 1932 vztah:

$$\gamma_{ij} = \gamma_i + \frac{RT}{A_{m,i}} \ln \frac{a_i(\text{surf})}{a_i(\text{bulk})} = \gamma_j + \frac{RT}{A_{m,j}} \ln \frac{a_j(\text{surf})}{a_j(\text{bulk})} \quad (12)$$

který je v oblasti roztoků organických látek znám spíše pod označením Sprowova-Prausnitzova rovnice publikovaná v r. 1966. Molární plochu $A_{m,i}$ lze v nejjednodušším případě vypočítat ze vztahu $A_{m,i} = V_{m,i}^{2/3} N_A^{1/3}$, $a_i(\text{surf})$ a $a_i(\text{bulk})$ jsou aktivity i -té složky v povrchové vrstvě a v objemu kapalného roztoku (analogicky pro složku j). V případě ideálního chování roztoku jsou aktivity přímo

rovny molárním zlomkům a řešením rovnice:

$$\gamma_i + \frac{RT}{A_{m,i}} \ln \frac{x_i(\text{surf})}{x_i(\text{bulk})} = \gamma_j + \frac{RT}{A_{m,j}} \ln \frac{1-x_i(\text{surf})}{1-x_i(\text{bulk})} \quad (13)$$

pro zadané hodnoty T a $x_i(\text{bulk})$ lze snadno vypočítat hodnotu $x_i(\text{surf})$, která se od hodnoty $x_i(\text{bulk})$ liší tím více, čím větší je rozdíl hodnot povrchových energií čistých složek $\gamma_i - \gamma_j$. Hodnotu γ_{ij} pak vypočteme dosazením do rovnice (12). V případě neideálního chování roztoku ($a_i \neq x_i$) je matematický postup řešení komplikovanější.

2.2.5. Závislost povrchové a mezifázové energie na křivosti fázového rozhraní

Gibbsův koncept povrchové/mezifázové energie, původně zpracovaný pro rovinná rozhraní, byl v r. 1949 rozšířen Tolmanem⁵⁵ i na zakřivená fázová rozhraní, přičemž zásadním výsledkem byla predikce závislosti povrchové energie kapalin na křivosti fázového rozhraní (tj. na velikosti kapky o poloměru r) ve tvaru:

$$\frac{\gamma_{lg}(r)}{\gamma_{lg}(\infty)} = \frac{1}{1+2\delta/r} \doteq 1 - \frac{2\delta}{r} \quad (14)$$

Parametr δ v rovnici (14) je označován jako Tolmanova délka^{56,57} a pro kladné hodnoty δ povrchová energie klesá se zmenšujícím se rozměrem kapky.

Tento přístup byl později převzat i pro povrchovou energii pevných látek γ_{sg} a mezifázovou energii γ_{sl} , v případě které byl navržen vztah^{58,59}:

$$\frac{\gamma_{sl}(r)}{\gamma_{sl}(\infty)} = 1 - \frac{C}{r} \quad (15)$$

Rovnice (15) platí pro kulovitou částici o poloměru r a parametr C charakterizující velikost atomů/molekul částic tvořících lze v případě molekulárních krystalů organických pevných látek určit ze vztahu $C = 1,5(V_m/N_A)^{1/3}$.

3. Rozpouštění

3.1. Rozpustnost

Rozpustnost makroskopických pevných látek v daném rozpouštědle (definované chemické složení, pH a iontová síla) závisí pouze na teplotě. Experimentálně bylo prokázáno, že v případě malých částic závisí rozpustnost i na jejich velikosti a tvaru. Tento jev byl popsán Ostwaldem již v r. 1900 a od té doby byla publikována řada prací, např.^{11,60–65}, ve kterých je vztah mezi rozpustností a velikostí částic teoreticky zpracován. V nejjednodušší podobě lze zvýšenou rozpustnost nanočástic o poloměru r vystihnout Ostwaldovou-Freundlichovou rovnicí ve tvaru:

$$\frac{x_{\text{np}(r)}}{x_{(\infty)}} = \exp\left(\frac{2\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}V_{\text{m}(\text{s})}}{RT r}\right) \quad (16)$$

ve které $x_{(\infty)}$ a $x_{\text{np}(r)}$ je rozpustnost (molární zlomek rozpuštěné látky) makrokystalů a kulovitých nanočástic o poloměru r , $V_{\text{m}(\text{s})}$ je molární objem pevné fáze a $\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}$ je mezifázová energie na rozhraní pevná látka – kapalný roztok. Vztah (16) předpokládá ideální chování kapalného roztoku a částice ve tvaru koule o poloměru r . V případě částic jiných tvarů lze rovnici (16) modifikovat^{26,64}:

$$\frac{x_{\text{np}(r)}}{x_{(\infty)}} = \exp\left(\frac{2\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}V_{\text{m}(\text{s})}}{RT} \frac{\alpha'}{r_{\text{ekv}}}\right) \quad (17)$$

r_{ekv} je poloměr tzv. objemově ekvivalentní koule, která má stejný objem jako částice uvažovaného tvaru a diferenciální tvarový faktor α' je definován jako $\alpha' = (dA/dV)_{\text{np}}/(dA/dV)_{\text{koule}}$ (cit.²⁶).

V případě, kdy při rozpouštění může v roztoku docházet k chemickým přeměnám (disociace, tvorba komplexů mezi molekulami rozpouštěné látky nebo interakce s molekulami rozpouštědla), tato jednoduchá rovnice nemusí poskytnout správné výsledky. Tehdy je třeba provést

kompletní výpočet rovnovážného složení daného systému, při kterém chemický potenciál rozpouštěné látky vyjádříme pomocí vztahu (3) (cit.⁶⁶).

