

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



FRAKTÁLNÍ ASPEKTY TOKU CHLORIDU SODNÉHO

Fractal aspects of sodium chloride flow

Diplomová práce

Hradec Králové 2016

Simona Dvořáčková

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

Datum: 6.5.2016

Podpis:

Poděkování:

Ráda bych poděkovala paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, PhD. za odborné vedení, cenné rady a připomínky při vypracování této práce, také za její vstřícnost a čas, který mi věnovala. Děkuji také slečně Ing. Haně Hurychové za trpělivý dohled a pomoc, zvláště při provádění experimentální části a vyhledávání literárních zdrojů. Mé poděkování patří též paní Janě Fendrichové za ochotnou pomoc při získávání experimentálních dat. Svě díky bych chtěla vyjádřit i paní Mgr. Dagmar Heegové za pomoc s provedením závěrečné kontroly textu.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam použitých zkratk	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	11
6.1	Sypnost prášků	11
6.2	Fraktalita	15
6.2.1	Von Kochova křivka	16
6.2.2	Využití fraktální dimenze	17
6.2.3	Metody měření fraktální dimenze.....	20
6.3	Charakterizace a hodnocení velikosti částic	25
6.4	Geometrické parametry	28
	Experimentální část.....	33
6.5	Použité suroviny.....	33
6.6	Použité přístroje	33
6.7	Použité metody.....	33
6.7.1	Fracionace částic.....	33
6.7.2	Ztráta sušením.....	34
6.7.3	Sypná hustota.....	34
6.7.4	Rychlost sypání.....	34
6.7.5	Určení parametrů rovnice sypání	35
6.7.6	Optická mikroskopie.....	35
7	Výsledky	37
8	Diskuse.....	47
8.1	Hodnocení sypného chování	47
8.2	Studium fraktálních aspektů sypání	50

9	Závěry	58
10	Použitá literatura	59

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.

Posluchač: Simona Dvořáčková

Název diplomové práce: Fraktální aspekty toku chloridu sodného

Sypnost látek je ovlivněna jejich granulometrickými charakteristikami, jako je velikost a tvar částic. V této práci jsou studovány vztahy mezi velikostí částic a rychlostí sypání velikostních frakcí chloridu sodného v rozmezí 80–630 μm kruhovým otvorem kónické nerezové násypky v rozmezí 6–15 mm. K modelování závislosti byla využita Jones – Pilpelova mocninná rovnice. Byla zjištěna lineární závislost mezi exponentem mocninné rovnice sypání Jones & Pilpel a středním rozměrem částic. S využitím výsledků optické mikroskopie byly studovány fraktální aspekty rychlosti sypání (hmotnostní, objemová). Byla zjištěna nelineární závislost rychlosti sypání na středním rozměru částic a obvodu částic.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: Assoc. Prof. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.
Student: Simona Dvořáčková
Title of Thesis: Fractal aspects of sodium chloride flow

The flowability of substances is affected by their granulometric characteristics, such as the size and the shape. In this thesis, the relations between particle size and flow rate of the sodium chloride size fractions in a range of 80–630 μm through the circular outlet of the conical stainless hopper in a range of 6–15 mm are studied. The Jones & Pilpel power equation was used to model the dependence. A linear relationship between the exponent of the Jones & Pilpel power equation and the mean size of particles was noted. The fractal aspects of flow rate (the mass and/or the volume ones) were investigated using the results of the optical microscopy. A nonlinear dependence between the flow rate and the mean particle size and/or the particle perimeter was detected.

3 Zadání

Cílem teoretické části této diplomové práce je zpracovat přehled granulometrických charakteristik využívaných pro hodnocení tvaru a velikosti částic především ve vztahu k mikroskopickému hodnocení, základní přehled metod určení fraktální dimenze a vysvětlit význam fraktality ve farmaceutické technologii.

V experimentální části bude studováno sypné chování velikostních frakcí chloridu sodného jako volně sypné modelové látky; bude sledována jejich hustota a rychlost sypání otvorem kónické testovací násypky. Bude vyjádřen vliv velikosti částic a průměru otvoru na rychlost sypání. K matematickému popisu vlivu průměru otvoru na rychlost sypání bude využita mocninná rovnice Jones & Pilpel. Pro studium fraktálních aspektů tokového chování bude zkoumán vztah mezi rychlostí sypání a vybranými geometrickými charakteristikami velikostních frakcí, získanými optickou mikroskopií částic.

4 Seznam použitých zkratek

symbol	jednotka	název
x	μm	střední rozměr částic
D	mm	průměr otvoru násypky
Q	g/s	rychlost sypání
d_b	g/ml	sypná hustota
n	-	exponent rovnice Jones & Pilpel
A	-	parametr rovnice Jones & Pilpel
g	cm/s^2	gravitační zrychlení
R	-	koeficient korelace
R^2	-	koeficient determinace
px	-	pixel
FD	-	fraktální dimenze
FD_R	-	reaktivní fraktální dimenze
η	-	délka kroku
N	-	počet kroků
P	μm	obvod (<i>perimeter</i>)
A	-	plocha (<i>area</i>)
SF	-	tvarový faktor (<i>shape factor</i>)
SPH (ψ)	-	sfericita (<i>sphericity</i>)
Ci	-	kruhovitost (<i>circularity</i>)
R	-	kulatost (<i>roundness</i>)
Con	-	vypouklost (<i>convexity</i>)
ECD	μm	ekvivalentní průměr kruhu (<i>equivalent circle diameter</i>)
F_{\max}, F_{\min}	μm	maximální a minimální Feretův průměr
F_{mean}	μm	průměrný Feretův průměr
AR	-	poměr stran (<i>aspect ratio</i>)

5 Úvod

Mnoho procesů ve farmacii, jako mísení, transport, skladování, plnění, lisování a fluidizace, zahrnuje zacházení se sypkými materiály (prášky, granuláty). Sypnost prášku má velký vliv na výrobu kvalitního produktu z hlediska obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti. Ovlivňuje také efektivitu a rychlost výroby, kdy je určující, jak se prášek chová v různých částech technického vybavení využitého ve výrobním procesu. Během výroby je sypnost ovlivněna i výběrem pomocných látek. Celkově je úspěšnost farmaceutické výroby velmi závislá na tokových vlastnostech prášků, které jsou stále poměrně málo prozkoumány.^{1,2,3}

V této práci jsou zkoumány faktory ovlivňující sypnost, zvláště pak rychlost sypání, která může být ovlivněna členitostí povrchu částic. Členitost povrchu částic může být blíže specifikována určením fraktální dimenze částic.⁴

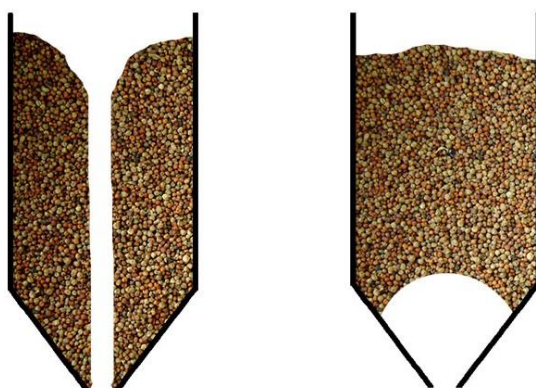
Znalost sypných vlastností a rychlosti sypání je důležitá při standardizaci technologických postupů, ve farmacii například dávkování léčivých a pomocných látek v práškové formě.⁴ Za modelovou látku pro studium sypných vlastností byl vybrán volně sypný chlorid sodný.³

6 Teoretická část

6.1 Sypnost prášků

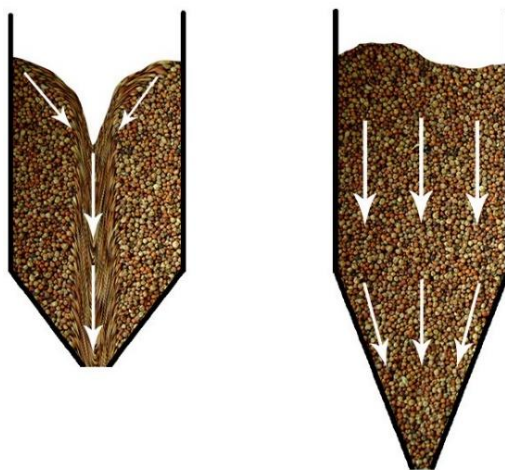
Sypnost prášků lze definovat jako schopnost prášků téci (sypat se). Pokud sypnost zjednodušeně považujeme za jednorozměrnou veličinu, můžeme prášky dělit na volně tekoucí a netekoucí. Sypné chování je složité a je ovlivněno mnoha vlastnostmi prášků. Sypnost je spojením fyzikálních vlastností použitého materiálu a technického vybavení. Z tohoto vyplývá přesnější definice sypnosti prášků – je to schopnost téci požadovaným způsobem v přesně specifikovaném prostředí.^{1,2,5} Sypnost neboli tzv. tokové vlastnosti ovlivňuje hustota, kohezivní síla (soudržnost) a vzájemné tření částic prášku. Tyto vlastnosti jsou dány soudržnými silami působícími mezi částicemi, tvarem, pórovitostí a velikostí částic, a také vlhkostí prášku. Na sypnost má vliv také teplota a vlhkost prostředí. Pokud tedy definujeme sypnost, musíme uvést i vlastnosti látky, podmínky měření a použité přístroje, protože tokové vlastnosti se mohou měnit v jednotlivých zařízeních používaných v různých procesech manipulace s prášky.^{1,2,5,6} Jak již bylo zmíněno, sypnost je rozhodující v mnoha procesech, které se týkají farmaceutického průmyslu, a její přesná predikce je stále problémem.

