

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Ludmila Nyklesová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Studium kinetiky odpařování roztoků obsahující hyaluronan či jeho deriváty

Ludmila Nyklesová

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Ludmila Nyklesová**
Osobní číslo: **C15317**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Studium kinetiky odpařování roztoků obsahujících hyaluronan či jeho deriváty**
Zadávající katedra: **Katedra fyzikální chemie**

Zásady pro vypracování:

1. Proveďte literární rešerši zaměřenou na experimentální měření odpařování polymerních roztoků.
2. Na základě rešerše a pokusných měření navrhnete a optimalizujete průběh experimentu.
3. Proveďte měření s vodnými roztoky nativního hyaluronanu a jeho oxidovaného derivátu.
4. Proveďte měření s roztoky ve vodě nerozpustných derivátů ve směsi vody a 2-propanolu.
5. Určete a diskutujte vliv teploty na výše uvedené procesy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

1. Rozsah grafických prací: 10 listů
2. Rozsah pracovní zprávy: 10 listů
3. Forma zpracování bakalářské práce: tištěná
4. Seznam odborné literatury: 10 listů

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Václav Lochař, Ph.D.**

Katedra fyzikální chemie

Konzultant bakalářské práce: **Ing. Josef Chmelař, Ph.D.**

Contipro a.s.

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**

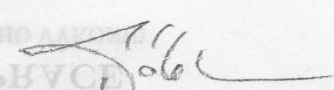
Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ:
1. Rozsah grafických prací: 10 listů
2. Rozsah pracovní zprávy: 10 listů
3. Forma zpracování bakalářské práce: tištěná
4. Seznam odborné literatury: 10 listů



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Jiří Málek, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΝ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ:

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4.7.2018

Ludmila Nyklesová

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji panu Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. a panu Ing. Josefu Chmelařovi, Ph.D. za jejich podnětné připomínky, rady a odborný dohled při psaní bakalářské práce. Moje poděkování patří také firmě Contipro a.s., která mi umožnila provedení experimentální části.

ANOTACE

Tato práce se zabývá rychlostí odpařování rozpouštědla z polymerních roztoků. V rámci této práce je experimentálně studováno odpařování vodných roztoků nativního hyaluronanu a jeho ve vodě rozpustných derivátů a roztoků ve vodě nerozpustných derivátů ve směsi vody a propan-2-olu. Součástí práce je též optimalizace samotného experimentu, který zohledňuje specifika vycházející z postupu přípravy polymerních filmů. Rychlost odpařování se řídí kinetickým modelem nultého řádu. Byl studován vliv teploty na rychlost odpařování v teplotním intervalu 23-57 °C.

KLÍČOVÁ SLOVA

hyaluronan, odpařování z polymerních roztoků, polymerní filmy

TITLE

Study of evaporation kinetics of solutions comprising hyaluronan or its derivatives

ANNOTATION

This work is concerned with the kinetics of solvent evaporation from polymer solutions. The evaporation of aqueous solutions of native hyaluronan and its water-soluble derivatives and solutions of water-insoluble derivatives in a mixture of water and propan-2-ol is experimentally studied in this work. Part of the thesis is also the optimization of the experiment itself, which takes into account the specificities arising from the process of polymer film production. Evaporation rate is governed by a zero order kinetic model. The effect of temperature on the evaporation rate was studied in a temperature range of 23-57 °C.

KEYWORDS

hyaluronan, evaporation from polymer solutions, polymer films

OBSAH

1	Úvod.....	11
1.1	Experimentální měření odpařování polymerních roztoků.....	11
1.2	Cíl práce	11
2	Teoretická část	12
2.1	Polymerní roztoky	12
2.2	Hyaluronan	12
2.2.1	Deriváty hyaluronanu	12
2.3	Odpařování	13
2.3.1	Rovnováha kapalina-pára v jednosložkové soustavě.....	13
2.3.2	Odpařování rozpouštědla z roztoku polymeru.....	15
2.3.3	Odpařování ze směsi rozpouštědel	15
2.3.4	Rychlost odpařování	15
2.4	Kinetika chemických reakcí	16
2.4.1	Reakce nultého řádu.....	16
2.4.2	Reakce prvního řádu	17
3	Experimentální část.....	18
3.1	Použité chemikálie	18
3.2	Laboratorní přístroje a pomůcky	18
3.3	Návrh experimentu.....	18
3.4	Optimalizace experimentu	19
3.5	Finální podoba experimentu.....	19
4	Diskuze a výsledky	20
4.1	Vliv uspořádání procesu.....	21
4.2	Vliv vlastností polymeru	24
4.2.1	Molekulová hmotnost	24
4.2.2	Chemická struktura	25
4.2.3	Stupně substituce	26
4.3	Vliv teploty na rychlost odpařování	27
4.4	Výpočet rychlosti odpařování	28
5	ZÁVĚR	31
6	Použitá literatura	32

SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

Obrázek 1:Struktura disacharidové jednotky hyaluronanu [11]	12
Graf 1: Porovnání odpařování vody a 50 hm.% roztoku propan-2-olu přes paropropustnou membránu při 50 °C.....	22
Graf 2: Odpařování vody z roztoků HA-1 a HA-2 bez použití paropropustné membrány při 50 °C.....	23
Graf 3: Odpařování vody z roztoků vzorků HA-1 a HA-2 při použití paropropustné membrány při 50 °C.....	23
Graf 4: Porovnání vlivu membrány na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu HA při 50 °C	24
Graf 5: Srovnání vlivu molekulové hmotnosti na odpařování vody z roztoků nativního hyaluronanu a jeho oxidovaného derivátu, teplota 50 °C, membrána	25
Graf 6:Vliv chemické struktury polymeru na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátů hyaluronanu při 50 °C, membrána.....	26
Graf 7: Porovnání vlivu stupně substituce na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu HA při 50 °C, membrána.....	27
Graf 8: Vliv teploty na odpařování rozpouštědla z vodných roztoků HA, membrána	27
Graf 9: Vliv teploty na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu Lau_HA-1 a 50 hm.% propan-2-olu, membrána.....	28
Graf 10: Rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku vztažená na plochu v závislosti na teplotě	29
Graf 11: Rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku vztažená na plochu.....	29
Graf 12: Závislost přirozeného logaritmu rychlosti odpařování rozpouštědla vztažené na plochu na převrácené hodnotě teploty pro vzorek HA-2.....	30

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Přehled tabelovaných hodnot tenze par, výparných entalpií pro vodu [16]	14
Tabulka 2: Přehled tabelovaných hodnot penzí par, výparných entalpií pro propan-2-ol [16] 15	
Tabulka 3: Vlastnosti a užívané zkratky polymerů	18
Tabulka 4: Ukázka naměřených dat pro vzorek HA-2, 1.série měření.....	20
Tabulka 5: Ukázka naměřených dat pro vzorek HA-2, 2.série měření.....	20
Tabulka 6: Ukázka naměřených dat pro vzorek Lau_HA-3, 1.série měření	20
Tabulka 7: Ukázka naměřených dat pro vzorek Lau_HA-3, 2.série měření	21
Tabulka 8: Vypočítané průměry rozdílu hmotnosti a směrodatná odchylka pro vzorek Lau_HA - 3	21
Tabulka 9: Vypočítané průměry rozdílu hmotnosti a směrodatná odchylka pro vzorek HA-221	
Tabulka 10: Hodnoty vypočítané rychlosti odpařování vztažené na plochu membrány	28

1 ÚVOD

1.1 Experimentální měření odpařování polymerních roztoků

Metoda odpařování polymerních roztoků se používá v mnoha chemických odvětvích. Využívá se například pro přípravu léčivých mikročástic nebo pro přípravu tenkých filmů [1]. Tato metoda je v laboratorních podmínkách často používaná, protože k jejímu provedení není potřeba složité a drahé vybavení [2], [3].

Jednou z metod přípravy polymerních filmů na bázi hyaluronanu je nanesení vrstvy polymerního roztoku s následným odpařením rozpouštědla. V tomto procesu hraje důležitou roli rychlost odpařování roztoku. Pokud je použito směsné rozpouštědlo, je pak významný též vývoj složení roztoku během odpařování [3].

Experimentálně se odpařování polymerních roztoků může měřit mnoha způsoby. Jedním ze způsobů, který mohou laboratorní experimenty zahrnovat, je gravimetrické měření rychlosti odpařování rozpouštědla z vhodných polymerních filmů. Jejich cílem je získat odhad difúzních koeficientů, které potom dále matematicky zpracovávají [4].

Dalším způsobem je sledování vývoje tloušťky vznikajícího filmu v čase za přesně daných podmínek – teploty, proudění vzduchu a koncentrace. Tato metoda je například použita při popisu sušení vodného roztoku chitosanu [5].

Při jiném experimentu se využívá měření hustoty, kde je pozorováno, že se po částečném odpaření rozpouštědla ostře zvýší hustota polymeru na rozhraní tvořícího se filmu a par. Blízko povrchu roztoku se poté nachází velké množství polymeru, který tak částečně brání dalšímu odpařování rozpouštědla [1].

Většina zmíněných metod se nezabývá přímo měřením odpařování polymerních roztoků jako takových, ale různými metodami měří důsledky odpaření rozpouštědla z roztoku, tedy vlastnosti vzniklých tenkých filmů nebo mikročástic, jako je tloušťka, hustota, hmotnost, aj.