V tab. III jsou shrnuty výsledky vybraných prací věnovaných zvýšení rozpustnosti nanočástic farmaceuticky významných látek v různých rozpouštědlech. Zde je třeba poznamenat, že jak přesné stanovení výchozí velikosti studovaných částic, tak úplné oddělení těchto částic od nasyceného roztoku je poměrně komplikované a získané hodnoty je třeba brát spíše orientačně. V poslední kolonce jsou uvedeny hodnoty mezifázové energie $\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}$ získané ze zjištěného zvýšení rozpustnosti pomocí Ostwaldovy-Freundlichovy rovnice (16). Hodnoty uvedené kurzívou byly z publikovaných dat vypočteny v této práci, ostatní hodnoty jsou přímo převzaty z citovaných prací. Takto získané hodnoty leží řádově v rozmezí 10^1 – 10^3 mJ m^{-2} , přičemž hodnoty nad cca 200 mJ m^{-2} jsou málo pravděpodobné.

Velmi podrobnou teoretickou studii o vlivu velikosti a tvaru částic na rozpustnost kyseliny *o*-acetylsalicylové ve vodě a ethanolu publikovali Hammond a spol.⁶³ Při výpočtech uvažovali tři různé morfologie částic s různým zastoupením dominantních povrchových rovin (100) a (001) lišících se hodnotami mezifázové energie $\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}$. Zvýšení

Tabulka III

Vybrané práce zabývající se vlivem velikosti a tvaru částic některých farmaceuticky významných látek na jejich rozpustnost (experimentální údaje)

Látka	Rozpouštědlo (sol), teplota	Velikost částic, průměr [nm]	Změna rozpustnosti $c_{\text{np}}/c_{(\infty)}$	$\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}$ [mJ m^{-2}] ^a	Lit.
Karbamazepin	voda, 25 °C	320	1,26	210	8
		540	1,17		
		960	1,11		
Simvastatin	fosfátový pufr pH 6,8 (37 °C)	360	2,03	436	9
Valsartan	voda (37 °C)	30,7	2,27		10
α -Glycin	etanol, 25 °C	572	1,20	1377 ^b	13
β -Glycin	voda	458	1,16	919 ^b	13
			6,38	351	
			7,29	377	
Tadalafil	methanol	78,9	5,84	335	14
			7,29	377	
			7,29	377	
Griseofulvin	voda, 25 °C	362	1,10	85	15
		122	1,30		
Celecoxib	voda, 25 °C	341	1,11	83	15
Fenofibrát		290	1,11	61	15
Itrakonazol		220	1,14	32	7
Lovirid	voda + TPGS ^c , 25 °C	162	1,10	39	7
Fenytoin		406	1,07	85	7

^a Hodnoty mezifázové energie $\gamma_{\text{sl}(\text{sol})}$ byly vypočteny z experimentálních dat pomocí Ostwaldovy-Freundlichovy rovnice (16). Údaje uvedené kurzívou byly z uvedených dat vypočteny autorem této práce, ostatní hodnoty jsou přímo převzaty z citovaných prací. ^b V práci¹³ jsou uvedeny hodnoty cca dvojnásobné oproti výsledkům našeho výpočtu. ^c TPGS = D-R-tokoferyl polyethylenglykol sukcinát

rozpuštění počítali dle Ostwaldovy-Freundlichovy rovnice (16) pro částice s ekvivalentním poloměrem 10 nm a větším. Pro nejmenší částice $r_{\text{ekv}} = 10$ nm vypočetli zvýšení rozpustnosti ve vodě o 7–58 % podle tvaru částice.

Podobně byly provedeny výpočty podrobně mapující vliv velikosti a tvaru částic paracetamolu (I) na jeho rozpustnost ve vodě⁶⁴. Pro výpočty byla užita Ostwaldova-Freundlichova rovnice ve tvaru (17). Byly uvažovány sférické a cylindrické částice s poloměrem resp. ekvivalentním poloměrem 2–100 nm s různým konstantním poměrem $y = \text{výška válce/průměr válce}$. S ohledem na velmi malé rozměry částic byla zohledněna závislost mezifázové energie $\gamma_{\text{sl(sol)}}$ na velikosti částic dle rovnice (15) s hodnotou $C = 0,87$ nm. Jelikož s klesajícím rozměrem částic hodnota $\gamma_{\text{sl(sol)}}$ také klesá, prochází závislost rozpustnosti $x_{\text{np}(r)}/x_{(\infty)}$ maximem a pro velmi malé rozměry ($r < 2$ nm) rozpustnost s klesajícím r klesá. Stejná analýza byla provedena i pro rozpustnost RS-ibuprofenu ve vodě a pro ilustraci jsou na obr. 2 prezentovány závislosti rozpustnosti na poloměru resp. ekvivalentním poloměru částic.

3.2. Rychlost rozpouštění

Rozpouštění pevných látek v kapalných rozpouštědlech je proces, jehož rychlost spoluovlivňují děje na fázovém rozhraní mezi pevnou látkou a roztokem (přerušování intermolekulárních vazeb v pevné látce a expozice jednotlivých molekul do kapalně fáze) a transport (obvykle difuze) od fázového rozhraní do objemu kapalně fáze. Pro popis rychlosti rozpouštění byla navržena řada transportně-kinetických modelů^{67–69}. Za obvyklých podmínek určuje celkovou kinetiku rozpouštění difuze od fázového rozhraní do objemu roztoku a časovou změnu koncentrace rozpouš-

těné látky v roztoku tak můžeme vyjádřit pomocí Noyesovy-Whitneyovy rovnice ve tvaru (obvykle označovaném jako rovnice Nernstova-Brunnerova):