Sypké materiály musí být přemístovány mezi různými přístroji za účelem dalších kroků, jako je skladování, další transport nebo zpracování. Tyto procesy se většinou uskutečňují pomocí gravitace – prášek padá ze zásobníku po otevření záklopy. Při průtoku zařízením může dojít k několika problémům.^{1,5} Působením soudržných sil může dojít k tvorbě tzv. klenby nebo kráteru (viz obr. č. 1). Klenba (*arch*) je porucha toku, která vede k blokadě v konvergující části zásobníku, které zabrání dalšímu vytékání prášku. Kráter (*funnel, rathole*) je vertikální dutina, která vznikne nad vývodem zásobníku. Výsledkem je nevyrovnaný tok, kdy k vyprázdnění zásobníku prášku je někdy zapotřebí i vnější síla. Vypouštěním velmi jemných prášků může dojít ke zborcení kráteru, provzdušnění prášku a následné fluidizaci a uvolnění prášku do celého systému. Během toku může dojít i ke zpětnému tlaku ve vývodu a sypání prášku se může zpomalit.^{1,5}

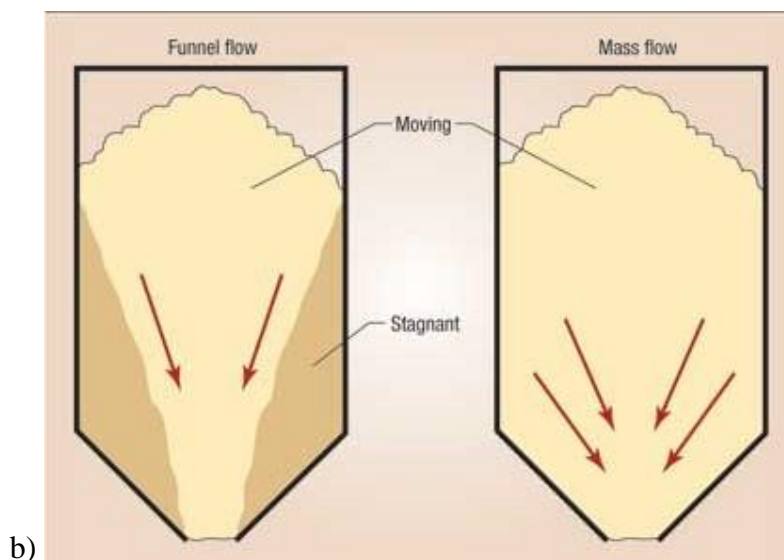


Obrázek č. 1: Komplikace nerovnoměrného toku – kráter a klenba.⁷

Tyto problémy mají vliv také na modely toku prášku. Je to buď trychtýřovitý, nebo rovnoměrný tok prášku (viz obr. č. 2). Trychtýřovitý tok (*funnel flow*) je méně výhodný, u vývodu totiž ulpívá určité množství prášku, za to u celkového toku se celá masa pohybuje rovnoměrně směrem k vývodu. Abychom dosáhli celkového toku (*rovnoměrný tok, mass flow*), je třeba vybrat správnou velikost a vhodný tvar vývodního otvoru (optimálně kruhový). Také stěny použitého zásobníku musí být dostatečně strmé a hladké.^{1,5}



a)



b) Obrázek č. 2: a), b) Trychtýřovitý a rovnoměrný tok^{7,8}

Delším skladováním jsou částice prášku neustále ve vzájemném kontaktu. Ve spojení s vlhkostí a tlakem celkové hmotnosti materiálu se mohou změnit vazby mezi částicemi a dochází k zesílení kohezivních sil. Následuje aglomerace částic nebo spékání prášku. Tyto děje jsou dalším zdrojem problémů při vyprazdňování zásobníku.^{1,9}

Ve výrobě pevných lékových forem je dobrá sypnost prášku důležitá především při plnění lahvíček nebo při výrobě tablet a tobolek. Stěžejní je stejnoměrný a vyrovnaný tok prášku ze zásobníku, stejně tak rychlost sypání, aby byla zajištěna hmotnostní a obsahová stejnoměrnost.^{1,2,6,10} Velmi často se využívají malé průměry vývodných otvorů a často je třeba použít stěrky nebo ramenová míchadla (různých velikostí a tvarů), která pomohou prášku do užší dutiny nebo prášek provzdušní, aby lépe tekla. Tento proces mohou komplikovat okolní vibrace nebo statický náboj vytvořený rychlým průtokem prášku. Tyto děje jsou přechodné a těžko se reprodukuje. Svou roli zde hraje také lisovatelnost a propustnost prášku.¹

Pro předpověď toku práškového materiálu a prevenci problémů toku bereme v úvahu soudržné síly mezi jednotlivými částicemi (kohezi), vnitřní tření a tření částic o stěnu zařízení. Pro usnadnění predikce toku využíváme různé testy a ukazatele. Měříme sypnou a setřesnou hustotu (*bulk, tapped density*), jejichž podíl vyjadřuje Hausnerův faktor, dále pak dynamický sypný úhel (*angle of repose*), Carrův index (udává hodnotu lisovatelnosti), minimální průměr otvoru a rychlost sypání prášku (*flow rate*),

využívají se také smyková cela a lavinové testy. Bereme v potaz také propustnost prášku pro vzduch, která má vliv na rychlost toku.^{1,2,5}

Jednou z důležitých operací při práci s partikulárními materiály je jejich mísení. Z pohledu principu je mísení práškových látek kombinací smyku, proudění, prolínání a rozptylování částic. Průběh mísení závisí na mnoha faktorech, např. na typu míchačky, rychlosti míchání a na vlastnostech prášku.^{1,2,5} Při mísení se uplatňují hlavně kohezivní síly mezi částicemi; čím menší je síla, tím lepší mísení. Volně tekoucí prášky ale mohou díky nízkým kohezivním silám i segregovat.^{1,2} Nejlepší mísení je s pomocnou látkou, která adhezuje na hlavní mísenou látku a zlepšuje sypnost. Takovéto pomocné látky říkáme kluzná látka. Zvláště se uplatní u velmi porézních částic, kdy jsou právě póry zaplněny jemnými částicemi kluzné látky.^{1,2,11}

Fluidizace představuje metodu aplikace proudu vzduchu ve směru opačném proti gravitační síle vrstvy prášku. Částice jsou ve fluidizovaném stavu od sebe oddělené a pohybují se. Schopnost vzduchu účinně oddělit jednotlivé částice závisí na sypnosti prášku. Oddělování částic je závislé na tvorbě vazeb a míře soudržných sil. Hodně kohezivní prášky podlehnou fluidizaci velmi těžko, svou úlohu zde uplatní i velikost částic nebo jejich hustota. Fluidizace se využívá především při mísení, zvláště pokud je cílem získat uniformní směs částic nebo pokud pracujeme s jemnými prášky; využívá se však i pro sušení nebo granulaci.¹

Další obvyklou výrobní operací je lisování prášků, které zahrnuje tři hlavní kroky – působení tlaku na prášek, odstranění působení tlaku, vytlačení kompaktní tablety. Jakmile jsou částice prášku pod vlivem tlaku, dojde ke zvýšení hustoty a ke změně z elastických na plastické deformace nebo křehké zlomy. Z prášku je také odstraněn vzduch. Jsou také známy metody, které usnadní odvzdušnění prášku alepší následnou lisovatelnost. Lisovatelnost je také závislá na propustnosti prášku – čím lépe je propustný pro vzduch, tím lépe dojde ke slisování. Pokud je prášek špatně propustný, vzniká vnitřní tlak v prášku, který komplikuje následnou kompaktnost produktu.¹ Pevnost tablety závisí na použité lisovací síle. Při ukončení lisovacího procesu a uvolnění vzniklé tablety však může dojít ke zlomům – víčkování a laminaci.