1.2 Cíl práce

Cílem práce je prostudovat rychlost odpařování roztoků obsahujících hyaluronan nebo jeho deriváty na základě experimentálních dat a shrnutí dosavadních poznatků o měření odpařování polymerních roztoků. Součástí práce je i návrh a optimalizace průběhu samotného experimentu. Jeho primárním úkolem je určení rychlosti odpařování roztoku obsahující hyaluronan a jeho deriváty v závislosti na teplotě.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Polymerní roztoky

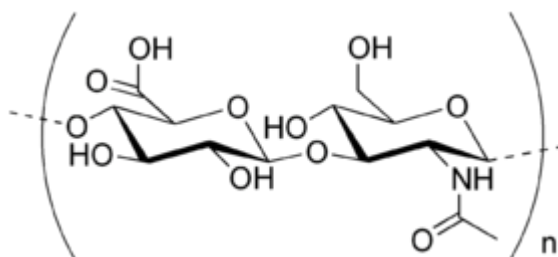
Polymery jsou makromolekuly, které se skládají z opakujících se jednotek-monomerů. Jejich molekulová hmotnost dosahuje desítek tisíc až milionů. Vlastnosti polymerů jsou ovlivňovány mimo jiné molekulovou hmotností, délkou řetězce, jeho stavbou (lineární, rozvětvené, ...), a také strukturou monomerních jednotek [6].

Polymerní roztoky vznikají rozpouštěním polymeru ve vhodném rozpouštědle. Tím dojde k oddálení řetězců monomerních jednotek, které jsou obaleny molekulami rozpouštědla, a zmenšení vzájemných interakcí molekul [6], [7].

Jedním z příkladů polymerních roztoků je roztok hyaluronanu ve vodě a roztoky jeho acylovaných derivátů v 50 hm.% propan-2-olu, které se využívají pro přípravu tenkých filmů [8]. Tyto roztoky jsou studovány v této práci.

2.2 Hyaluronan

Hyaluronan je lineární polysacharid, který se běžně vyskytuje v organismech ve formě sodné soli. Jeho struktura je tvořena opakujícími se disacharidovými jednotkami kyseliny *D*-glukuronové a *N*-acetylglukosaminu [9], [10]. Struktura je zobrazena na obrázku č.1.



Obrázek 1: Struktura disacharidové jednotky hyaluronanu [11]

Počet opakujících se disacharidů může dosahovat až desítek tisíc. S tím souvisí i velká molekulová hmotnost až několika milionu gramů na mol. Pokud má hyaluronan vysokou molekulovou hmotnost, rozpouští se ve vodě za vzniku vysoce viskózního roztoku [9], [10], [11].

2.2.1 Deriváty hyaluronanu

Existuje celá řada derivátů hyaluronanu, které mají mnoho aplikací, přičemž nejvíce se zkoumají možnosti jejich použití v lékařství. V této práci jsou studovány acylované deriváty a oxidovaná forma hyaluronanu. Jak je uvedeno v kapitole 2.2, nativní hyaluronan je dobře

rozpuštěný ve vodě, to stejné platí pro jeho oxidovanou formu, která se také dobře rozpouští ve vodě. To ovšem není vždy žádoucí s ohledem na různé medicínské aplikace, např. obvazové krytí nebo jiné zdravotnické prostředky, kde je potřeba, aby produkt zůstal nerozpustný. Proto se na hyaluronan navazují hydrofobní řetězce, například vyšší mastné kyseliny (laurová či palmitová), díky nimž je výsledný derivát nerozpustný ve vodě. Pro zpracování hydrofobizovaných derivátů lze využít jejich dobrou rozpustnost ve smíšeném rozpouštědle (nižšího) alkoholu a vody [3], [8], [12], [13].

2.3 Odpařování

Odpařování je děj, při kterém dochází na povrchu kapaliny k přechodu látky z kapalného stavu do plynného při teplotě T . Mezi molekulami kapaliny působí přitažlivé síly. Jestliže se molekula nachází v objemu kapaliny, síly se vyroší a molekula se může volně pohybovat, naproti tomu na molekulu nacházející se na hladině působí větší síly zevnitř kapaliny než z okolí a přitahují je dovnitř. To nutí kapalinu zaujmout tvar s co nejmenším povrchem. Molekula tedy musí tuto sílu překonat, aby mohla opustit kapalinu a přejít do páry, a k tomu potřebuje dostatečně velkou kinetickou energii. Jelikož kapalinu opouští jenom energeticky bohaté molekuly, klesá celková kinetická energie kapaliny a ta se ochlazuje. Se zvyšující se teplotou roste i počet molekul s vyšší energií, které přechází do parní fáze.

Pro udržení konstantní teploty po celou dobu odpařování je třeba dodávat systému tepelnou energii. Množství tepla, které je potřeba dodat k převodu 1 molu kapaliny do plynné fáze o stejné teplotě, vyjadřuje molární výparná entalpie ΔH_{vyp} [J/mol].

Zařízení, která se používají pro odpařování se nazývají odparky. Odpařování je velmi energeticky náročný proces a je možné jej provádět za atmosférického tlaku, ve vakuu nebo v přetlaku. Všechny zmíněné možnosti mají své výhody i nevýhody, a proto je třeba vybrat vždy takový způsob, který vyhovuje danému experimentu [14].

2.3.1 Rovnováha kapalina-pára v jednosložkové soustavě

Základní podmínku fázových rovnováh představuje Gibbsův zákon fází, který je definován pro heterogenní soustavy, jako je například soustava kapalina-pára. Gibbsův zákon fází určuje, kdy může nastat rovnováha v heterogenních soustavách. Je popsán rovnicí 1 níže, kde v představuje počet stupňů volnosti, f počet fází a s je počet složek.

$$v + f = s + 2 \quad (1)$$

Při popisu rovnováhy kapalina-pára pro jednosložkovou soustavu je potřeba vycházet z Clausius-Clapeyronovy rovnice (rovnice 2). Ta udává vztah mezi tlakem a teplotou za rovnováhy pro libovolnou kombinaci dvou fází.

$$\frac{dp}{dT} = \frac{H_m^{(g)} - H_m^{(l)}}{T \cdot (V_m^{(g)} - V_m^{(l)})} \quad (2)$$

$H_m^{(g)} - H_m^{(l)} = \Delta H_{v\acute{y}p}$ [$J \cdot mol^{-1}$], tento výraz je vždy kladný, protože se jedná o endotermní děj (teplo musíme dodávat). Pro zjednodušení lze zanedbat molární objem kapalné fáze (je mnohonásobně menší než molární objem plynné fáze), plynná fáze je považována za ideální plyn, a tudíž molární objem lze vypočítat z rovnice ideálního plynu. $V_m^{(g)} = \frac{RT}{p}$

Pokud jsou změny teploty malé, lze předpokládat, že $\Delta H_{v\acute{y}p}$ je nezávislé na teplotě. Řešením Clausius-Clapeyronovy rovnice v mezích od p_1 do p_2 a od T_1 do T_2 . je rovnice 3.

$$\ln \frac{p_2}{p_1} = -\frac{\Delta H_{v\acute{y}p}}{R} \cdot \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (3)$$

Řešením Clausius-Clapeyronovy rovnice pomocí neurčitého integrálu dává Augustovu rovnici, která se využívá pro vyjádření závislosti tlaku nasycených par na teplotě.

$$\ln p = -\frac{\Delta H_{v\acute{y}p}}{R} \cdot \frac{1}{T} + C \Rightarrow \ln p = \frac{A}{T} + C \quad (4)$$

$-\frac{\Delta H_{v\acute{y}p}}{R}$ je konstanta nezávislá na teplotě, označuje se A, jednotka je K, C je konstanta bez rozměru. Pokud je $\Delta H_{v\acute{y}p}$ závislé na teplotě, je možné použít Antoineovu rovnici, která popisuje závislost tlaku nasycených par na teplotě s dostatečnou přesností pro rozsah 10 až 150 kPa.

$$\ln p = \frac{A}{T + B} + C \quad (5)$$

A, B jsou konstanty s jednotkou K, C je bezrozměrná konstanta. Tyto konstanty uvedeny v rovnicích 4 a 5 jsou specifické pro každou látku [15]. Příklady $\Delta H_{v\acute{y}p}$ a tenze par (p^*) rozpouštědel používaných v této práci jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Přehled tabelovaných hodnot tenze par, výparných entalpií pro vodu [16]

T [°C]	$\Delta H_{v\acute{y}p}$ [J/mol]	p^* [Pa]
25	43995,2	3143,1
40	43361,9	7358,7
50	42932,9	12327,5
55	42716,0	15738,1

Tabulka 2: Přehled tabelovaných hodnot penzí par, výparných entalpií pro propan-2-ol [16]

teplota [°C]	$\Delta H_{výp}$ [J/mol]	tenze par [Pa]
25	45388,3	6027,0
40	44156,1	14240,6
50	43261,7	23955,0
55	42791,3	30630,9

2.3.2 Odpařování rozpouštědla z roztoku polymeru

Rozpuštěná látka (polymer) se vyskytuje jenom v kapalně fázi, zatímco rozpouštědlo je přítomno v obou fázích. V tomto případě se jedná o dvousložkovou rovnováhu s dvěma fázemi. Změny chování rozpouštědla v přítomnosti rozpuštěné látky popisují koligativní vlastnosti. Je pro ně charakteristické, že nezávisí na povaze rozpuštěných látek, ale jenom na jejich celkovém množství. Mezi tyto vlastnosti řadíme snížení tenze páry, kterou využívá tenzimetrie, a zvýšení teploty varu, která je využívána ebulliometrií, aj. Tlak par rozpouštědla nad roztokem závisí na teplotě a složení roztoku [15].