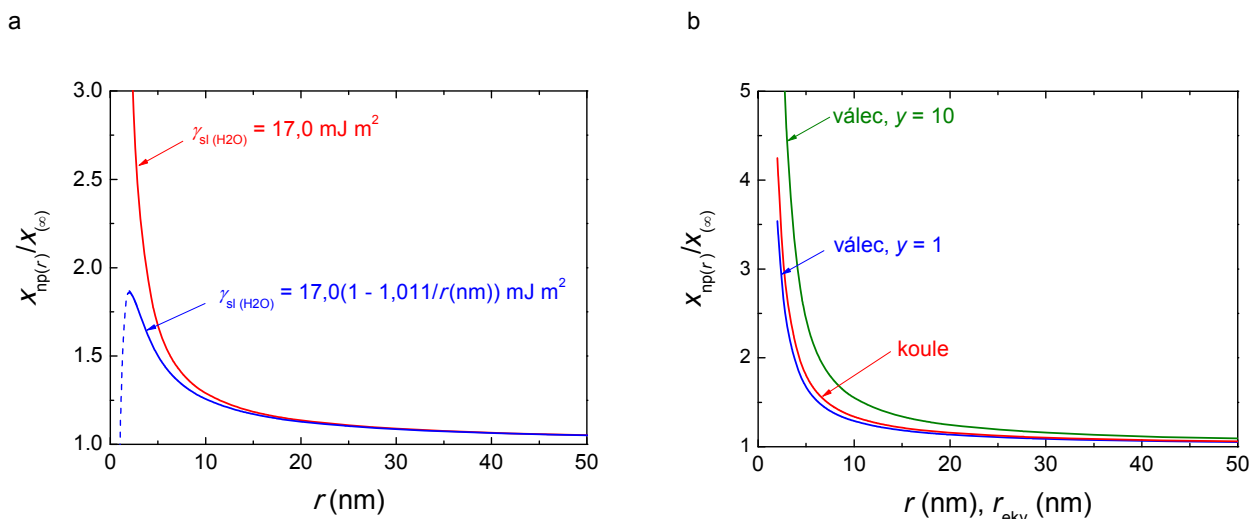
$$\frac{dn_i}{dt} = \frac{D_i A}{\delta} (c_{i(\text{sat})} - c_i(t)) \quad (18)$$

kde $c_{i(\text{sat})}$ a $c_i(t)$ jsou rovnovážná (nasycená) koncentrace roztoku látkou i a okamžitá koncentrace této látky v objemu roztoku v čase t , D_i je difuzní koeficient látky i v roztoku, A je plocha fázového rozhraní a δ je tloušťka tzv. difuzní mezní vrstvy. Integrace vztahu (18) za podmínky $c_i = 0$ pro $t = 0$ vede k rovnici ($c_i = n_i \cdot V_{(\text{sol})}$, $V_{(\text{sol})}$ je objem roztoku):

$$c_i(t) = c_{i(\text{sat})} \left[1 - \exp\left(-\frac{D_i A}{V_{(\text{sol})} \delta} t\right) \right] \quad (19)$$

Integrace byla provedena pro konstantní hodnotu plochy fázového rozhraní A . Ta se ale během rozpouštění mění (zmenšuje se), a tak zcela korektní vztah je komplikovanější.

Vliv tvaru a velikosti částic se projeví ve zvýšení rychlosti rozpouštění jednak zvětšující se specifickou plochou fázového rozhraní se zmenšujícími se rozměry nanočástic, jednak zvyšující se rovnovážnou koncentrací dané látky v nasyceném roztoku nad nanočásticemi (viz část 3.1.). Pro plochu fázového rozhraní n molů pevné látky ve tvaru kuliček o poloměru r platí $A = 2nV_{\text{m(s)}/r}$. Zvýšení rovnovážné koncentrace $c_{i(\text{sat})}$ v roztoku nad kulovitými částicemi o poloměru r je dáno Ostwaldovou-Freundlichovou rovnicí (16). Dosazením těchto vztahů do rovnice (19) tak získáme závislost koncentrace rozpouš-



Obr. 2. a) Závislost relativního zvýšení rozpustnosti RS-ibuprofenu na velikosti sférických částic o poloměru r ($V_{\text{m(s)}} = 184,28 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$, $\gamma_{\text{sl(H2O)}} = 17,0 \text{ mJ m}^{-2}$, resp. $\gamma_{\text{sl(H2O)}} = 17,0(1 - 1,011/r(\text{nm})) \text{ mJ m}^{-2}$)
 b) Závislost relativního zvýšení rozpustnosti RS-ibuprofenu na velikosti částic o poloměru r resp. ekvivalentním poloměru r_{ekv} ($V_{\text{m(s)}} = 184,28 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$, $\gamma_{\text{sl(H2O)}} = 17,0 \text{ mJ m}^{-2}$)

ující se látky v roztoku na velikosti částic r ve tvaru (vztaženo na 1 mol pevné látky):

$$c_i(t) = c_{i(\infty)} \exp\left(\frac{2\gamma_{\text{sl(sol)}}V_{\text{m(s)}}}{RT r}\right) \left[1 - \exp\left(-\frac{2V_{\text{m(s)}}D_i}{V_{\text{(sol)}}\delta r} t\right)\right] \quad (20)$$

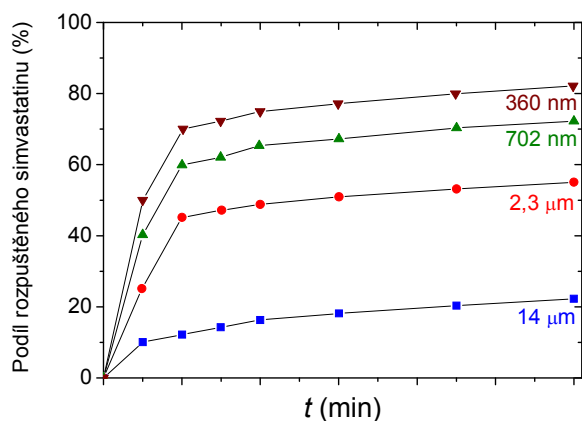
Experimentálně byla prokázána závislost rychlosti rozpouštění na velikosti částic např. pro karbamazepin⁸, simvastatin⁹, valsartan¹⁰, tadalafil¹⁴ nebo griseofulvin, celecoxib a fenofibrát¹⁵. V některých případech byly prováděny i *in-vivo* testy, které potvrdily zlepšení biodostupnosti po orálním podání. Jako příklad jsou na obr. 3 prezentovány výsledky měření rozpustnosti simvastatinu ve vodném roztoku o pH 6,8 při teplotě 37 °C ve formě různě velkých částic⁹. Souběžně prováděné *in-vivo* testy prokázaly zvýšení c_{max} o 50 % a zkrácení t_{max} o 30 % vzhledem k hodnotám pro makroskopický materiál.