Kvalita vlastností prášku je určena kontrolními kvalitativními testy. Do úvahy je bráno chemické složení, hustota, rozpustnost, zbarvení, vlhkost a tokové vlastnosti prášku. Dále velikost, tvar, povrch, tvrdost, odolnost (rozpad a oděr) a distribuce velikosti

částic. Tyto parametry jsou potom hojně využity při formulaci a zacházení s práškovými materiály při výrobě ve farmaceutickém průmyslu.^{1,9}

6.2 Fraktalita

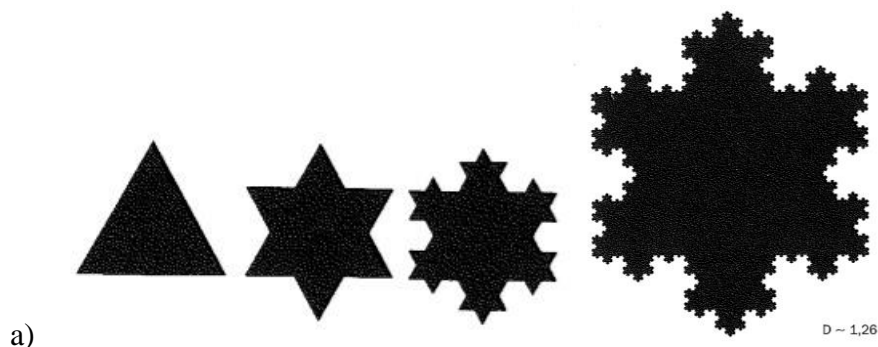
Název *fraktál* pochází z latinského slova *fractus*, což v překladu znamená „rozlámaný“. Za hlavního autora moderní teorie fraktální dimenze je považován Benoît Mandelbrot. Základním principem fraktální geometrie je to, zda je geometrický tvar stejný, když si ho prohlédneme z různých vzdáleností. Z dálky se může jevit jako hladký a jednoduchý, ale čím bližší pohled, tím více detailů zachytíme a útvar se stává mnohem složitější.^{12,13,14}

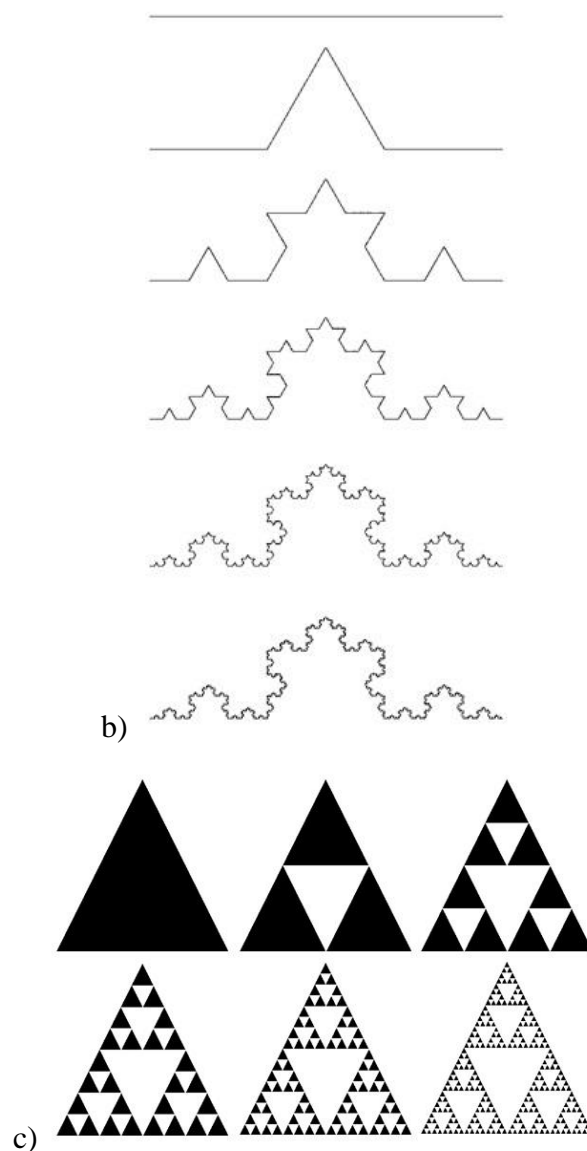
Fraktální geometrie se zabývá tvarem geometricky rozmanitých objektů, které jsou těžko popsatelné klasickou geometrií, kde jsou geometrické útvary jednoduché a ideálně hladké. Fraktál je definován jako složitý teoretický geometrický útvar, jenž se vyznačuje vlastností, kterou nazýváme soběpodobnost (*selfsimilarity*) neboli homotetie. To znamená, že se útvar podobá sám sobě při různém pozorovacím měřítku, a můžeme jej tedy dělit na části, které jsou vlastně zmenšenou identickou kopií celku. Složitost fraktálů je tedy založena na nekonečně se opakujících detailních rysech.^{9,12,13,14,15} Pozorování fraktálů je vlastně měřítkově neměnné, protože se opakují stejné strukturní vzorce. Ideálními fraktály jsou matematické útvary vzniklé daným geometrickým procesem. V přírodě se také nachází útvary, které svým charakterem připomínají fraktály, i když nejsou zcela soběpodobné. U takových fraktálů není možné do nekonečna zaznamenávat další detaily. Příkladem jsou skály, sněhové vločky, blesky, stromy, plicní alveoly, nádorová tkáň nebo například pobřeží ostrova či cévní systém živočichů a rostlin. Ideálními fraktálům ale nejsou až tak vzdálené, a proto můžeme fraktální geometrii využít ke zkoumání tvaru a struktury různých přírodních objektů, ale například i dějů (Brownův pohyb).^{9,12,13,14,15}

Fraktální dimenze, někdy nazývána jako Hausdorff – Besicovitchova, je popisována jako charakteristika, nebo spíše číselné vyjádření složitosti objektu z hlediska struktury povrchu, jeho hrubosti (*roughness*) či členitosti.^{4,12,13,14,16,17}

6.2.1 Von Kochova křivka

Jedním ze základních postupů při pochopení fraktální geometrie a samopodobnosti je sestavení von Kochovy křivky. Von Kochovu křivku získáme postupem geometrického rýsování, na jehož začátku je narýsován rovnostranný trojúhelník. Každá jeho strana je rozdělena na třetiny a uprostřed je opět sestaven další rovnostranný trojúhelník o délce strany odpovídající jedné třetině strany původního trojúhelníku. Tento postup je možné opakovat až do nekonečna a dostaneme spojitou von Kochovu křivku (viz obr. č. 3a, 3b). Každý další sestavený trojúhelník prodlužuje délku obvodu v poměru $4/3$. To znamená, že nově vzniklý obrazec má obvod delší vždy o $1/3$ předchozí hodnoty. Na tomto obrazci je zcela jasně patrná přesná vnitřní homotetie neboli samopodobnost. Výsledná hodnota vztahu $FD = \log 4 / \log 3 = 1,2618$, kde FD je fraktální dimenze této křivky. Další modelový objekt pro studium fraktální dimenze je tzv. Sierpinského trojúhelník, sestavený podobně jako von Kochova křivka (viz obr. č. 3c).^{12,14,13,18}





Obrázek č. 3: a) von Kochova křivka¹², b) její postupné rýsování¹⁹ a c) Sierpinského trojúhelník¹⁹

6.2.2 Využití fraktální dimenze

Fraktální dimenzi lze využít pro charakterizaci částic s nepravidelnou strukturou.²⁰ K měření obvodu dvourozměrného objektu, je možné využít postup zvaný „krokování“ (*walking*), při kterém se obvod částice obchází různě dlouhými lineárními úseky (délkovými, tj. kroky), výsledek je závislý na počtu těchto úseků. Použijeme-li například kružítka s různým rozpětím, nedostaneme vždy stejný výsledek. Čím menší

bude rozpětí kružítka, tím větší počet kroků je nutné udělat a tím delší bude obvod objektu. Je to zapříčiněno tím, že na zvětšeném objektu zaznamenáme více detailů, které je při měření nutno odkrokovat.^{4,12,13,15,16,17,18,21,22}

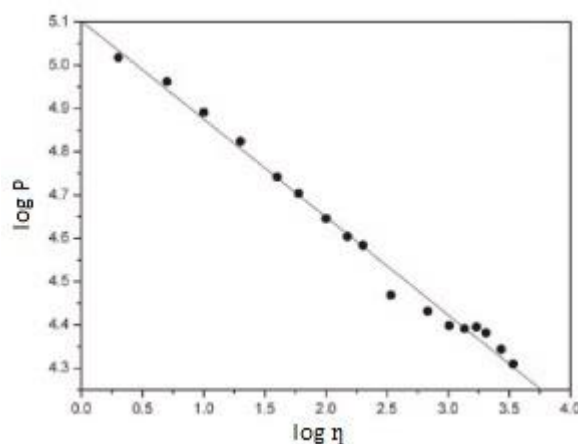
Richardson odvodil mocninný vztah, který bere v úvahu závislost obvodu P , který je úměrný délce kroku η^α , a hodnota exponentu α je dána členitostí povrchu objektu. Mandelbrot toto tvrzení doplnil o vztah $1+\alpha$, který označil jako fraktální dimenzi (FD). Vztah pro výpočet fraktální dimenze:^{4,12,13 15,16,20,23}

$$P = N \cdot \eta^{1-FD} \quad (1)$$

kde P je obvod daného objektu, N je počet kroků, η je délka jednotlivého kroku a FD je fraktální dimenze. Děj, kdy se zkrácením délky kroku prodlužuje celkový obvod, se nazývá Richardsonův efekt. Pro pravé fraktály lze míru růstu délky obvodu zaznamenat do logaritmického grafu, kdy je měřený obvod funkcí použitého rozlišení při měření. Směrnice přímky takového grafu potom udává míru změny velikosti obvodu na rozlišení a souvisí s hodnotou fraktální dimenze.²¹ Fraktální dimenzi lze z předchozího vzorce vyjádřit do následující podoby (jednotlivé symboly popsány výše)¹⁵:

$$FD = 1 - \frac{\log P}{\log \eta} \quad (2)$$

Fraktální dimenzi získáme odečtem hodnoty směrnice již zmíněného grafu (kde je na ose x délka kroku, a na ose y obvod) od čísla 1. Tato lineární závislost je nazývána Richardsonův graf (viz obr. č. 4).^{14,15,16,17,18,21,23}