2.3.3 Odpařování ze směsi rozpouštědel

Raoultův zákon, který platí pro dvojsložkovou dvoufázovou rovnováhu, říká, že tenze páry nad rozpouštědlem je úměrná molárnímu zlomku rozpouštědla (A): $p_A = p_A^* \cdot x_A$, p_A^* vyjadřuje tenzi par nad čistým rozpouštědlem. Pro dvě neomezeně mísitelné kapaliny lze psát: $x_B = \frac{(p_A^* - p_A)}{p_A^*}$. Jestliže se roztok skládá ze dvou dobře mísitelných rozpouštědel a jedné rozpuštěné netěkavé látky, pak se jedná o tříložkovou dvoufázovou rovnováhu. Polymer ovlivňuje tenzi par obou rozpouštědel a zároveň rovnováha systému v přítomnosti polymeru závisí na teplotě a složení roztoku [15].

2.3.4 Rychlost odpařování

Rychlost odpařování rozpouštědla lze vyjádřit jako přírůstek hmotnosti rozpouštědla (m_R) převedeného za jednotku (t) do plynné fáze při konstantní teplotě. Zvyšuje se s vzrůstající teplotou, při zvětšení plochy odpařování nebo odvodem par ze systému. Často je rychlost odpařování rozpouštědla vztažena na plochu odpařované kapaliny.

Změna hmotnosti odpařeného rozpouštědla:

$$\frac{dm_R}{dt} = k \cdot t \quad (6)$$

Pro rychlost odpařování rozpouštědla vztaženou na jednotku plochy (S) platí:

$$\frac{1}{S} \cdot \frac{dm_R}{dt} = k \cdot t \quad (7)$$

Jak již bylo zmíněno výše, experimentálně se odpařování polymerních roztoků může měřit více způsoby. Gravimetricky, sledováním vývoje tloušťky vznikajícího filmu, nebo pomocí měření hustoty [1] [4] [5] [15].

2.4 Kinetika chemických reakcí

Rychlost chemické reakce je definována „jako úbytek látkového množství každé výchozí látky nebo přírůstek látkového množství produktu za jednotku času“ [15]. Rychlost reakce závisí na počtu účinných srážek za jednotku času, na koncentraci výchozích látek, která je charakterizována Guldberg-Waagovým zákonem (rovnice 8), na teplotě dle Arrheniovy rovnice (rovnice 9) a může být ovlivněna i tlakem nebo přítomností katalyzátoru.

$$v = k \cdot [A]^\alpha \cdot [B]^\beta \quad (8)$$

v je rychlost chemické reakce, k je rychlostní konstanta závislá na teplotě, α , β jsou dílčí řády reakce.

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}} \quad (9)$$

A je frekvenční faktor, E_A je aktivační energie [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$], R je molární plynová konstanta ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$), T je teplota [K] [15], [17].

2.4.1 Reakce nultého řádu

Reakce nultého řádu je nejjednodušší případ průběhu chemické reakce. Rychlost je konstantní a nezávisí na koncentraci žádné výchozí látky. Pro reakci $A \rightarrow B$ má rychlostní rovnice pro výchozí látku A tvar:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k \quad (10)$$

$$d[A] = -k \cdot dt \quad (11)$$

Po integraci: $[A] = a - k t$, kde a je počáteční koncentrace látky [17]. Reakce nultého řádu najdeme u velmi pomalých reakcí, kdy se prakticky nemění koncentrace reaktantů. Reakce nultého řádu jsou typické jako dílčí kroky složitějších procesů. Příkladem reakce nultého řádu může být eliminace ethanolu z krve [18]. Kinetický model nultého řádu je hojně využíván při popisu uvolňování účinné látky z léčiva [20].

2.4.2 Reakce prvního řádu

V případě kinetiky prvního řádu rychlost reakce závisí na koncentraci výchozí látky a její průběh je exponenciální. Pro reakci $A \rightarrow B$ má rychlostní rovnice pro A tvar:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k [A] \quad (12)$$

$$\ln[A] - \ln[a] = \ln\left(\frac{[A]}{a}\right) = -kt \quad (13)$$

Po úpravě: $[A] = a \cdot e^{-kt}$, kde a je počáteční koncentrace [17], [15].

Příkladem reakce prvního řádu jsou radioaktivní rozpady, při kterém atomy vyzařují energii ve formě elektromagnetických vln nebo částic [15].

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Experimentální část práce byla realizována ve firmě Contipro a.s.

3.1 Použité chemikálie

- Destilovaná voda
- Propan-2-ol (Lach-Ner s.r.o., farmaceutická kvalita)
- Hyaluronan a jeho deriváty (viz Tabulka 3) (Contipro a.s., farmaceutická kvalita)

Tabulka 3: Vlastnosti a užívané zkratky polymerů

Typ polymeru	označení	molekulová hmotnost [kDa]	stupeň substituce
Nativní HA	HA-1	1000	
	HA-2	80	
Aldehyd	HA-Ox	70	
Lauryl	Lau-HA-1	330	32 %
	Lau-HA-2	330	6 %
	Lau-HA-3	1 000	24 %
Palmitoyl	Pal-HA	330	25 %

3.2 Laboratorní přístroje a pomůcky

- topná deska PRAZITHERM
- analytické váhy Mettler Toledo XS204
- magnetická míchačka s příslušenstvím
- širokohrdlé vzorkovací lahvičky 60 ml, vnitřní průměr 4,4 cm
- paropropustná membrána Sontek F (Fatra a.s.)
- parafilm
- drobné laboratorní pomůcky (sklo, pipety, teploměr, lžičky atd.)

3.3 Návrh experimentu

V této práci je navržen postup, při kterém se využívá změny hmotnosti vzorku v průběhu odpařování rozpouštědla z polymerních roztoků. Tento způsob práce je zvolen pro svoji přístrojovou nenáročnost. Vážení vzorků probíhá pomocí analytických vah Mettler Toledo XS204 s přesností na 4 desetinná místa. K ohřevu vzorků je použita topná deska PRAZITHERM, která má regulovatelnou distribuci tepla po celé své ploše.

Pro samotné provedení byly použity skleněné širokohrdlé lahvičky, které mají dostatečnou plochu odpařování a je také možné je jednoduše zakrýt paropropustnou membránou, což simuluje proces používaný ve firmě Contipro a.s.

3.4 Optimalizace experimentu

V rámci experimentu byly optimalizovány tyto parametry: teplota ohřevu, časové intervaly měření hmotnosti vzorku.

Pro udržení konstantní teploty v celém objemu lahvičky byly pokusy po vyhodnocení prvotních měření prováděny ve vodní lázni. Experimentálně byla proměřena teplota ve vodní lázni skleněným teploměrem a na základě těchto hodnot byla zvolena teplota, na kterou je třeba vytemperovat topnou desku, aby bylo dosaženo požadované teploty lázně, a tedy i roztoku. Jedná se o teplotu přibližně o 10 °C vyšší, než je požadovaná teplota měření. Teplota v lázni je kontrolována a zapisována před zvážením příslušné lahvičky.

Pro větší přesnost měření bylo navýšeno množství časových intervalů vážení jednotlivých vzorků. Celkový čas experimentu byl rovněž zvýšen na 180 minut převážně pro experimenty obsahující směsné rozpouštědlo. Díky tomu bylo získáno více údajů o vývoji odpařování rozpouštědla z roztoků.

3.5 Finální podoba experimentu

Den před samotným experimentem připravíme zásobní roztoky o koncentraci 10 mg/ml hyaluronanu či jeho derivátů (v případě palmitoyl hyaluronanu též 20 mg/l) ve vhodných rozpouštědlech (vody nebo směsi vody a propan-2-olu). Rozpouštění probíhá na magnetické míchače po dobu minimálně 18 hod v nádobách uzavřených parafilmem.

V den provedení experimentu si připravíme potřebný počet vzorkovacích lahviček (60 ml, širokohrdlé), které popíšeme, vysušíme a zvážíme. Nastavíme požadovanou teplotu na topné desce, která je daná pro určitý typ experimentu, položíme na ni skleněnou nádobu s vodní lázní a necháme vytemperovat. Teplotu ověříme skleněným teploměrem. Do vzorkovacích lahviček pipetujeme 4 ml zásobního roztoku, přičemž každou lahvičku ihned po pipetování zvážíme, hodnotu si zapíšeme a vložíme do vodní lázně na topné desce, případně před zvážením zakryjeme paropropustnou membránou (uchycení přes 2 cm gumičku). Takto postupně připravíme všechny lahvičky z dané série. V určených časových intervalech změříme a zapíšeme teplotu vodní lázně, poté odebereme lahvičku, kterou osušíme, přeneseme na analytické váhy, zvážíme a hmotnost zapíšeme. V případě prvního vážení (z dané série) lahvičku opět vrátíme do vodní lázně a po uplynutí druhého časového intervalu postup opakujeme. Všechna měření byla prováděna se dvěma opakováními, ze kterých byl následně stanoven průměr. Odchýlené hodnoty byly znovu přeměřeny taktéž ve dvou opakováních.

4 DISKUZE A VÝSLEDKY

Naměřená data byla matematicky zpracována v programu Excel a zaznamenána do tabulek, ukázka naměřených dat pro vzorek HA-2 a teplotu 40 °C je v tabulce 4 a 5 (dvě nezávislá opakování), pro vzorek Lau_HA-3 a teplotu 50 °C je v tabulce 6 a 7 (dvě nezávislá opakování). Z těchto hodnot byly vypočítány průměry a směrodatné odchylky, ukázka vypočtených hodnot pro dané vzorky a příslušnou teplotu je uvedena v tabulkách 8 a 9. Průměrné hodnoty byly následně vyneseny do grafů. K vyhodnocení dat byla použita lineární regresní analýza. Rozdíl hmotností $m_p - m_k$ je dále v grafech uváděn jako hmotnost odpařeného rozpouštědla.