4. Tání

Předpoklad, že malé částice (nanočástice) by měly tát při nižší teplotě než makroskopický materiál učinil již na konci 19. století Thomson. Jeho koncept byl později zformulován jako Gibbsova-Thomsonova rovnice ve tvaru:

$$\frac{T_{\text{fus,np}(r)}}{T_{\text{fus}(\infty)}} = 1 - \frac{2\gamma_{\text{sl}}V_{\text{m(s)}}}{\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}(\infty)} r} \quad (21)$$

Rovnice (21) platí pro nanočástice pevné látky o poloměru r spojitě obklopené vlastní taveninou. Pro vystižení závislosti teploty tání na velikosti a tvaru nanočástic byla navržena celá řada dalších modelů^{17,51}, které se liší jak v přístupu (termodynamická rovnováha (s)-(l), Lindeman-



Obr. 3. Disoluční profil simvastatinu pro různě velké částice⁹

nova teorie tání, korelace teploty tání a kohezivní energie aj.), tak v případě termodynamických modelů v geometrickém uspořádání koexistujících fází. Experimentálně pak byla prokázána závislost teploty tání na velikosti částic pro různé látky různými experimentálními technikami, jako např. diferenční skenovací kalorimetrie, elektronová mikroskopie nebo vysokoteplotní RTG difrakční analýza.

4.1. Čisté látky

V tab. IV jsou shrnuty výsledky vybraných prací věnovaných snížení teploty a entalpie tání nanočástic některých farmaceuticky významných látek. Vedle relativního snížení teploty tání jsou zde uvedeny i změny hodnot entalpie tání (pokud byla pro nanočástice stanovena). Z uvedených dat je patrné, že vliv velikosti je významnější v případě entalpie než teploty tání. V poslední kolonce jsou uvedeny hodnoty mezifázové energie γ_{sl} získané ze snížení teploty tání pomocí Gibbsovy-Thomsonovy rovnice (21). Tyto hodnoty leží řádově v rozmezí 10^1 – 10^2 mJ m^{-2} , údaje z práce¹⁸ vedou k nerealistickým hodnotám γ_{sl} řádově 10^4 mJ m^{-2} .

Na obr. 4 jsou vypočtené závislosti relativního snížení teploty tání sférických nanočástic na jejich poloměru r . K výpočtu byla použita Gibbsova-Thomsonova rovnice (21), ve které byla mezifázová energie γ_{sl} vyjádřena pomocí aproximativního vztahu (9):

$$\frac{T_{\text{fus,np}(r)}}{T_{\text{fus}(\infty)}} = 1 - \frac{2k \cdot h}{r} \quad (22)$$

Hodnoty parametru $h = (V_{\text{m}}/n \cdot N_{\text{A}})^{1/3}$ pro 16 různých organických sloučenin leží v rozmezí 0,3–0,6 nm (cit.^{16,49}). Hodnoty parametru k vypočtené dle rovnice (10) pro soubor 50 organických sloučenin významných ve farmacii (teploty tání 70–270 °C, počet atomů v molekule $N_{\text{at/f.u.}} = 8$ –62)⁷⁰ leží v intervalu 0,08–0,42 (průměr 0,224 ± 0,020 odpovídá hodnotě $\Delta_{\text{fus}}S_{\text{m}}/N_{\text{at/f.u.}} = 2,80 \pm 0,25$ $\text{J K}^{-1} \text{at}^{-1}$)*. Pro výpočet tak byly užity dvě hodnoty součinu $2k \cdot h = C = 0,05$ nm a 0,50 nm. Snížení teploty o 1 % se v prvním případě projeví u nanočástic o průměru $d = 10$ nm, ve druhém 100 nm. To jsou výrazně menší rozměry než ukazují hodnoty v tab. IV.

Změny v teplotě tání/tuhnutí se neprojevují jen u volných nanočástic, ale doprovázejí i tání/tuhnutí látek nacházejících se v pórech výše tající matrice⁷¹ (tohoto jevu využívá ke studiu velikosti pórů metoda termoporometrie⁷²) nebo jako součást kompozitů. Snížení teploty tání bylo experimentálně prokázáno u řady organických sloučenin významných ve farmacii, např. griseofulvin a nifedipin v matici zesíťovaného PVP (cit.²³), paracetamol

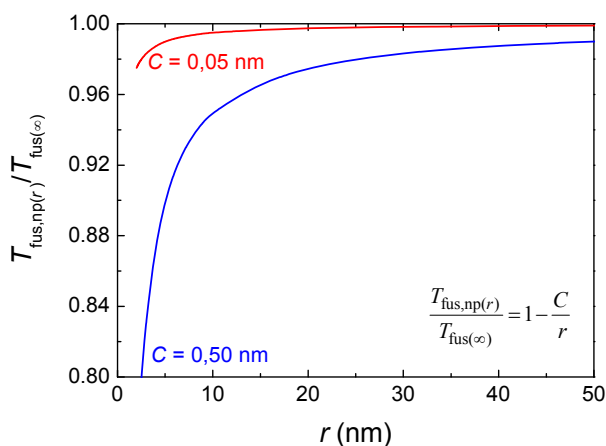
* Prakticky stejné rozpětí hodnot k bylo vypočteno pro rozšířený soubor více jak 200 organických látek s průměrnou hodnotou entropie tání $\Delta_{\text{fus}}S_{\text{m}}/N_{\text{at/f.u.}} = 2,82 \pm 0,17$ $\text{J K}^{-1} \text{at}^{-1}$