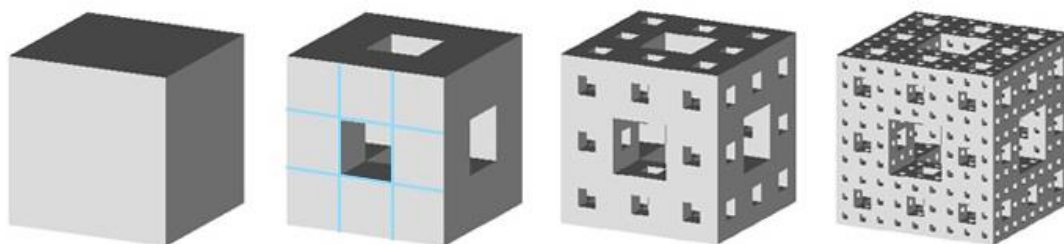
Obrázek č. 4: Richardsonův graf²⁴ závislosti obvodu P na délce kroku η

Výsledná hodnota fraktální dimenze souvisí se složitostí tvaru objektu, jak už bylo uvedeno v předchozím textu. Dimenze rovna číslu 1 je charakteristická pro přímku, rovinná plocha má dimenzi 2 a prostorový útvar se vyznačuje dimenzí o hodnotě 3. Pro velmi jednoduché tvary a povrchy nabývá fraktální dimenze hodnot 0 až 1, pro nepravidelné objekty 1 až 2 a hodnoty 2 až 3 jsou charakteristické pro velmi složité objekty.^{12,13,14,16,21,25} Fraktální dimenzi lze použít i ke studiu krystalů. Ideální krystaly mají pravidelné tvary, ale běžné krystalické částice jsou již mnohem složitější.¹⁴ Chování práškových materiálů je ovlivňováno tvarem a charakterem povrchu částic²³. Měřením fraktální dimenze právě získáváme přehled o povrchové hrubosti částic.¹⁴ Je jasné, že jejich velikost a tvar ovlivňuje vzájemnou soudržnost a následně i tok prášku. Souhrnně lze říci, že u jemných prášků se uplatňují kohezivní síly více než u prášků s hrubšími částicemi. Nerovnosti na povrchu částice ale zvyšují sklony částic k vzájemnému zaklesávání či tření, a tím zpomalují tok prášku. Částice s nepravidelným povrchem mají vyšší sypný úhel. Je také známo, že částice s vyšší hodnotou fraktální dimenze vykazují nejednotný způsob toku. Naopak prášky jemnější, jejichž hodnoty fraktální dimenze nabývají nižších čísel, mají lepší sypnost.^{12,13,25}

Fraktální dimenze však nemusí být použita jen k popisu objektů, ale i různých dějů. Ve spojení s tímto dalším využitím ji nazýváme reaktivní fraktální dimenzí, která může popisovat děje přímo na povrchu útvaru ve vztahu k probíhající reakci^{14,16}.

Ve farmacii se týká hlavně zacházení s pevnými lékovými formami a využívá se například k odhadu aerodynamického chování prášků pro inhalaci, sypného chování a stlačitelnosti prášků nebo třeba při disolučních měřeních pro určení farmakokinetiky.^{14,16,25} Při disoluci léčivých přípravků má struktura povrchu částic prášku vliv na rychlost disoluce. Právě úměrnost mezi povrchem částice pro disoluci a rychlostí disoluce je popisována tzv. Wenzelovým zákonem (*Wenzel's law*), který udává, že čím rozlehlejší je povrch, tím rychlejší je reakce. Hodnotu fraktální dimenze je možné určit z logaritmické závislosti rychlosti disoluce na poloměru testovaných částic. Směrnice toho grafu je rovna $FD_R - 3$, kde FD_R je reakční fraktální dimenze.²⁶

V tomto textu je prezentována především fraktální dimenze objektů ve dvojrozměrném prostoru. Fraktální geometrie se však může zabývat i studiem složitosti útvarů jako celkových trojdimenzionálních objektů a nejen jejich obrysu.¹⁵ Například při studiu nepravidelného povrchu porézních částic. Jako ideální model pro zkoumání takových materiálů se používá tzv. Mengerova houba (*Menger sponge*), což je porézní útvar, jenž vykazuje soběpodobnost a vzniká odstraňováním jednotlivých krychliček s klesající velikostí z původní krychle (viz obr. č. 5).¹⁴ Výsledky ze rtuťové porozimetrie se následně dají využít k určení tzv. hmotnostní nebo objemové fraktální dimenze (*mass, volume fractal dimension*) i povrchové fraktální dimenze. Objemová fraktální dimenze je užitečnou charakteristikou pro predikci rychlosti disoluce porézních materiálů. Uvolňování látek při disoluci těchto materiálů je definováno tzv. Higuchiho zákonem, který dává do souvislosti množství uvolněné látky, vlastnosti látek a faktory ovlivňující samotné rozpouštění.²⁷



Obrázek č. 5: Mengerova houba (*Menger sponge*).²⁸

6.2.3 Metody měření fraktální dimenze

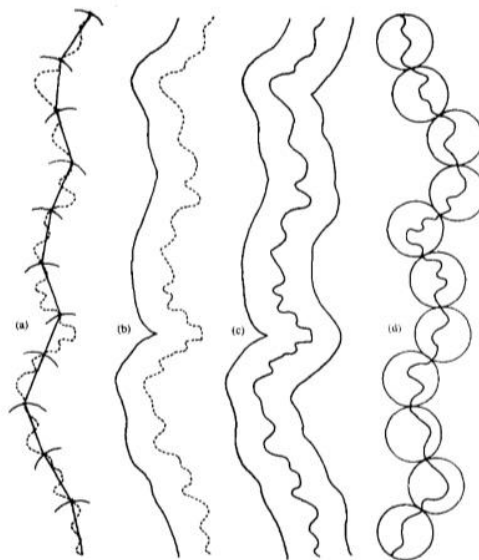
Většina metod využívaných na měření fraktální dimenze vychází z původních Mandelbrotových čtyř metod měření, které jsou uvedeny v následujícím textu a znázorněny na obr. č. 6. První způsob^{12,29} spočívá v tom, že měřený objekt po obvodu obcházíme kružítkem rozevřeném v dané šířce, tedy velikosti kroku η . Jednotlivé kroky na sebe navazují, takže tam, kde končí jeden, následuje krok další. Takto změřený obvod objektu je tedy délka kroku η násobená počtem provedených kroků. Čím větší detaily útvaru sledujeme, tím menší je nastavena délka jednotlivého kroku. Přitom ale roste počet kroků, a tím se zvětšuje i výsledný obvod P . Tuto metodu

využil i Richardson pro formulaci vztahu pro výpočet fraktální dimenze, který byl uveden výše.

Druhá metoda^{12,29} je prováděna tak, že je měřený útvar po obvodu obcházen do vzdálenosti η od okraje objektu, a to tak, aby byla dráha co nejkratší. Poté je vzdálenost η zkracována, což vede k zaznamenání větších detailů a roste konečný obvod.

Třetí metoda je založena na tom, že se okolo obrysu vyznačí body ve vzdálenosti nejvýše η tak, že tvoří pruh přes obrys objektu v šíři 2η . Plošný obsah takového pruhu vydělený 2η dá obvod. Snižování η vede k prodloužení obvodu. Principem čtvrté metody měření je použití kruhů. Po obvodu objektu jsou umístěny kruhy o poloměru η tak, aby překryly obrys. Obvod útvaru je vyjádřen jako plocha použitých kruhů dělená 2η . Zmenšování η , tedy poloměru kruhu, vede opět k prodloužení obvodu.^{12,29}

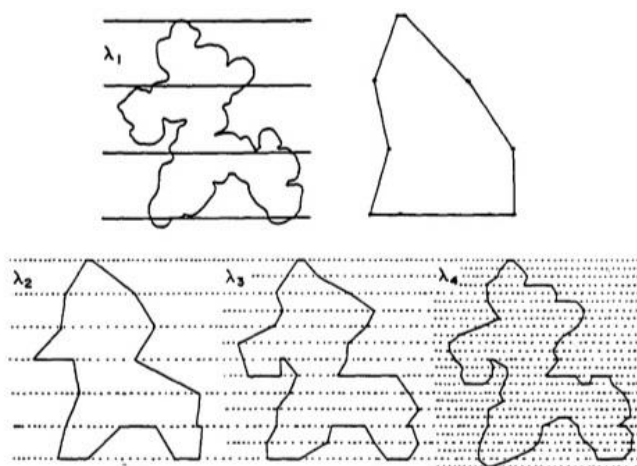
Všechny uvedené metody jsou základním postupem určení fraktální dimenze tzv. krokování (*structured walk method*), které je vlastně reprodukcí první Mandelbrovy metody. Nevýhodou je však časová náročnost a pracnost tohoto postupu.^{14,17,21,29}



Obrázek č. 6: Mandelbrovy metody měření fraktální dimenze²⁹

Principy předchozích metod lze použít i v dalších metodách určení fraktální dimenze. Pro hodnocení fraktální dimenze bylo vyvinuto několik počítačových algoritmů, které