Tabulka 4: Ukázka naměřených dat pro vzorek HA-2, 1.série měření

t [min]	m_p [g]	m_k [g]	$m_p - m_k$ [g]	T [°C]
15	87,1413	86,7856	0,3557	40
30	85,7632	85,0488	0,7144	40
45	86,4737	85,3044	1,1693	40
60	87,1413	85,6767	1,4646	40
75	85,7632	83,9845	1,7787	40
90	86,4737	84,2132	2,2605	40
120	87,1413	84,3062	2,835	40
150	85,7632	82,2509	3,5123	40

m_p, m_k ... počáteční a koncová hmotnost vzorku, t ... čas, T ... teplota vodní lázně

Tabulka 5: Ukázka naměřených dat pro vzorek HA-2, 2.série měření

t [min]	m_p [g]	m_k [g]	$m_p - m_k$ [g]	T [°C]
15	86,4304	85,9995	0,4309	40
30	86,5931	85,9592	0,6339	40
45	86,6998	85,711	0,9888	40
60	86,4304	84,708	1,7224	40
75	86,5931	84,8862	1,7069	40
90	86,6998	84,6286	2,0712	40
120	86,4304	83,2547	3,1757	40
150	86,5931	83,1199	3,4732	40

Tabulka 6: Ukázka naměřených dat pro vzorek Lau_HA-3, 1.série měření

t [min]	m_p [g]	m_k [g]	$m_p - m_k$ [g]	T [°C]
15	86,4723	86,3433	0,1290	48
30	86,1201	85,7849	0,3352	48
45	85,3074	84,9184	0,3890	49
60	86,4723	85,6063	0,8660	49,5
90	86,1201	84,84	1,2801	49
120	85,3074	83,9664	1,3410	49,5
150	86,4723	84,5376	1,9347	49
180	86,1201	83,6701	2,4500	49

Tabulka 7: Ukázka naměřených dat pro vzorek Lau_HA-3, 2.série měření

t [min]	m_p [g]	m_k [g]	$m_p - m_k$ [g]	T [°C]
15	86,95	86,8209	0,1291	47
30	85,8657	85,5876	0,2781	48
45	86,7096	86,2702	0,4394	48
60	86,9500	86,1165	0,8335	48
90	85,8657	84,595	1,2707	48,5
120	86,7096	85,1287	1,5809	48
150	86,9500	84,7501	2,200	48
180	85,8657	83,5046	2,3611	49

Tabulka 8: Vypočítané průměry rozdílu hmotnosti a směrodatná odchylka pro vzorek Lau_HA-3

čas [min]	průměr rozdílu hmotnosti [g]	relativní směrodatná odchylka	teplota vodní lázně [°C]
15	0,1291	0 %	47,5
30	0,3067	13 %	48
45	0,4142	9 %	48,5
60	0,8498	3 %	49
90	1,2754	1 %	48,75
120	1,4610	12 %	48,75
150	2,0673	9 %	48,5
180	2,4056	3 %	49

Tabulka 9: Vypočítané průměry rozdílu hmotnosti a směrodatná odchylka pro vzorek HA-2

čas [min]	průměr rozdílu hmotnosti [g]	relativní směrodatná odchylka	teplota vodní lázně [°C]
15	0,3933	14 %	40
30	0,6742	8 %	40
45	1,0791	12 %	40
60	1,5935	11 %	40
75	1,7428	3 %	40
90	2,1658	6 %	40
120	3,0054	8 %	40
150	3,4928	1 %	40

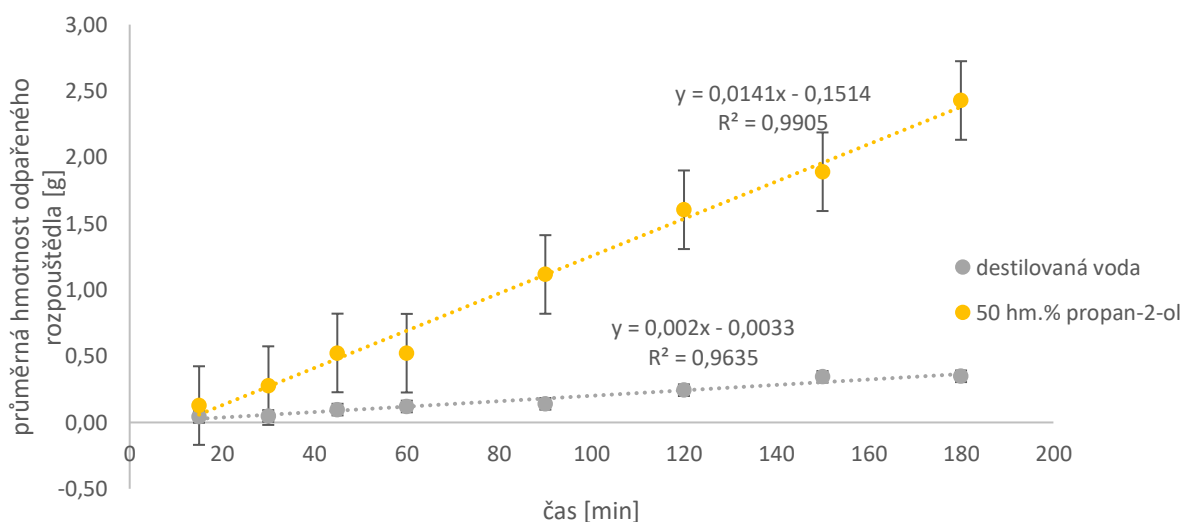
4.1 Vliv uspořádání procesu

Důležitým parametrem při studiu odpařování rozpouštědla z polymerních roztoků je volba vhodných rozpouštědel. S ohledem na rozpustnost studovaných polymerů byla zvolena dvě rozpouštědla: destilovaná voda, ve které se dobře rozpouští nativní hyaluronan a jeho oxidovaná

forma, a 50 hm.% roztok propan-2-olu, který je vhodným rozpouštědlem pro acylované deriváty hyaluronanu [3]. Rozpuštěním těchto látek v uvedených rozpouštědlech vzniká homogenní roztok.

První experimenty byly prováděny bez přítomnosti hyaluronanu či jeho derivátů, pouze s destilovanou vodou a 50 hm.% roztokem propan-2-olu. Zároveň bylo zkoušeno uspořádání s otevřenou nádobou a s použitím paropropustné membrány, který simuluje proces používaný ve firmě Contipro a.s.

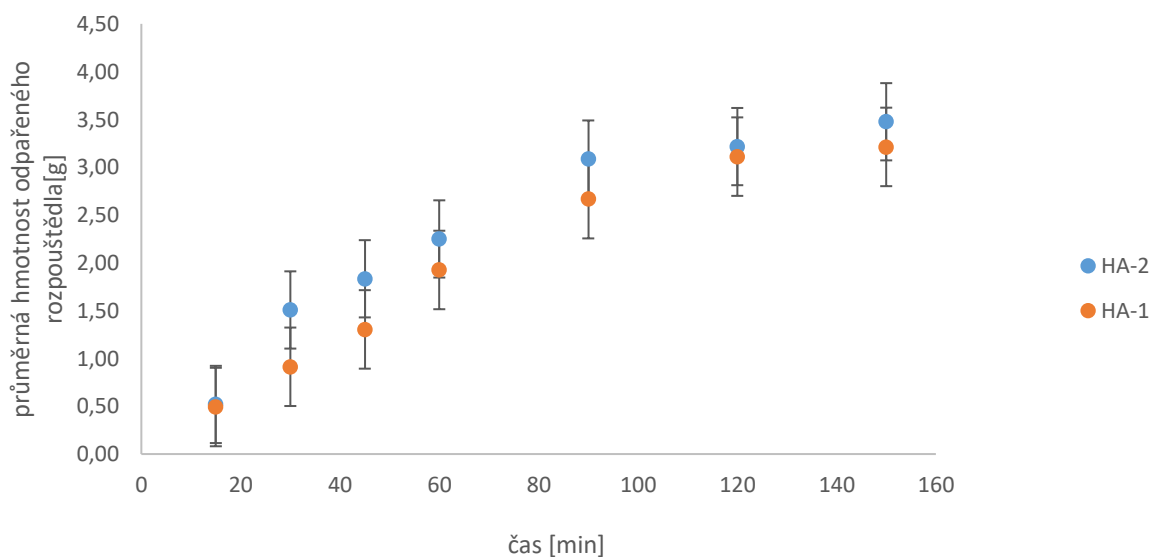
V grafu 1 jsou zaneseny hodnoty odpařeného množství destilované vody a 50 hm.% roztoku propan-2-olu při zakrytí vzorků membránou. Z grafu je vidět, že rychlosti odpařování rozpouštědel jsou lineární. Je patrné, že roztok propan-2-olu se odpařuje rychleji než destilovaná voda. To je v souladu s tím, že tenze nasycených par propan-2-olu je při 50 °C vyšší než pro vodu (tlak nasycených par pro vodu 12,33 kPa, pro propan-2-ol 23,95 kPa) [16].