Tabulka IV

Vybrané práce zabývající se vlivem velikosti a tvaru částic farmaceuticky významných látek na jejich teplotu a entalpii tání (experimentální údaje)

Látka	Velikost částic, průměr (nm)	Změna teploty tání $T_{\text{fus,np}(r)}/T_{\text{fus}(\infty)}$	Změna entalpie tání $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{np}(r)}/\Delta_{\text{fus}}H_{(\infty)}$	γ_{sl} [mJ m^{-2}] ^a	Lit.
Simvastatin	360	0,986	0,785	103	9
Griseofulvin	362	0,994	0,864	84	15
Celecoxib	122	0,984	0,864		
Fenofibrát	341	0,987	0,741	159	15
Nifedipine	290	0,985	0,907	122	15
Nifedipine	209	0,982		129	89
Kyselina salicylová	20000	0,993			18
Paracetamol	20000	0,974			18
Benzofenon	20000	0,994			18

^a Hodnoty mezifázové energie γ_{sl} byly vypočteny v této práci z experimentálních dat pomocí Gibbsovy-Thomsonovy rovnice (20)



Obr. 4. Závislost relativního snížení teploty tání na velikosti částic o poloměru r

(polymorfy I, II i III) v porézním skle (CPG) a alumině^{19,73}, ibuprofen v CPG (cit.^{74,75}) nebo porézní celulosové membráně¹², karbamazepin v hydroxypropyl methyl celulosové matici⁷⁶, fenofibrát v CPG (cit.⁷⁷) a jiné organické sloučeniny^{20,21,78}.

V případě rovnováhy mezi kapalnou a pevnou fází látky umístěné v (nano)póru lze odvodit rovnovážnou podmínku ve tvaru:

$$\frac{T_{\text{fus,np}(r)}}{T_{\text{fus}(\infty)}} = 1 - \frac{4(\gamma_{\text{sw}}V_{\text{m}(s)} - \gamma_{\text{lw}}V_{\text{m}(l)})}{\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}(\infty)}d} \quad (23)$$

Symbole γ_{sw} a γ_{lw} je označena mezifázová energie na rozhraní pevné fáze a stěny póru a kapalně fáze a stěny póru

a d je průměr póru. Vztah se obvykle užívá ve zjednodušené formě ($V_{\text{m}(s)} \approx V_{\text{m}(l)}$) a $\gamma_{\text{sl}} \approx \gamma_{\text{sw}} - \gamma_{\text{lw}}$):

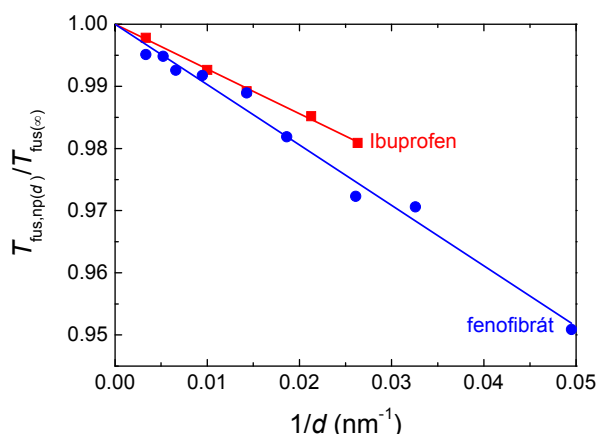
$$\frac{T_{\text{fus,np}(r)}}{T_{\text{fus}(\infty)}} = 1 - \frac{4\gamma_{\text{sl}}V_{\text{m}(s)}}{\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}(\infty)}d} \quad (24)$$

Analýza dat pro paracetamol (I) (nanopóry o průměru $d = 22\text{--}103$ nm) s využitím rovnice (24) vede ke konstantní hodnotě $C = 4\gamma_{\text{sl}} \cdot V_{\text{m}(s)}/\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}(\infty)} = 2,0$ nm (cit.⁷³). V případě ibuprofenu ($d = 38\text{--}300$ nm) je $C = 1,5$ nm (cit.⁷⁴) a pro fenofibrát ($d = 12,7\text{--}300$ nm) je $C = 1,9$ nm (cit.⁷⁷). Experimentálně získané údaje o snížení teploty tání ibuprofenu a fenofibrátu v nanopórech CGI jsou ukázány na obr. 5.

Stejně jako pro volné nanočástice bylo i v případě látek umístěných v nanopórech experimentálně zjištěno výrazné snížení entalpie tání. Tato závislost byla teoreticky modelována⁵⁰ a bylo zjištěno, že dobré shody s experimentálními daty je možné dosáhnout pouze za předpokladu závislosti povrchové energie na křivosti fázového rozhraní, tj. na průměru póru (viz rovnice (14)). Kalorimetrické stanovení entalpie tání je však velmi závislé na formě studované látky v nanopórech, a tak přítomnost nedefinovaných amorfních podílů v nejužších pórech výrazně ovlivňuje správnost získaných výsledků.