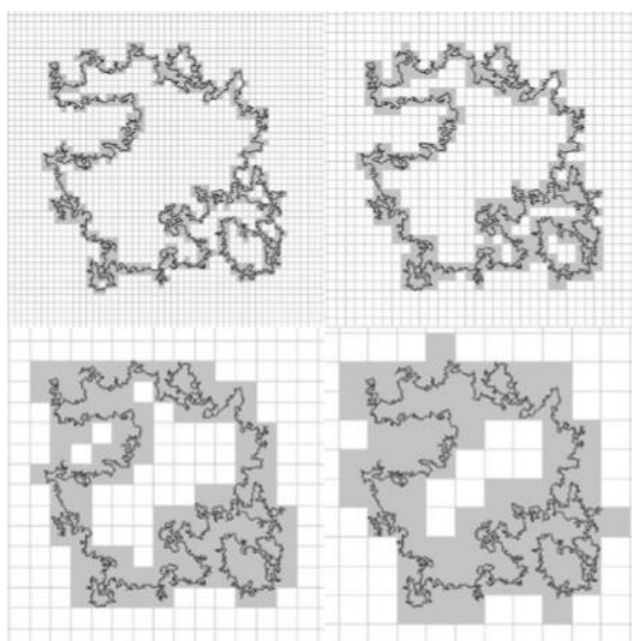
se liší hlavně v míře přesnosti a rychlosti zpracování dat. Určení obvodu částice umožňuje metoda řádkování (*linescan polygonation, the Pythagorean polygon technique*), ve které je obraz částice rozčleněn pomocí vodorovných rovnoběžných řádků o dané vzdálenosti mezi linkami, která má vliv na délku kroku.^{14,29} Při měření je částice obtažena čarou tak, aby se dotýkala obrysu částice, ale pouze v rozmezí řádku. Tímto postupem vznikne místo částice jednoduchý mnohoúhelník, kde rozměry jeho stran získáme výpočtem z Pythagorovy věty (viz. obr. č. 7). Obvod částice je pak součtem všech délek stran. Zkracováním rozmezí řádků se opět zvětšuje celkový obvod. Výsledné hodnoty jsou zaznamenány do logaritmického grafu závislosti obvodu na mezirádkové vzdálenosti, ze kterého získáme hodnotu fraktální dimenze.²⁹



Obrázek č. 7: Metoda řádkování²⁹

Následující metody využívají při měření čtvercové mřížky. Obraz částice je vložen do čtvercové mřížky dané velikosti stran. Výsledný obvod je závislý na počtu průsečíků obrysu částice a mřížky (*lattice interception method*). Pochopitelně, zmenšováním mřížky se obvod opět prodlužuje a fraktální dimenzi získáme z logaritmického grafu. Jinou variantou mřížkových metod je metoda počítání čtverců – *box – counting method*, příp. *mosaic amalgamation*. Místo odkrokování délky obvodu je měřena plocha pokrývající okraj objektu vloženého do čtvercové mřížky, tj. čtverců potřebných k pokrytí obrysu útvaru v mřížce.^{4,14,15,17,29} Po celém obrysu měřeného tvaru jsou kladeny čtverce („kostky či dlaždice“) o velikosti dané mřížkou. Součet

čtverců je potom opakován se současným zmenšováním velikosti mřížky, viz obr. č. 8. Zpracování výsledků se dle metody drobně liší. V případě box – counting jsou výsledky zaznamenány v logaritmickém grafu, kde na ose x je velikost jednotlivého čtverce mřížky a na ose y počet čtverců pokrývajících objekt. Směrnice grafu je rovna $-FD$, kde FD je fraktální dimenze. U metody mozaikové je spočten obvod částice jako násobek velikosti čtverce v mřížce a počtu obsazených čtverců. Do Richardsonova grafu, ze kterého zjistíme fraktální dimenzi, je zanesena logaritmická závislost obvodu částice na velikosti čtverce. Fraktální dimenze získaná box – counting metodou je také známá pod názvem Kolmogorova dimenze.^{15,17,29}



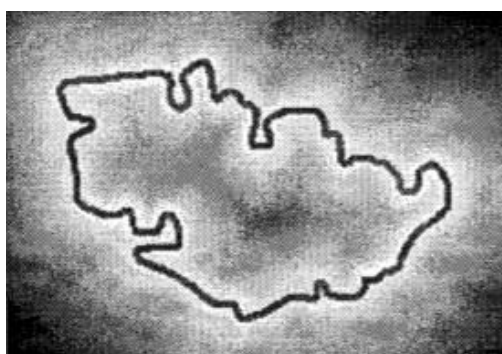
Obrázek č. 8: Box – counting metoda¹⁵

Minkowského metoda měření fraktální dimenze (*Minkowski sausage method* – „klobásová metoda“) je podobná jedné z původních Mandelbrotových metod. Spočívá v narýsování kruhu o daném průměru okolo každého bodu na obvodu částice. Všechny kruhy společně vytvoří pás okolo obvodu (*ribbon, sausage*). Změnou průměru kruhů se opět mění obvod objektu.^{14,17}

Metoda eroze a dilatace (*erosion – dilatation logic*) je způsobem měření fraktální dimenze pomocí změn v binárním obrázku částice. Eroze objektu na obrázku znamená

ztenčení objektu pomocí přesunu vrstvy pixelů z jeho okraje. Dilatace je vlastně opak eroze. Oba děje probíhají na základě přidávání či odebrání určitého strukturního prvku. Tento prvek je vlastně čtvercová matice různého počtu pixelů. Obvod částice je možné odvodit z hodnoty plochy částice zjištěné po každém procesu dilatace. Hodnota obvodu je získána podílem hodnot plochy a průměru měřeného objektu. Délka jednotlivého kroku je rovna poloměru kruhu, který je ekvivalentní k velikosti použitého dilatačního prvku. Data jsou jako u předchozích metod zpracována do podoby Richardsonova grafu, ze kterého plyne hodnota fraktální dimenze. Tato metoda byla objevena jako počítačová varianta Minkowského metody.^{17,29}

Metoda Eukleidovského mapování vzdálenosti (*Euclidean distance mapping, EDM*) je zpracování černobílého obrazu ve stupních šedi, kdy je u každého pixelu určena hodnota jasu, úměrná jeho vzdálenosti k nejbližšímu pixelu obrysu částice. Obraz je takto obtažen tmavým pásem, který je zesvětlován směrem k obrysu částice a tmavne směrem k pozadí (viz obr. č. 9). Výpočet fraktální dimenze je možno provést z logaritmického grafu závislosti plochy pásu okolo obrysu a počtu zvolených stupňů šedi. Z hodnoty směrnice tohoto grafu odečtené od čísla 2 je určena hodnota fraktální dimenze.¹⁷



Obrázek č. 9: *Euclidean distance mapping*¹⁷

Další způsob měření, tzv. *the blanket algorithm*, je založený na třetí Mandelbrotově metodě. V trojrozměrném prostoru jsou dány všechny body v určité vzdálenosti ϵ od povrchu částice, na kterém je takto tvořena pokrývka (*blanket*) o tloušťce rovné 2ϵ .

Do grafu je zaznamenána závislost logaritmu plochy na logaritmu vzdálenosti ε , směrnice tohoto grafu je rovna $2 - FD$, kde FD je fraktální dimenze.²⁹

Fraktální dimenze také může být vyjádřena kromě mikroskopie i pomocí dalších granulometrických metod, jako jsou stanovení založená na adsorpci plynu nebo rozptylu světla, případně mikroskopii, a to například elektronovou rastrovací mikroskopii (SEM), mikroskopii atomárních sil (AFM) nebo laserovou konfokální mikroskopii.^{18,25}

6.3 Charakterizace a hodnocení velikosti částic

Velikost částic je důležitá vlastnost, která ovlivňuje jejich další chování, například sypnost nebo rozpustnost. Kvůli nepravidelnému tvaru částic je jejich měření velmi obtížné, a k přesnému určení velikosti dané částice často nestačí jen jedna hodnota. Pro charakterizaci velikosti částic jsou používány různé granulometrické metody, které se většinou liší časovou náročností, nákladností, také citlivostí a spolehlivostí. Po určení velikosti částice je nutné poznamenat, jak byla částice měřena a jak je daná velikost definována.³⁰ Jednou z často používaných přímých a přesných metod je mikroskopie, kde jsou částice měřeny individuálně.^{2,31} Před samotnou mikroskopii částic je velice důležité si pečlivě připravit vzorek prášku, jehož částice mají být měřeny. Prvním užitečným krokem je frakcionace prášku, která další analýzu značně usnadní a zpřesní, i když nemusí být vždy provedena. Frakcionace znamená rozdělení na velikostní frakce podle velikosti částic. Nejstarší a jednoduchou metodou k frakcionaci částic prášku je síťování. Využití drátěných sít se čtvercovými (příp. kruhovými) otvory je limitováno velikostí částic, a to alespoň 74 μm u většiny částic prášku.^{9,30,32,33} Pokud je proséván prášek s částicemi menšími než je limit, jejich gravitační síla není dostatečná k překonání kohezivních sil a částice ulpívají na sítěch a tvoří shluky. Na sítěch jsou tedy zachyceny částice, které by měly vzhledem ke své velikosti sítím propadnout.³⁴ Prášek, který má být proséván, musí mít natolik stabilní částice, aby odolaly procesu síťování, kdy může dojít k jejich oděru.³⁰ Síťo má podobu nízké válcové nádoby, jejíž dno tvoří právě drátěná síť s otvory určitých velikostí. Velikosti otvorů jednotlivých sít (mm, μm) se zvětšují násobením předchozí velikosti