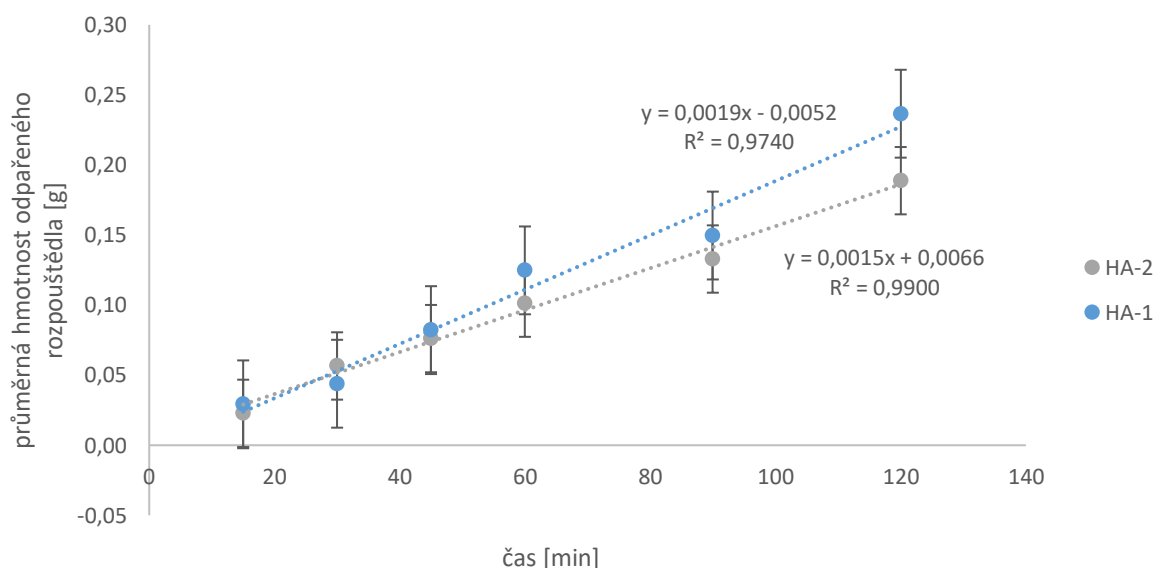
Graf 1: Porovnání odpařování vody a 50 hm.% roztoku propan-2-olu přes paropropustnou membránu při 50 °C

Grafy 2 a 3 slouží pro srovnání vlivu membrány na odpařování vody z vodných roztoků HA-1 a HA-2. Při stejné teplotě lze pozorovat podstatný rozdíl v míře odpařeného rozpouštědla za stejný čas. Zatímco vzorky, které nebyly zakryty paropropustnou membránou vykazují lineární průběh pouze do určitého bodu, rychlost odpařování rozpouštědla z roztoků zakrytých membránou je lineární. Toto je dáno tím, že při odpařování z nezakryté lahvičky se odpaří mnohem více rozpouštědla. V případě pokusu bez použití membrány dojde proces po určitém čase odpařování do takového bodu, kdy už je odpařena veškerá volná voda (přibližně po 90

min), odpařování se zpomalí a dále se odpařuje vázaná voda [19]. Při použití membrány nedojde v průběhu pokusu k odpaření veškeré volné vody a průběh odpařování je tedy lineární.

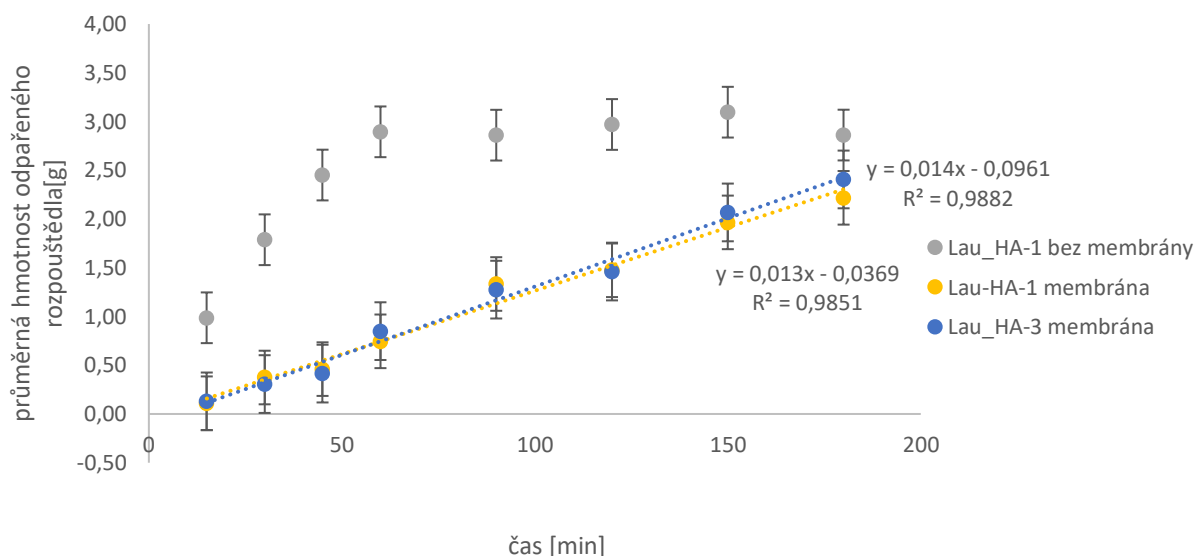


Graf 2: Odpařování vody z roztoků HA-1 a HA-2 bez použití paropropustné membrány při 50 °C



Graf 3: Odpařování vody z roztoků vzorků HA-1 a HA-2 při použití paropropustné membrány při 50 °C

Vliv membrány na odpařování rozpouštědla z roztoků byl pozorován i u roztoků obsahujících 50 hm.% propan-2-ol a derivát Lau_HA-1. Z grafu 4 je patrné, že odpařování rozpouštědel z roztoku přes membránu má lineární průběh po celou dobu experimentu. Lze tedy konstatovat, že při odpařování z roztoku bez membrány se odpaří za stejný čas větší množství rozpouštědla.



Graf 4: Porovnání vlivu membrány na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu HA při 50 °C

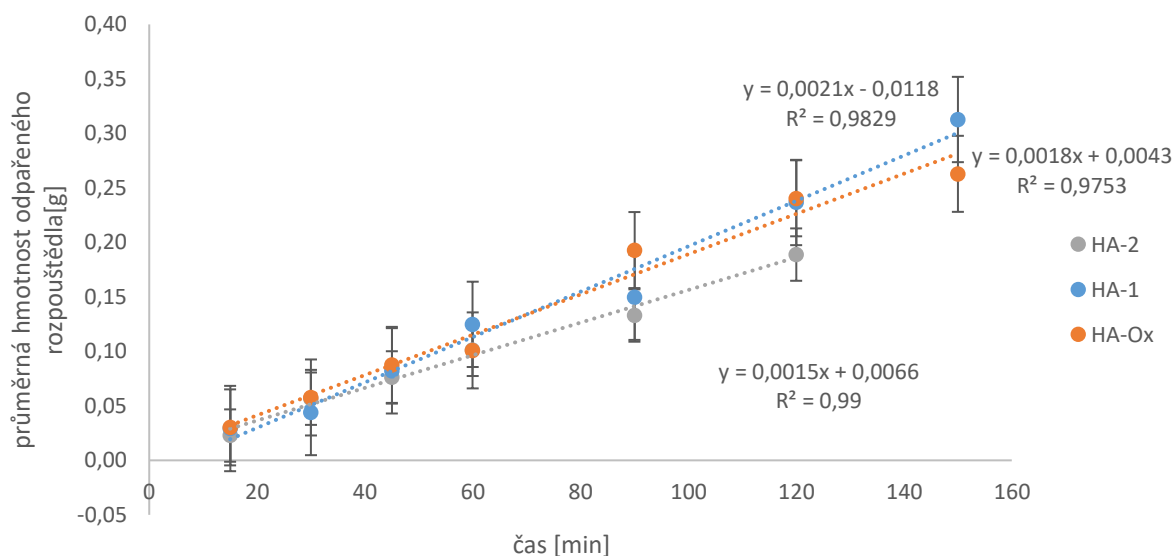
4.2 Vliv vlastností polymeru

4.2.1 Molekulová hmotnost

Jednou z vlastností polymerů, které byly studovány, je molekulová hmotnost. Molekulová hmotnost polymerů má vliv na délku i tvar makromolekul a síly, které mezi nimi působí [6]. Z makroskopických vlastností pak zejména na viskozitu roztoků (či tavenin). Molekulové hmotnosti polymerů studovaných v této práci jsou uvedeny v tabulce 3.

Pro srovnání vlivu molekulové hmotnosti polymeru na odpařování rozpouštědla z roztoků obsahujících derivát hyaluronanu byly vybrány vzorky Lau_HA-1 (330 kDa) a Lau_HA-3 (1 MDa). Průběh odpařování je vyneseno v grafu 4. Z něj je patrné, že v případě derivátů nemá molekulová hmotnost vliv na odpařování rozpouštědla.

Stejně srovnání bylo provedeno pro vodné roztoky nativního hyaluronanu, byly vybrány vzorky HA-1 (80kDa) a HA-2 (1MDa). Výsledky měření jsou zaznamenány v grafu 5, ze kterého je vidět, že naměřené hodnoty od sebe nejsou významně odchyleny, a ani zde není patrný vliv molekulové hmotnosti na odpařování vody z roztoků nativního hyaluronanu.