4.2. Binární systémy – nízkotající eutektika

V binárních systémech, jejichž složky jsou úplně mísitelné v kapalně fázi a ve fázi pevné zůstávají jako nemísitelné čisté látky, dochází ke tvorbě eutektik. Tvorba nízkotajících eutektik v systémech farmaceuticky významných látek může při některých technologických operacích ovlivnit vlastnosti zpracovávaných surovin a tak i kvalitu



Obr. 5. Závislost relativního snížení teploty tání ibuprofenu a fenofibrátu na průměru pórů d , ve kterých byly umístěny

konečných produktů (např. pórovitost a pevnost tablet)^{79,80}. Stejně jako teplotu tání čistých látek ovlivňuje velikost a tvar částic i eutektickou teplotu, která tak může být výrazně nižší než v případě systémů makroskopických^{81,82}. V případě organických sloučenin byl tento jev zkoumán na binárních systémech alifatických uhlovodíků nacházejících se v nanopórech různých materiálů^{83–85} a byl prokázán vliv velikosti (průměru pórů) na rovnovážné teploty binárních rovnováh a invariantních přeměn i na vzájemnou mísitelnost obou složek.

Za předpokladu ideálního chování taveniny a nemísitelnosti pevných složek lze z rovnovážné podmínky mezi sférickou nanočásticí o poloměru r a binární taveninou o složení x odvodit pro teplotu likvidu vztah²⁶:

$$T_{l,np(r)} = \frac{\Delta_{fus}H_{m(\infty)} - 2\gamma_{sl(sol)}V_{m(s)}/r}{\Delta_{fus}S_{m(\infty)} - R \ln x} \quad (25)$$

Mezifázová energie na rozhraní čistá pevná látka – binární tavenina $\gamma_{sl(sol)}$ závisí v tomto případě na složení (viz část 2.2.4.). V limitě $x \rightarrow 1$ je $\gamma_{sl(sol)} = \gamma_{sl}$ a rovnice (25) přechází na Gibbsovu-Thomsonovu rovnici (21). Připomeňme, že $\Delta_{fus}S_{m(\infty)} = \Delta_{fus}H_{m(\infty)}/T_{fus(\infty)}$. Snížení teploty likvidu $T_{l,np(r)}$ tak roste s klesajícím poloměrem r , rostoucí hodnotou součinu $\gamma_{sl(sol)} \cdot V_{m(s)}$ a klesajícím obsahem dané složky v tavenině. Jako příklad uvažujme binární systém paracetamol-kofein, pro který byla na základě kalorimetrických měření⁸⁶ stanovena eutektická teplota $t_{eut} = 138,5$ °C a složení eutektické taveniny $x_{par(l)} = 0,613$. Za předpokladu ideálního chování taveniny lze vypočítat $t_{eut} = 144,4$ °C a složení eutektické taveniny $x_{par(l)} = 0,652$. Pomocí rovnice (25) při použití hodnoty $\gamma_{sl(sol)} = 24,2$ mJ m⁻² vypočtené v prvním přiblížení jako vážený průměr mezifázových energií pro čisté složky vypočteme pro sférické nanočástice o poloměru $r = 5$ nm hodnoty $t_{eut} = 122,6$ °C a složení eutektické taveniny $x_{par(l)} = 0,599$. Jiným příkladem je binární systém ibuprofen-kyselina stearová (tato kombinace

je obsažena např. v lécích ibalgin nebo modafen). Metodou DSC stanovili Corvis a spol.⁸⁷ eutektickou teplotu 57,0 °C a eutektické složení taveniny $x_{ibu(l)} = 0,55$. Výpočtem za předpokladu ideálního chování získáme hodnoty $t_{eut} = 55,6$ °C a $x_{ibu(l)} = 0,590$. S hodnotou $\gamma_{sl(sol)} = 13,2$ mJ m⁻² získanou jako v předchozím případě vypočteme pomocí rovnice (25) pro sférické nanočástice o poloměru $r = 5$ nm hodnoty $t_{eut} = 45,5$ °C a složení eutektické taveniny $x_{ibu(l)} = 0,632$. Zde je třeba zdůraznit, že oba výše uvedené výsledky jsou z důvodu velmi hrubého odhadu hodnot mezifázové energie $\gamma_{sl(sol)}$ jen velmi přibližné.

5. Závěr

Předložená práce shrnuje vybrané výsledky týkající se vlivu velikosti a tvaru částic a jiných nanostrukturovaných forem farmaceuticky významných látek na jejich rozpustnost a teplotu a entalpii tání. Experimentální údaje z literatury jsou interpretovány v rámci termodynamického přístupu pomocí Ostwaldovy-Freundlichovy rovnice a Gibbsovy-Duhemovy rovnice. Jelikož zcela zásadní veličinou pro kvantitativní popis výše uvedených jevů je povrchová resp. mezifázová energie, je úvodní část textu věnována možnostem experimentálního stanovení těchto veličin a možnostem jejich výpočtu či odhadu.

Experimentální údaje stejně jako data získaná na základě termodynamických modelů ukazují na významný vliv velikosti a tvaru částic na vlastnosti farmaceuticky významných látek (obecně organických sloučenin), které ovlivňují jejich chování jak v průběhu výroby a zpracování léčivých forem, tak při jejich aplikaci a působení v organismu. S ohledem na omezený rozsah příspěvku nebylo možné uvést řadu dalších relevantních prací (ty uvedené lze pokládat za typické příklady) a analyzovat jejich výsledky. Na závěr poznamenejme, že analýza těchto dat je mnohdy komplikovaná, protože se většinou nejedná o individuální látky, ale o složitější systémy (např. se stabilizačními přísadami), a proto řadu zde předložených výsledků a učiněných závěrů je třeba vnímat spíše kvalitativně.