hodnotou $\sqrt{2}$. Síta nesmí se vzorkem nijak reagovat, jsou tedy vyrobená z vhodného inertního materiálu, nejčastěji z nerezů. Provedení frakcionace spočívá v sestavení sít požadovaných velikostí (podle požadovaných velikostních frakcí částic) na sebe do síťovacího přístroje (obr. č. 10). Jako první je do síťovacího přístroje umístěna nádoba s plným dnem (pro zachycení nejjemnějšího prachu), dále jsou postupně přidávána síta s rostoucí velikostí otvorů, poslední síto je překryto víkem, aby nedošlo ke ztrátám prášku. Předepsané dostatečné množství prášku, umístěné na nejsvrchnější síto, se ponechá určitou dobu síťovat. Mechanismus třepání síťovacích přístrojů může být elektromagnetické či mechanické třepání, které vyvolává svislou oscilaci nebo vodorovné kroužení, případně může být použito třesení, a to i v kombinaci s krouživým pohybem. Pro lepší pohyb částic může pomoci i proud vzduchu.^{30,33,34} Síťování bývá také využíváno k odhadu distribuce velikosti částic, tedy množství zastoupených částic v každé velikostní frakci. Velikost částic frakce je dána právě rozmezím velikostí otvorů dvou sousedních sít, která byla použita pro síťování. Výsledky této analýzy jsou většinou zaneseny do grafu v podobě frekvenční nebo kumulativní křivky (příp. histogramu) procentuálního velikostního, početního nebo hmotnostního zastoupení jednotlivých frakcí.^{2,9,33,34}



Obrázek č. 10: Síťovací přístroj³⁵

Příprava preparátu pro mikroskopii poté spočívá v nanesení několika částic nebo určitého množství prášku (zajištění co nejreprezentativnějšího vzorku^{9,30}) na podložní sklíčko tak, aby byly jednotlivé částice od sebe řádně rozptýleny. Je možné použít i kapku vhodného dispergačního média, která je aplikována na nanesený prášek. Důležité faktory pro výběr média jsou jeho rozpustnost, viskozita, index lomu, také kontrast mezi částicemi a médiem, a možnost znovuzískání původního vzorku částic prášku. Podmínkou však je, aby se prášek ve zvoleném mediu nerozpouštěl, pokud tento děj není součástí analýzy. Vysoce viskózní média jsou praktická pro dobré rozptýlení částic nebo při přípravě trvalých preparátů. Vzorek prášku je následně rovnoměrně rozptýlen a překryt krycím sklíčkem.^{31,32,36}

Při určování velikosti částic pomocí optické mikroskopie získáváme výsledky v řádu mikrometrů a limitní velikost částic pro přesné měření je alespoň okolo 0,5–1 μm , což je dáno rozlišovací schopností mikroskopu. K popisu velikosti částic slouží mnohé granulometrické parametry, které jsou popsány níže. Do experimentu musí být zahrnuto dostatečné množství měřených částic, zvláště pokud nebyla předem provedena frakcionace. Tím se mikroskopie stává časově náročnější. Analýza je prováděna na dvourozměrném obrazu částice promítnutém na obrazovku.^{2,9,32,36}

Odhad velikosti částic může být proveden například odvozením ze znalosti zvětšení mikroskopu, odhadem velikosti vzhledem k průměru zorného pole mikroskopu, použitím měřítka v okuláru nebo na mechanickém stolku, nebo změřením částice na fotografii a odvozením její velikosti ze zvětšení. Do okuláru také mohou být pro určení velikosti částice umístěny různé mřížky či sítky. Například křížové měřítko, půlkruhové nebo úhlové měřítko, čtvercové mřížky nebo referenční obrazce (kruhy) daných velikostí. Výhodné je použít automatické mikroskopy, které zaměří částici díky změně intenzity světelného paprsku, a poté mohou být částice měřeny či počítány.^{2,31,32} Tzv. dynamická mikroskopie umožňuje zachytit pohybující se částice. Obraz těchto částic je zachycen díky krátkému osvětlení pozorovaných částic. Jedná se o tzv. fluorescenční mikroskopii.^{9,30}

Při použití elektronové mikroskopie získáme velikost v nanometrech a částice by měly mít rozměry přibližně 0,001–5 μm . Z elektronového mikroskopu získáme obraz

částice díky paprsku elektronů (místo světelného paprsku u optické mikroskopie), které dopadají na povrch zkoumaného objektu. Touto metodou dosáhneme rozlišení velmi detailních struktur částice. Jsou používány dvě hlavní metody elektronové mikroskopie. První je tzv. rastrovací elektronová mikroskopie (*SEM – scanning electron microscopy*), která dává trojrozměrný detailní obraz částice. Druhým typem je transmisní elektronová mikroskopie neboli TEM (*transmission electron microscopy*). Příprava vzorku je poněkud komplikovaná, protože spousta materiálů není transparentní pro proud elektronů. Vzorek je umístěn do tenké membrány (uhlíkové, plastické, nebo i z jiného materiálu) s mřížkou (většinou z mědi). Pro SEM je vhodný hliníkový nosič s velmi tenkou vrstvou zlata. Pro TEM je používána pryskyřice, která je nařezána na mikrotomu, dále je použita i mřížka.^{2,31,32}

Další metody stanovení velikosti částic jsou založeny na rychlosti pohybu částic působením gravitace a vychází ze Stokesova zákona (sedimentační a centrifugační metody). Jsou měřeny částice, které jsou rozptýleny v kapalině.^{2,9,30} Další měření spočívají ve využití metod založených na principu rozptylu světla (např. laserová difrakce, foton – korelační spektroskopie, atd.). Díky částicím dojde k difrakci či rozptylu světla a zaznamenání intenzity rozptýleného světla, vyjádřené jako funkce úhlu rozptylu. Z naměřené intenzity světelného paprsku po rozptylu či difrakci je zjištěna velikost částice.^{2,9,30}

Určení velikosti částic (příp. i jejich počítání), které jsou rozptýleny v kapalině, může být provedeno tzv. Coulterovou metodou (*electrozone sensing*). Tato technika využívá změnu elektrického odporu, která se objeví, když částice v roztoku elektrolytu projde mezerou mezi dvěma elektrodami.^{2,9,30}

6.4 Geometrické parametry

Geometrické parametry slouží k popisu tvaru a velikosti částic. Tyto vlastnosti mají vliv na další chování, například sypnost.³⁰ Přestože je tvar částice prostorový, většina používaných metod měření využívá dvojrozměrné zobrazení, tedy obrázek analyzované částice. Analýza trojrozměrného tvaru částice je možná,

ale komplikovaná. Naproti tomu dvojrozměrná analýza selhává v popisu všech vlastností částice. Popis částic se provádí za předpokladu, že jsou částice alespoň přibližně stejnoměrné a jejich orientace je náhodná. Podle takových principů jsou prováděny výše popsané metody a také stanovení fraktální dimenze. Velmi často je také velikost částic vyjadřována jako ekvivalentní rozměr, tedy velikost pravidelného tvaru (například kruhu nebo koule), který poskytne ekvivalentní částici.^{30,37} Tři nejběžnější kategorie geometrických parametrů jsou založeny na měření objemu či plochy částice nebo na vzdálenosti jednotlivých rysů částice. Velmi jednoduše lze také geometrické charakteristiky dělit na ty, které popisují velikost a ty, které souvisí s tvarem zkoumaného útvaru^{16,23}.

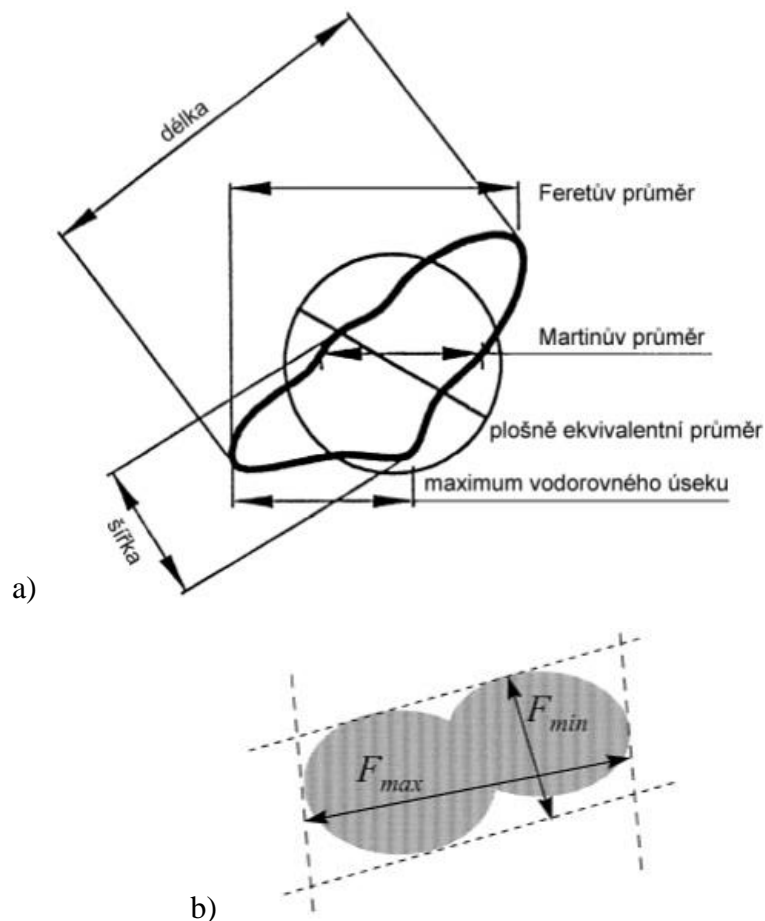
U fraktálních objektů se však s měřítkem mění hodnota obvodu. Je proto důležité si uvědomit, že všechny geometrické parametry závislé na měření obvodu budou vždy měnit výslednou hodnotu dle použitého měřítka.^{15,37}

Obvod (*perimeter*) je geometrická charakteristika, která byla již několikrát zmíněna a je definována jako součet vzdáleností mezi po sobě následujícími pixely na obrysu částice. V tomto textu je značena písmenem P .³⁷

Pojem **plocha** A (*area*) charakterizuje velikost plochy povrchu útvaru a je definována jako celkový počet plošných jednotek (čtverců, pixelů) na povrchu analyzované částice.^{16,37} Dalším parametrem, který se běžně k charakterizaci velikosti částic používá je také její **průměr** (*diameter*)¹⁶.