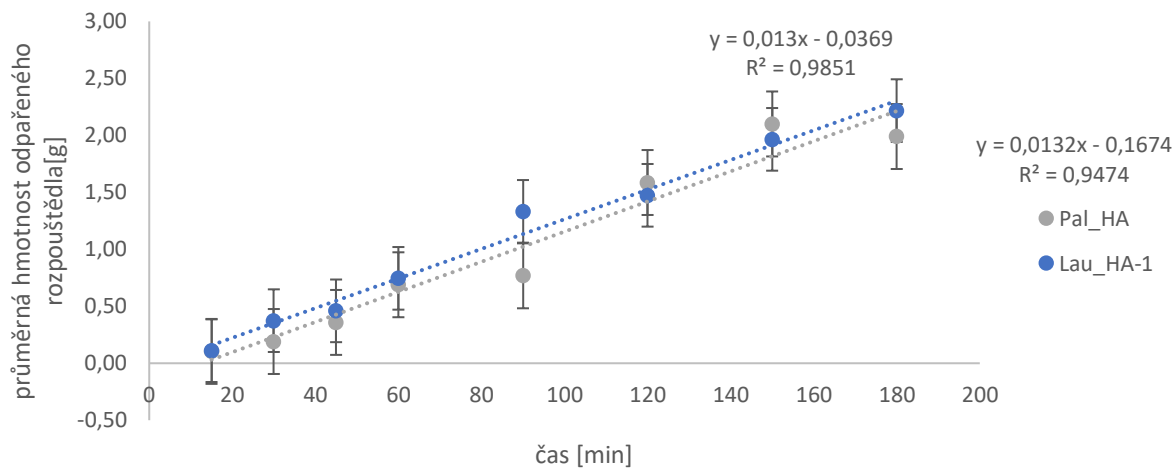
Graf 5: Srovnání vlivu molekulové hmotnosti na odpařování vody z roztoků nativního hyaluronanu a jeho oxidovaného derivátu, teplota 50 °C, membrána

4.2.2 Chemická struktura

Dále by studován vliv rozdílné chemické struktury polymeru na rychlost odpařování rozpouštědla z polymerních roztoků. Tento vliv byl studován pro ve vodě rozpustné polymery nativní hyaluronan a jeho oxidovanou formu i pro ve vodě nerozpustné deriváty obsahující lauroyl a palmitoyl.

Naměřené hodnoty pro hyaluronan a jeho oxidovaný derivát jsou zaneseny v grafu 5, ze kterého je patrné, že nezáleží na tom, jestli je v roztoku přítomen nativní hyaluronan (buď s různou molekulovou hmotností) nebo jeho oxidovaný derivát. Na množství odpařené vody z těchto roztoků nemá chemická struktura použitých látek vliv.

Tento vliv byl studován také pro vybrané acylované deriváty hyaluronanu. Z naměřených hodnot uvedených v grafu 6 je zřejmé, že pro roztoky 50 hm.% propan-2-olu a polymeru nebyl prokázán vliv různých substituentů (lauroyl, palmitoyl) na rychlost vypařování rozpouštědla.

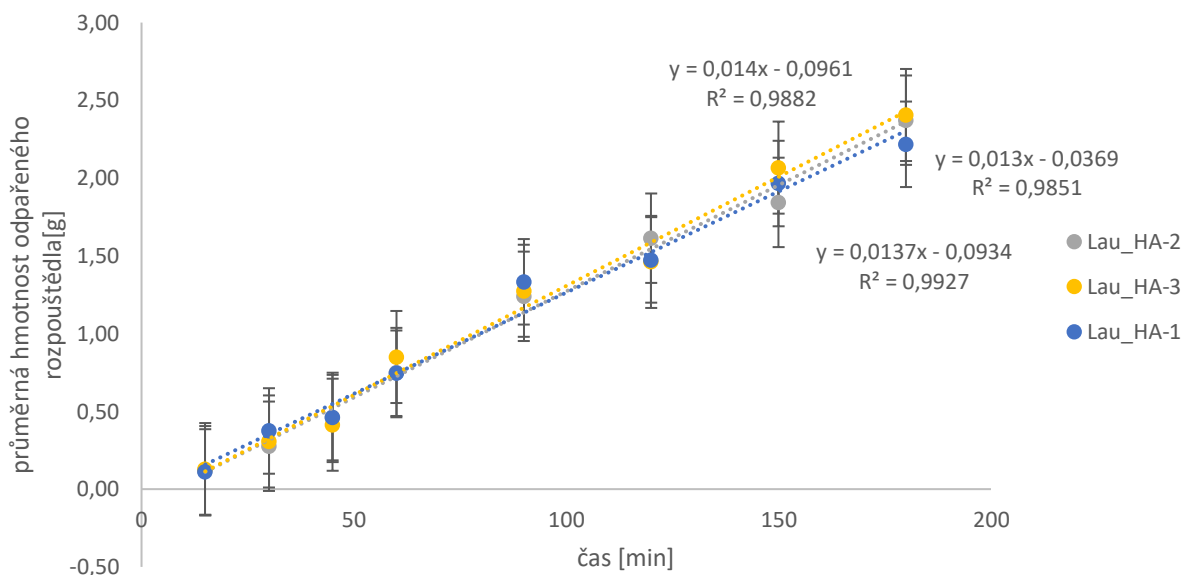


Graf 6: Vliv chemické struktury polymeru na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátů hyaluronanu při 50 °C, membrána

4.2.3 Stupně substituce

Poslední vlastnost polymeru, jejíž vliv na rychlost odpařování rozpouštědla z polymerních roztoků byl v této práci sledován, je stupeň substituce acylovaných derivátů hyaluronanu. Stupeň substituce je statistický údaj, který udává průměrný počet acylových řetězců na sto monomerních jednotek a uvádí se v procentech [12]. Pro porovnání různých stupňů substituce byly použity vzorky Lau-HA-1, Lau-HA-2 a Lau_Ha-3 (stupně substituce jsou uvedeny v tabulce 3).

Dle naměřených hodnot, které jsou uvedeny v grafu 7, se množství vypařeného rozpouštědla lineárně zvyšuje s časem bez ohledu na stupeň substituce lauroyl hyaluronanu. Ten tedy nemá vliv na rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku.

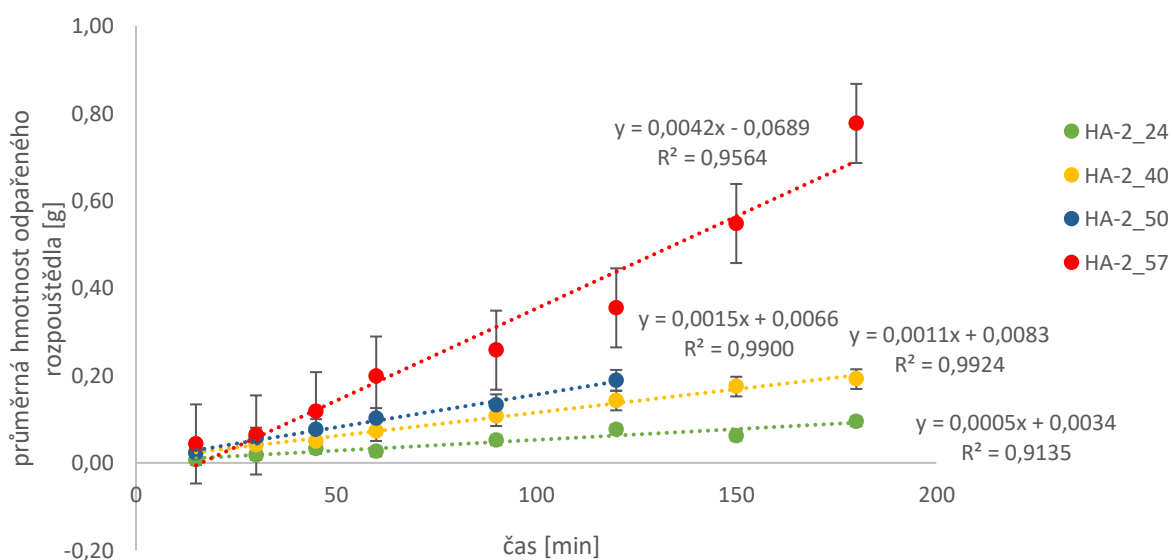


Graf 7: Porovnání vlivu stupně substituce na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu HA při 50 °C, membrána

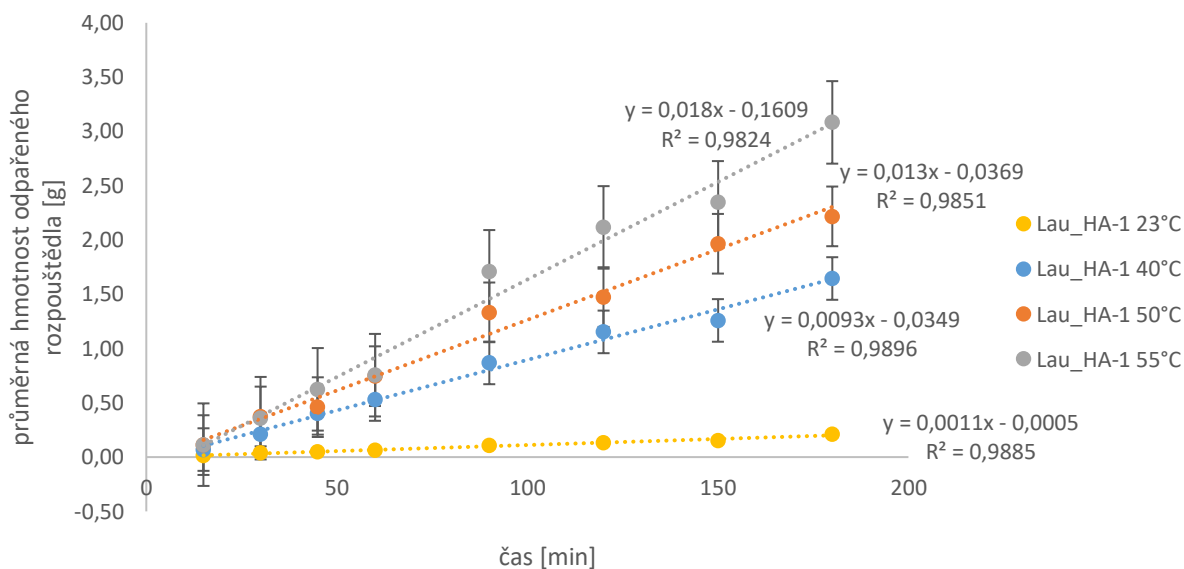
4.3 Vliv teploty na rychlost odpařování

Teplota je významným parametrem při odpařování rozpouštědla z roztoků, proto byly provedeny pokusy pro čtyři různé teploty. Vliv teploty byl zkoumán pro vodné roztoky (použit vzorek HA-2) i pro roztoky 50 hm.% propan-2-olu (použit vzorek Lau_HA-1).