LITERATURA

1. Hafner A., Lovrić J., Lakoš G. P., Pepić I.: *Int. J. Nanomed.* 9, 1005 (2014).
2. Choi Y. H., Han H.-K.: *J. Pharm. Invest.* 48, 43 (2018).
3. Peltonen L., Hirvonen J.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 537, 73 (2018).
4. Zhou Y., Du J., Wang L., Wang Y.: *J. Nanosci. Nanotechnol.* 17, 18 (2017).
5. Möschwitzer J. P.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 453, 142 (2013).
6. Junyaprasert V. B., Morakul B.: *Asian J. Pharm. Sci. (Amsterdam, Neth.)* 10, 13 (2015).
7. Van Eerdenbrugh B., Vermant J., Martens J. A., Froyen L., Humbeek J. V., Van den Mooter G., Au-

- gustijns P.: *Mol. Pharmaceutics* 7, 1858 (2010).
8. Wang M., Rutledge G. C., Myerson A. S., Trout B. L.: *J. Pharm. Sci.* 101, 1178 (2012).
 9. Jiang T., Han N., Zhao B., Xie Y., Wang S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38, 1230 (2012).
 10. Ma Q., Sun H., Che E., Zheng X., Jiang T., Sun C., Wang S.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 441, 75 (2013).
 11. Hasa D., Perissutti B., Voinovich D., Abrami M., Farra R., Fiorentino S., Grassi G., Grassi M.: *Chem. Biochem. Eng. Q.* 28, 247 (2014).
 12. Yang X., Ong T.-C., Michaelis V. K., Heng S., Griffin R. G., Myerson A. S.: *CrystEngComm* 17, 6044 (2015).
 13. Yang X., Myerson A. S.: *CrystEngComm* 17, 723 (2015).
 14. Bhokare P. L., Kendre P. N., Pande V. V.: *Inventi Rapid: Pharm. Process Dev.* 3, 1 (2015).
 15. Murdande S. B., Shah D. A., Dave R. H.: *J. Pharm. Sci.* 104, 2094 (2015).
 16. Liu X., Yang P., Jiang Q.: *Mater. Chem. Phys.* 103, 1 (2007).
 17. Hasa D., Voinovich D., Perissutti B., Grassi G., Fiorentino S., Farra R., Abrami M., Colombo I., Grassi M.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 17 (2013).
 18. Rosa F., Corvis Y., Lai-Kuen R., Charrueau C., Espeau P.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 120, 783 (2015).
 19. Rengarajan G. T., Enke D., Beiner M.: *Open Phys. Chem. J.* 1, 18 (2007).
 20. Ha J.-M., Hamilton B. D., Hillmyer M. A., Ward M. D.: *Cryst. Growth Des.* 9, 4766 (2009).
 21. Hamilton B. D., Ha J.-M., Hillmyer M. A., Ward M. D.: *Acc. Chem. Res.* 45, 414 (2011).
 22. Sanz N., Boudet A., Ibanez A.: *J. Nanopart. Res.* 4, 99 (2002).
 23. Bergese P., Colombo I., Gervasoni D., Depero L. E.: *J. Phys. Chem. B* 108, 15488 (2004).
 24. Rengarajan G., Enke D., Steinhart M., Beiner M.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13, 21367 (2011).
 25. Leitner J., Kamrádek M.: *Chem. Listy* 107, 606 (2013).
 26. Leitner J., Sedmidubský D., v knize: *Thermal Physics and Thermal Analysis: From Macro to Micro, Highlighting Thermodynamics, Kinetics and Nanomaterials* (Šesták J., Hubík P., Mareš J. J., ed.) kap. 18. Springer, 2017.
 27. Heng J. Y., Bismarck A., Williams D. R.: *AAPS PharmSciTech* 7, E12 (2006).
 28. Buckton G., Gill H.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 1474 (2007).
 29. Das S. C., Stewart P. J.: *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 1337 (2012).
 30. Grimsey I. M., Feeley J. C., York P.: *J. Pharm. Sci.* 91, 571 (2002).
 31. Heng J. Y., Williams D. R.: *Langmuir* 22, 6905 (2006).
 32. Heng J. Y., Bismarck A., Lee A. F., Wilson K., Williams D. R.: *J. Pharm. Sci.* 96, 2134 (2007).
 33. Ho R., Heng J. Y., Dilworth S. E., Williams D. R.: *J. Adhes.* 84, 483 (2008).
 34. Alghunaim A., Kirdponpattara S., Newby B. Z.: *Powder Technol.* 287, 201 (2016).
 35. Navrotsky A.: *J. Am. Ceram. Soc.* 97, 3349 (2014).
 36. Navrotsky A.: *Int. J. Quantum Chem.* 109, 2647 (2009).
 37. Żenkiewicz M.: *Polym. Test.* 26, 14 (2007).
 38. Cwikel D., Zhao Q., Liu C., Su X., Marmur A.: *Langmuir* 26, 15289 (2010).
 39. Owens D. K., Wendt R.: *J. Appl. Polym. Sci.* 13, 1741 (1969).
 40. Van Oss C. J., Chaudhury M. K., Good R. J.: *Chem. Rev.* 88, 927 (1988).
 41. Das S. C., Larson I., Morton D. A., Stewart P. J.: *Langmuir* 27, 521 (2010).
 42. Żenkiewicz M.: *J. Achievements Mater. Manufact. Eng.* 24, 137 (2007).
 43. Zhang H., Huang F., Gilbert B., Banfield J. F.: *J. Phys. Chem. B* 107, 13051 (2003).
 44. Jain T., Sheokand S., Modi S. R., Ugale B., Yadav R. N., Kumar N., Nagaraja C., Bansal A. K.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 99, 318 (2017).
 45. Goussard V., Duprat F., Gerbaud V., Ploix J.-L., Dreyfus G., Nardello-Rataj V., Aubry J.-M.: *J. Chem. Inf. Modeling* 57, 2986 (2017).
 46. Beerbower A.: *J. Colloid Interface Sci.* 35, 126 (1971).
 47. Lindfors L., Forssén S., Westergren J., Olsson U.: *J. Colloid Interface Sci.* 325, 404 (2008).
 48. Jiang Q., Shi H., Zhao M.: *Acta Mater.* 47, 2109 (1999).
 49. Wen Z., Zhao M., Jiang Q.: *J. Phys. Chem. B* 106, 4266 (2002).
 50. Shin J.-H., Parlange J.-Y., Deinert M.: *J. Chem. Phys.* 139, 044701 (2013).
 51. Leitner J.: *Chem. Listy* 105, 174 (2011).
 52. Nath S.: *J. Colloid Interface Sci.* 209, 116 (1999).
 53. Ghasemian E.: *J. Mol. Liq.* 183, 64 (2013).
 54. Kaptay G.: *Langmuir* 31, 5796 (2015).
 55. Tolman R. C.: *J. Chem. Phys.* 17, 333 (1949).
 56. Lei Y. A., Bykov T., Yoo S., Zeng X. C.: *J. Am. Chem. Soc.* 127, 15346 (2005).
 57. Blokhuis E. M., Kuipers J.: *J. Chem. Phys.* 124, 074701 (2006).
 58. Lu H., Jiang Q.: *J. Phys. Chem. B* 108, 5617 (2004).
 59. Jiang Q., Lu H.: *Surf. Sci. Rep.* 63, 427 (2008).
 60. Knapp L.: *Trans. Faraday Soc.* 17, 457 (1922).
 61. Wu W., Nancollas G. H.: *J. Solution Chem.* 27, 521 (1998).
 62. Kaptay G.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 430, 253 (2012).
 63. Hammond R. B., Pencheva K., Roberts K. J., Auffret T.: *J. Pharm. Sci.* 96, 1967 (2007).
 64. Leitner J., Sedmidubský D.: *Biomed. Phys. Eng. Express* 2, 055007 (2016).
 65. Shchekin A., Rusanov A.: *J. Chem. Phys.* 129, 154116 (2008).