Průměrem můžeme nazývat i další parametry, které jsou také používány. Prvním je tzv. **Feretův průměr** (obr. č. 11a), který je dán jako vzdálenost mezi dvěma rovnoběžnými tečnami částice. Je také někdy rozlišován ještě tzv. maximální a minimální Feretův průměr (někdy i průměrný), značený jako F_{\max} a F_{\min} , jenž odpovídá šířce a délce částice²² (viz obr. č. 11b). Tečny musí mít konstantní orientaci v prostoru pro všechny měřené částice. **Martinův průměr** je úsečka, která dělí částici na dva stejně velké plošné celky, směr této úsečky musí být pro všechny měřené částice stejný (nejčastěji horizontální). **Plošně ekvivalentní průměr** je průměr kruhu, který má stejnou plochu jako částice. **Maximální vodorovný úsek** je definován jako nejdelší vzdálenost dvou protějších bodů obrysu částice. Orientace zkoumaných

částic je náhodná a uvedené parametry jsou na orientaci částic nezávislé. Proto je také potřeba analyzovat dostatečné množství částic, aby byly výsledky statisticky využitelné.^{2,6,9,31,32,36}



Obrázek č. 11: a) Používané varianty průměrů³⁶, b) Feretův průměr maximální a minimální²²

Ekvivalentní průměr kruhu, který je značen zkratkou ECD (*equivalent circle diameter*), je dán jako průměr kruhu, který má ekvivalentní plochu jako analyzovaná částice. Výpočet ECD:^{6,16,22,23}

$$ECD = 2\sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (3)$$

kde A je plocha částice.

Kruhovitost (*circularity*) definuje ideálně kruhovitě objekty, které mají hodnotu kruhovitosti rovnu 1 nezávisle na jejich velikosti, hodnotu menší než 1 mají ostatní hodnocené útvary²³. Kruhovitost lze vypočítat jako:¹⁵

$$Ci = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2} \quad (4)$$

kde A je plocha, P je obvod a Ci kruhovitost. Jiný autor tento parametr nazývá *form factor* nebo dokonce i *shape factor*.^{22,23,30,37}

Shape factor, neboli **tvarový faktor**, popisuje tvar objektu.¹⁶ Je vypočten jako:¹⁵

$$SF = \frac{P^2}{A} \quad (5)$$

kde P je obvod, A je plocha a SF je shape factor.

Faktor zvaný **sfericita SPH** (*sphericity*) je definován jako podíl plochy koule o stejném objemu jako má měřená částice, a povrchu této částice. Udává míru toho, jak je objekt sférický (kulatý). Pro ideální kouli nabývá hodnoty 1, pro ostatní částice je hodnota menší než 1. Například pro krychli je rovna 0,81 a pro tetraedr 0,67. Vzorec pro výpočet:^{9,38,39}

$$\psi = \frac{\pi^{\frac{1}{3}} \cdot (6 \cdot V_p)^{\frac{2}{3}}}{A_p} \quad (6)$$

kde ψ je sfericita, V_p je objem částice a A_p je plocha částice. Další vyjádření sfericity je odlišné od předchozího, je definována jako poměr obvodu kruhu o stejné ploše jako má částice a obvodu této částice.⁶

Kulatost (*roundness*) objektu je možno vypočítat jako:^{22,30,37}

$$R = \frac{4 \cdot A}{\pi \cdot F_{\max}^2} = \frac{ECD}{F_{\max}} \quad (7)$$

kde R je kulatost, A je plocha, F_{\max} je maximální Feretův průměr, ECD byl popsán výše. Jiný autor kulatost nazývá také jako *circularity*.³⁰

Vypoukllost (*convexity*) útvaru zjistíme ze vzorce:³⁷

$$Con = \frac{\pi \cdot F_{\text{mean}}}{P} \quad (8)$$

kde Con představuje parametr Convexity, F_{mean} je průměrný Feretův průměr a P je obvod.

Dalšími charakteristikami, které dávají informace o tvaru částic, jsou maximální vertikální a horizontální vzdálenosti mezi dvěma body obrysu částice, značené jako $Max X$ a $Max Y$.^{16,23}

Parametry zvané projekce horizontální a vertikální ($Proj X$, $Proj Y$) jsou dány jako maximální vzdálenosti všech bodů obrysu částice promítnuté do osy x nebo y .²³

Poměr stran AR (*aspect ratio*) je podílem minimálního lineárního a maximálního lineárního rozměru a souvisí s tvarem útvaru¹⁶. Výpočet tohoto parametru je podíl minimálního a maximálního Feretova průměru:^{6,22,30,37}

$$AR = \frac{F_{min}}{F_{max}} \quad (9)$$

V jiné literatuře je též definován jako podíl maximální horizontální a vertikální vzdálenosti, kdy je pro kulaté či čtvercové částice roven 1, pro částice prodloužené ve směru osy x (horizontální) je větší než 1, naopak menší než 1 je pro částice prodloužené ve směru osy y (vertikální).²³

Experimentální část

6.5 Použité suroviny

Natrii chloridum (Dr. Kulich Pharma, s.r.o.; Hradec Králové)

6.6 Použité přístroje

Analytický síťovací stroj RETSCH AS 200 basic (Retsch, Německo)

Optický mikroskop Olympus BX 51 s digitální kamerou (Olympus, Německo)

Software optického mikroskopu – analySIS auto (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Olympus, Německo)

Granulate tester GTB (Erweka, Německo)

váhy ACCULAB ATILON ATL – 4202-I. (Sartorius, Německo, d = 0,01 g)

váhy Sartorius AY 612 (Sartorius, Německo, d = 0,01 g)

Scottův volumetr (Copley, Velká Británie)

váhy BOECO BBI – 32 (Boeco, Německo, d = 0,1 mg)

Analyzátor vlhkosti Precisa XM 60 (Precisa Instruments AG, Švýcarsko)

6.7 Použité metody

6.7.1 Frakcionace částic

Při provádění této metody jsem postupovala podle lékopisu.³⁴ Použila jsem analytická zkušební síta se čtvercovými otvory o velikosti 80, 125, 200, 300, 400, 500 a 630 μm . Tato síta jsem nejprve zvažila s přesností na desetinu gramu a poté vložila do analytického síťovacího stroje podle stoupající velikosti otvorů. Na vrchní síto jsem nasypala prášek chloridu sodného o hmotnosti 50,0 g a síta jsem zakryla ochranným nerezovým víkem. Na síťovacím stroji jsem nastavila amplitudu 30 Hz a nechala prášek prosévat po dobu 20 minut. Po uplynutí této doby jsem soubor sít opatrně rozebrala, aby nedošlo ke ztrátám prášku, a každé síto jsem jednotlivě znovu zvažila, abych zjistila podíl prášku mezi sousedními síty. Pak jsem sadu sít zase sestavila a opakovala proces prosévání, dokud se hmotnost prášku na sítu lišila o více než 5 % oproti předchozímu vážení. Celková doba prosévání byla vždy cca 35 minut. Získala

jsem šest velikostních frakcí chloridu sodného: 80–125 μm , 125–200 μm , 200–300 μm , 300–400 μm , 400–500 μm a 500–630 μm , které jsem označila střední velikostí částic x (μm) jako geometrickým průměrem použitého rozmezí sít. Frakce jsem použila k dalším zkouškám.

6.7.2 Ztráta sušením

Pro zjištění procenta vlhkosti v chloridu sodném jsem použila Analyzátor vlhkosti Precisa.

Na hliníkovou misku jsem v analyzátoru navážila vždy jeden gram od každé velikostní frakce s přesností na setinu gramu. Po navážení jsem prášek rovnoměrně rozprostřela po celé ploše misky a spustila analyzátor. Teplota sušení byla nastavena na 105 °C a měření trvalo vždy cca 2 minuty. Analyzátor zaznamenal hmotnostní úbytek (%) při procesu sušení.

6.7.3 Sypná hustota

Pro stanovení sypné hustoty jsem používala volumetr s 1 mm sítkem a válcovou nádobkou o přesném objemu 25,00 ml. Řídila jsem se postupem v Českém lékopisu⁴⁰, konkrétně Metodou č. 2. Volumetr jsem průběžně a po změně frakce pečlivě čistila od ulpívajícího prachu stlačeným vzduchem.