Z grafů 8 a 9 je patrné, že čím vyšší je teplota roztoku, tím rychleji se rozpouštědlo odpařuje. To je způsobeno rozdílem v hodnotách tenzí par rozpouštědel nad roztokem.



Graf 8: Vliv teploty na odpařování rozpouštědla z vodných roztoků HA, membrána



Graf 9: Vliv teploty na odpařování rozpouštědla z roztoků derivátu Lau_HA-1 a 50 hm.% propan-2-olu, membrána

4.4 Výpočet rychlosti odpařování

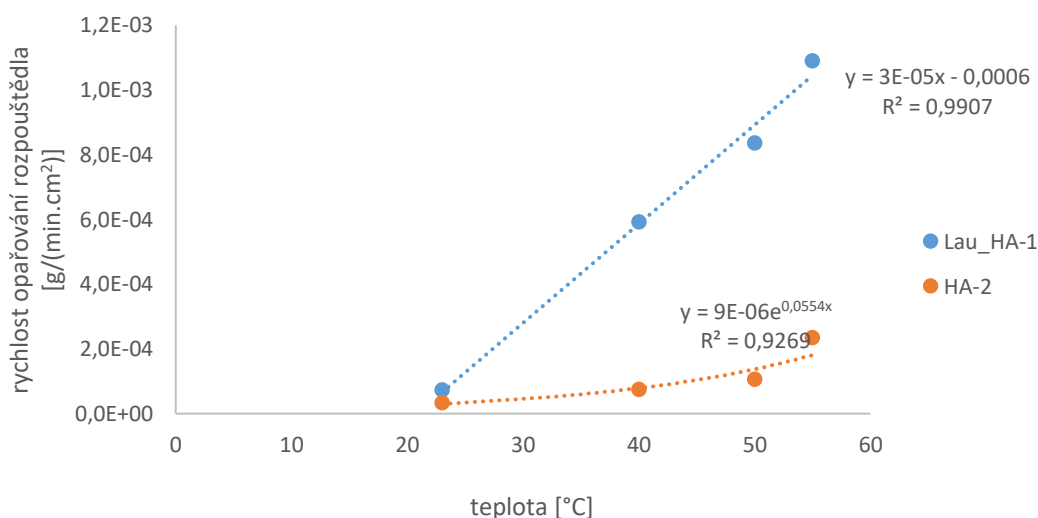
Z důvodu lepší interpretace naměřených dat byly vypočítány rychlosti odpařování rozpouštědel vztažené na plochu membrány pro všechny teploty. Pro výpočet rychlosti odpařování rozpouštědla byla použita kinetická rovnice nultého řádu (viz. analogie s rychlostí reakce uvedená v kapitole 2.3.4). Naměřená data, která jsou diskutována v kapitole 4.3, byla dále zpracována pomocí lineární regrese, díky které byly získány rovnice jednotlivých závislostí. Podílem jejich směrnice plochou membrány, která činila $15,2 \text{ cm}^2$, byla získána hodnota, která udává množství odpařeného rozpouštědla za čas vztažené na plochu membrány, což je dle rovnice 6, rychlost odpařování vztažená na jednotku plochy. Přehled výsledků je uveden v tabulce 10.

Tabulka 10: Hodnoty vypočítané rychlosti odpařování vztažené na plochu membrány

			HA-2			Lau_HA-1		
$T [^{\circ}\text{C}]$	$T [\text{K}]$	$1/T [\text{K}^{-1}]$	$\ln(k)$	$k [\text{g}/\text{min}\cdot\text{cm}^2]$	R^2	$\ln(k)$	$k [\text{g}/\text{min}\cdot\text{cm}^2]$	R^2
23	298,15	$33,54 \cdot 10^{-4}$	-10,32	$3,29 \cdot 10^{-5}$	0,9519	-9,53	$7,24 \cdot 10^{-5}$	0,9885
40	313,15	$31,93 \cdot 10^{-4}$	-9,50	$7,48 \cdot 10^{-5}$	0,9867	-7,43	$5,92 \cdot 10^{-4}$	0,9883
50	323,15	$30,95 \cdot 10^{-4}$	-9,16	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,9861	-7,09	$8,36 \cdot 10^{-4}$	0,9844
55	333,15	$30,02 \cdot 10^{-4}$	-8,36	$2,34 \cdot 10^{-4}$	0,9322	-6,82	$1,09 \cdot 10^{-3}$	0,9749

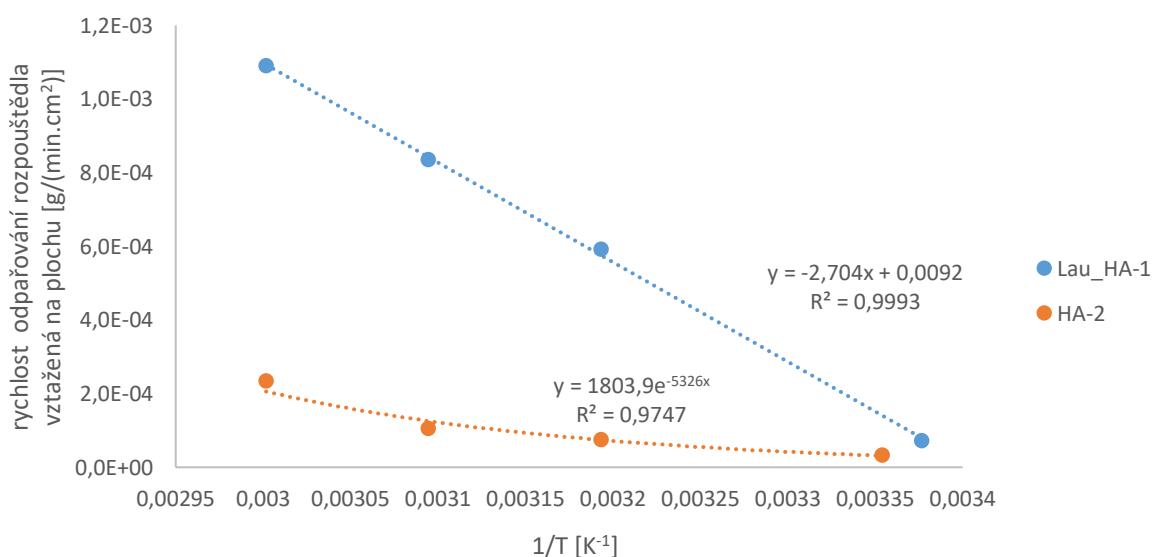
Graf 10 popisuje, jak se zvyšující teplotou se mění rychlost odpařování rozpouštědla z roztoků. V případě roztoku derivátu Lau_HA-1 rychlost odpařování rozpouštědla lineárně roste

s teplotou, v případě roztoku nativního hyaluronanu HA-2 závislost lineární není. Tuto nelineární závislost lze popsat pomocí Arrheniovy rovnice, ze které lze určit aktivační energii procesu [15].



Graf 10: Rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku vztažená na plochu v závislosti na teplotě

V grafu 11 je uvedena závislost rychlosti odpařování rozpouštědla na převrácené hodnotě teploty. Tuto závislost pro HA-2 lze vyhodnotit dle Arrheniovy teorie (rovnice 9), závislost Lau_HA-1 díky své linearitě této teorii neodpovídá.