66. Leitner J., Bartůněk V., Sedmidubský D., Jankovský O.: *Appl. Mater. Today* 10, 1 (2018).
67. Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury P.: *Acta Pol. Pharm. (Engl. Transl.)* 67, 217 (2010).
68. Siepmann J., Siepmann F.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 453, 12 (2013).
69. Hattori Y., Haruna Y., Otsuka M.: *Colloids Surf. B* 102, 227 (2013).
70. Sangster J.: *J. Phys. Chem. Ref. Data* 28, 889 (1999).
71. Alcoutlabi M., McKenna G. B.: *J. Phys.: Condens. Matter* 17, R461 (2005).
72. Landry M. R.: *Thermochim. Acta* 433, 27 (2005).
73. Beiner M., Rengarajan G., Pankaj S., Enke D., Steinhart M.: *Nano Lett.* 7, 1381 (2007).
74. Shimizu S., Agrawal K. V., O'Mahony M., Drahusuk L. W., Manohar N., Myerson A. S., Strano M. S.: *Langmuir* 31, 10113 (2015).
75. O'Mahony M., Leung A. K., Ferguson S., Trout B. L., Myerson A. S.: *Org. Process Res. Dev.* 19, 1109 (2014).
76. Zhang J., Bunker M., Chen X., Parker A. P., Patel N., Roberts C. J.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 380, 170 (2009).
77. Dwyer L., Michaelis V., O'Mahony M., Griffin R., Myerson A.: *CrystEngComm* 17, 7922 (2015).
78. Ha J.-M., Hillmyer M. A., Ward M. D.: *J. Phys. Chem. B* 109, 1392 (2005).
79. Bi M., Hwang S.-J., Morris K. R.: *Thermochim. Acta* 404, 213 (2003).
80. Cherukuvada S., Nangia A.: *Chem. Commun.* 50, 906 (2014).
81. Tanaka T.: *Mater. Sci. Forum* 653, 55 (2010).
82. Liu F., Zargarzadeh L., Chung H.-J., Elliott J. A.: *J. Phys. Chem. B* 121, 9452 (2017).
83. Yan X., Gao C., Wang T., Wang L., Lan X.: *RSC Adv.* 3, 18028 (2013).
84. Wang L., Wang T., Gao C., Lan X., Lan X.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 116, 469 (2014).
85. Wang L. P., Li Q. F., Wang C., Lan X. Z.: *J. Phys. Chem. C* 118, 18177 (2014).
86. Klímová K., Leitner J.: *Thermochim. Acta* 550, 59 (2012).
87. Corvis Y., Négrier P., Espeau P.: *J. Pharm. Sci.* 100, 5235 (2011).
88. Heng J. Y., Bismarck A., Lee A. F., Wilson K., Williams D. R.: *Langmuir* 22, 2760 (2006).
89. Xia D., Quan P., Piao H., Piao H., Sun S., Yin Y., Cui F.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 40, 325 (2010).

J. Leitner (*Department of Solid State Engineering, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Influence of Particles Size and Shape on Drug Properties**

The influence of shape and size of particles (in the order of magnitude of 10^1 – 10^2 nm) on the physicochemical properties of API (Active Pharmaceutical Ingredient) has been the subject of intense interest in basic and applied research, especially in the last 20 years. The properties of these substances, such as solubility and dissolution rate or melting point, significantly affect both the conditions of the technological operations in the preparation of the dosage forms and the bioavailability and the effect of the drugs in the organism. The paper summarizes the results of a number of experimental works devoted to this issue and also presents simple thermodynamic concepts describing the increase of solubility or decrease of temperature and enthalpy of melting with decreasing dimensions of nanostructures. Attention is also paid to surface and interfacial energy, which is an essential variable for the quantitative description of these phenomena.

Keywords: API, nanoparticles, solubility, Ostwald-Freundlich equation, melting temperature, melting enthalpy, Gibbs-Thomson equation