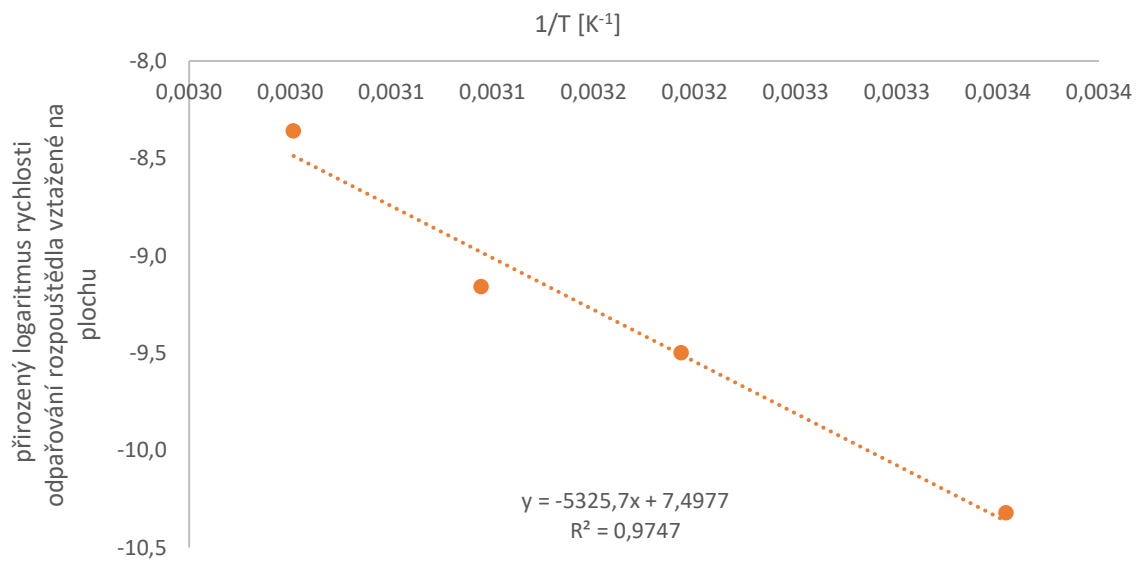


Graf 11: Rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku vztažená na plochu

Podle rovnice 8, s využitím směrnice z rovnice lineární regrese v grafu 12, byla následně vypočítána aktivační energie procesu pro nativní hyaluronan, která je 44 kJ/mol. Výpočet je uveden níže.

$$-\frac{E_A}{R} = -5325,7 \rightarrow -E_A = -5325,7 \cdot 8,314$$

$$E_A = 44278 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$$



Graf 12: Závislost přirozeného logaritmu rychlosti odpařování rozpouštědla vztažené na plochu na převrácené hodnotě teploty pro vzorek HA-2

5 ZÁVĚR

Tato práce se zabývala rychlostí odpařování rozpouštědla z roztoků obsahujících hyaluronan nebo jeho deriváty. Byl navržen a optimalizován experiment pro měření odpařování polymerních roztoků pomocí změny hmotnosti roztoku v čase.

Byl studován vliv paropropustné membrány na rychlost odpařování rozpouštědla z roztoku. Bylo zjištěno, že odpařování rozpouštědla z volného roztoku probíhá mnohem rychleji než při zakrytí roztoku paropropustnou membránou.

Dále byly studovány vlivy vlastností nativního hyaluronanu a jeho vybraných derivátů, a to molekulová hmotnost, stupeň substituce a chemická struktura. Vliv molekulové hmotnosti byl zkoumán na vzorcích nativního hyaluronanu a jeho derivátu Lau-HA-1, ale nebylo prokázáno ovlivnění rychlosti odpařování rozpouštědla molekulovou hmotností studovaného vzorku. Z naměřených hodnot bylo dále zjištěno, že na rychlost odpařování rozpouštědla ze zkoumaných roztoků nemá vliv ani stupeň substituce derivátů hyaluronanu, ani jejich chemická struktura.

Velká část experimentu byla věnována studiu vlivu teploty na odpařování rozpouštědla z roztoku. Byla studována závislost rychlosti odpařování rozpouštědla z roztoků nativního hyaluronanu (HA-2) a acylovaného derivátu hyaluronanu (Lau_HA-1) na teplotě v teplotním intervalu 23 až 57 °C. Tato závislost byla studována pouze pro roztoky zakryté paropropustnou membránou. Z výsledků měření bylo zjištěno, že rychlost odpařování lze popsat kinetickým modelem nultého řádu.

Z porovnání rychlostí odpařování rozpouštědel vztažených na plochu membrány vyplývá, že v případě vzorku Lau_HA-1 rychlost lineárně stoupá se zvyšující se teplotou na rozdíl od vzorku HA-2, kde je závislost exponenciální, která vyhovuje Arrheniově teorii.

6 POUŽITÁ LITERATURA

1. TSIGE, Mesfin a Gary S GREEST. Solvent evaporation and interdiffusion in polymer films. *Journal of Physics: Condensed Matter* [online]. 2005, **17**(49), S4119-S4132 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.1088/0953-8984/17/49/008. ISSN 0953-8984. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0953-8984/17/i=49/a=008?key=crossref.aa2b2e6736d09ace0abeaceb4cda5a46>
2. VYSLOUZIL, J., DVORACKOVA, K., KEJDUSOVA, M., RABSKOVA, M. Příprava léčivých mikročastic metodou odpařování rozpouštědla. *Chemické Listy*. 2013, 107, s. 16–23.
3. FOGLEAROVÁ, Marcela, Josef CHMELAR, Gloria HUERTA-ANGELES, Hana VÁGNEROVÁ, Jaromír KULHÁNEK, Kateřina BARTOŇ TOMÁNKOVÁ, Antonín MINAŘÍK a Vladimír VELEBNÝ. Water-insoluble thin films from palmitoyl hyaluronan with tunable properties. *Carbohydrate Polymers* [online]. 2016, **144**, 68-75 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.02.027. ISSN 01448617. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861716300832>
4. VERROS, George D. Application of non-equilibrium thermodynamics and computer aided analysis to the estimation of diffusion coefficients in polymer solutions: The solvent evaporation method☆. *Journal of Membrane Science* [online]. 2009, **328**(1-2), 31-57 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.1016/j.memsci.2008.10.027. ISSN 03767388. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376738808009046>
5. MU, Shenglong, Enmin WANG, S. SHAMS ES-HAGHI, Yuanhao GUO a Miko CAKMAK. Real-time tracking of physical changes and optical anisotropy during drying of aqueous chitosan solution: Modeling of drying. *Polymer* [online]. 2017, **108**, 206-214 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.1016/j.polymer.2016.11.057. ISSN 00323861. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032386116310606>
6. DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 2., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006. ISBN isbn80-7080-617-6.
7. TERAOKA, Iwao. *Polymer solutions: an introduction to physical properties*. New York: Wiley-Interscience, 2002. ISBN 0471224510.
8. CHMELAR, Josef, Petr BĚLSKÝ, Jiří MRÁZEK, et al. Nanostructure of hyaluronan acyl-derivatives in the solid state. *Carbohydrate Polymers*[online]. 2018, **195**, 468-475 [cit. 2018-

07-01]. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.04.111. ISSN 01448617. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861718305058>

9. DICKER, Kevin T., Lisa A. GURSKI, Swati PRADHAN-BHATT, Robert L. WITT, Mary C. FARACH-CARSON a Xinqiao JIA. Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomaterialia*[online]. 2014, **10**(4), 1558-1570 [cit. 2018-06-25]. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019. ISSN 17427061. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706113006156>

10. FLIMEL, Karol. *Známý neznámý hyaluronan* [online]. CHEMPOINT, 2011-11-29 [cit. 2018-6-25]. Dostupné z: <http://www.chempoint.cz/znamy-neznamy-hyaluronan>

11. TROJAN, Martin. *VISKOZIMETRIE SYSTÉMU HYALURONAN-AMFIFIL* [online]. Brno, 2010 [cit. 2018-06-25]

Dostupné z: https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=26463.
Bakalářská. Vysoké učení technické v Brně.

12. CHMELAŘ, Josef, Adéla KOTZIANOVÁ, Martina HERMANNOVÁ, Romana ŠULÁKOVÁ, Daniela ŠMEJKALOVÁ, Jaromír KULHÁNEK a Vladimír VELEBNÝ. Evaluating the degree of substitution of water-insoluble acyl derivatives of hyaluronan using Raman spectroscopy: method development and comparison with gas chromatography and ¹H NMR. *Analytical Methods* [online]. 2017, **9**(2), 232-239 [cit. 2018-07-01]. DOI: 10.1039/C6AY03067J. ISSN 1759-9660. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6AY03067J>

13. BUFFA, Radovan, Sofiane KETTOU, Lucie POSPÍŠILOVÁ, Gloria HUERTA-ANGELES, Drahomíra CHLÁDKOVÁ a Vladimír VELEBNÝ. *A method of preparation of an oxidized derivative of hyaluronic acid and a method of modification thereof*. WO2011069475A3. Uděleno 11.8.2011.

14. Odpařování. In: *Univerzita Jana Evangelisty Purkyně: Fakulta životního prostředí* [online]. Ústí nad Labem [cit. 2018-07-03]. Dostupné z: http://fzp.ujep.cz/ktv/uc_texty/pt3/11%20Odparovani.pdf

15. ČIČMANEC, Pavel, Martin HÁJEK, Helena DROBNÁ a Karel FROLICH. *Fyzikální chemie pro bakalářské studium*. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2016. ISBN 978-80-7560-006-6.

16. *E-tabulky* [online]. Praha: VŠCHT, 2018 [cit. 2018-06-27]. Dostupné z: <http://uchi.vscht.cz/index.php/cs/studium/navody-a-pomucky/e-tabulky>

17. Úvod do chemické kinetiky. *ViBuCh: Vzdělávací ikurz pro budoucí chemiky* [online]. Brno [cit. 2018-07-03]. Dostupné z: <http://vibuch.math.muni.cz/upload/zadani/2014/B2-studmat.pdf>
18. MEJDA, Jiří. *Etanol* [přednáška] Kolín: Základní škola, Mnichovská 62. 23.1.2012 [cit. 2018-07-03]. Dostupné z: <http://dumy.cz/stahnout/106631>
19. COSTA, Paulo a José Manuel SOUSA LOBO. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*[online]. 2001, **13**(2), 123-133 [cit. 2018-07-09]. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1. ISSN 09280987. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
20. HASAL, Pavel, Igor SCHREIBER a Dalimil ŠNITA. *Chemické inženýrství I*. Vyd. 2., přeprac. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2007. ISBN 978-80-7080-002-7.