Na sítko volumetru jsem postupně lžičkou nanášela vzorek prášku tak, aby se na sítku vytvořila souvislá vrstva. Prášek samovolně propadával do vytárované nerezové nádoby. Přebytek prášku jsem opatrně zarovnávala kartou přesně s hranou nádoby tak, abych se vyhnula stlačení vzorku. Následně jsem naplněnou nádobku zvažila a získala tak hmotnost prášku.

Pro každou frakci jsem provedla deset měření. Ze zjištěných hodnot jsem spočítala sypnou hustotu d_b (g/ml) chloridu sodného jako podíl jeho hmotnosti a objemu.

6.7.4 Rychlost sypání

Pro stanovení rychlosti sypání šesti frakcí chloridu sodného jsem použila Flowmetr Erweka. V souladu s lékopisem⁴¹ jsem měřila čas, za který proteče 50,0 g prášku.

Použila jsem nerezovou kónickou nálevku o objemu 200 ml a pět kruhových otvorů násypky s průměrem $D = 6, 8, 10, 11,3$ a 15 mm.

Do kádinky jsem navážila předepsané množství prášku dané frakce. Obsah kádinky jsem pomocí lžičky postupně navrstvila do násypky s uzavřeným otvorem. Po otevření otvoru násypky jsem měřila čas, za který byla násypka vyprázdněna. Měření jsem opakovala celkem desetkrát. Pro zpřesnění měření času jsem použila stopky.

Naměřené časy v sekundách jsem zaznamenávala a vypočítala jsem rychlost sypání Q (g/s), jako podíl hmotnosti prášku a času sypání. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 2–6.

6.7.5 Určení parametrů rovnice sypání

Pro charakterizaci vlivu průměru otvoru násypky D (cm) na rychlost sypání Q (g/s) prášku chloridu sodného jsem využila rovnici Jones & Pilpel^{3,42},

$$D = A \cdot \left(\frac{4Q}{\pi \cdot d_b \cdot \sqrt{g}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (10)$$

kde A , n jsou parametry rovnice, d_b je sypná hustota v g/ml, g je gravitační zrychlení v tomto případě 981 cm/s^2 , symboly D a Q jsou vysvětleny výše. Pro vyjádření parametrů rovnice jsem rovnici upravila do tvaru:

$$\left(\frac{D}{A} \right)^n = \frac{Q}{24,59 \cdot d_b} \quad (11)$$

kde vztah $Q/24,59 \cdot d_b$ je komplexní proměnná, další symboly jsou popsány výše.

Ze závislosti průměru otvoru násypky D (cm) na komplexní proměnné (viz výše) pro jednotlivé velikostní frakce jsem určila parametry rovnice. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 9.

6.7.6 Optická mikroskopie

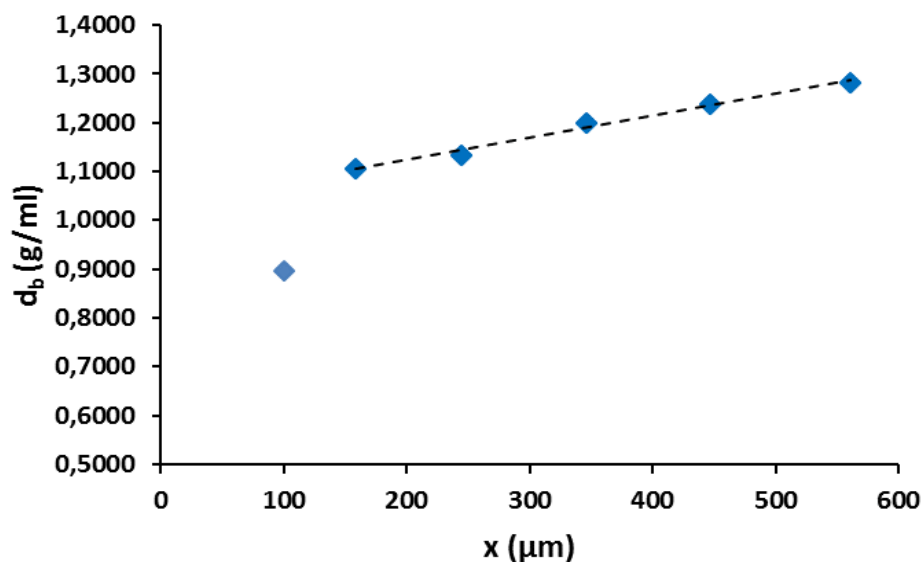
Při mikroskopické analýze částic jsem používala optický mikroskop Olympus s kamerou a postupovala jsem v souladu s lékopisem.³⁶

Z každé velikostní frakce chloridu sodného jsem odebrala malé množství vzorku, které jsem nanesla na podložní sklíčko tak, aby částice netvořily shluky. Takto připravený vzorek jsem vložila do mikroskopu a systematicky meandrovitě jsem preparát prohlížela při zvětšení 10x. Základním kritériem zařazení částice do třídy byl maximální vnitřní vertikální rozměr částice (Max Y). Zaznamenávala jsem jednotlivé částice tak, že jsem vždy pořídila snímek částice při rozlišení 4140 x 3096 px, 1360 x 1024 px a 680 x 510 px. Rozlišení kamery bylo vždy 1360 x 1024 px. Pomocí softwaru jsem zaznamenala geometrické parametry částice pro jednotlivá rozlišení do tabulky. V každé frakci jsem hodnotila přibližně 30-50 částic v uvedených třech rozlišeních. Průměrné hodnoty granulometrických parametrů jsou uvedeny v tabulkách č. 10–12.

7 Výsledky

Tabulka č. 1: Vliv středního rozměru částic na sypnou hustotu chloridu sodného

x (μm)	100	158	245	346	447	561
1.	0,9059	1,1119	1,1461	1,2170	1,2363	1,2860
2.	0,8940	1,1267	1,1412	1,2186	1,2427	1,2672
3.	0,8892	1,1223	1,1498	1,1991	1,2183	1,2747
4.	0,8962	1,1266	1,1469	1,2143	1,2401	1,2904
5.	0,8833	1,1286	1,1334	1,1894	1,2551	1,2744
6.	0,9103	1,0898	1,1481	1,1766	1,2343	1,3022
7.	0,8983	1,0862	1,1192	1,1895	1,2310	1,2937
8.	0,8952	1,0987	1,1062	1,1994	1,2423	1,2816
9.	0,8850	1,0804	1,1135	1,1968	1,2360	1,2767
10.	0,8993	1,0818	1,1393	1,1983	1,2309	1,2789
průměr	0,8957	1,1053	1,1344	1,1999	1,2367	1,2826
SD	0,0085	0,0200	0,0158	0,0134	0,0096	0,0105



Obrázek č. 12: Vliv středního rozměru částic x (μm) na sypnou hustotu d_b (g/ml) chloridu sodného

Tabulka č. 2: Rychlost sypání velikostní frakce chloridu sodného ($x = 561 \mu\text{m}$)

	6 mm	8 mm	10 mm	11,3 mm	15 mm
1.	4,29	10,71	22,22	32,05	74,63
2.	4,34	10,68	21,28	33,78	67,57
3.	4,40	10,89	20,92	31,85	69,44
4.	4,42	10,89	20,08	33,11	60,24
5.	4,39	10,48	20,92	30,86	55,56
6.	4,39	10,99	22,94	35,21	66,67
7.	4,43	10,89	20,49	30,67	69,44
8.	4,40	10,96	21,01	29,24	68,49
9.	4,43	11,06	21,46	30,67	68,49
10.	4,40	10,71	22,83	30,49	65,79
průměr	4,39	10,83	21,41	31,79	66,63
SD	0,04	0,18	0,96	1,80	5,29

Tabulka č. 3: Rychlost sypání velikostní frakce chloridu sodného ($x = 447 \mu\text{m}$)

	6 mm	8 mm	10 mm	11,3 mm	15 mm
1.	4,44	11,11	21,93	27,03	65,79
2.	4,44	10,75	18,73	25,91	63,29
3.	4,48	11,11	20,58	25,64	52,08
4.	4,47	10,99	19,31	26,46	56,18
5.	4,52	11,16	22,52	27,93	64,10
6.	4,56	10,94	20,00	31,85	65,79
7.	4,52	10,96	19,69	30,67	68,49
8.	4,46	10,73	21,46	26,74	62,50
9.	4,57	10,96	21,19	26,74	61,73
10.	4,53	10,99	19,84	32,26	58,82
průměr	4,50	10,97	20,52	28,12	61,88
SD	0,05	0,14	1,22	2,50	4,94

Tabulka č. 4: Rychlost sypání velikostní frakce chloridu sodného ($x = 346 \mu\text{m}$)

	6 mm	8 mm	10 mm	11,3 mm	15 mm
1.	4,73	11,79	21,19	29,41	62,50
2.	4,83	12,35	21,55	30,67	47,62
3.	4,75	11,79	22,94	32,26	58,82
4.	4,73	12,32	20,83	30,12	58,14
5.	4,78	11,85	20,16	31,45	60,24
6.	4,82	11,63	22,22	30,12	65,79
7.	4,76	11,93	20,66	31,25	59,52
8.	4,83	11,55	21,10	30,30	63,29
9.	4,78	11,66	21,10	32,68	66,67
10.	4,83	11,76	22,12	28,74	54,95
průměr	4,78	11,86	21,39	30,70	59,75
SD	0,04	0,27	0,83	1,23	5,56

Tabulka č. 5: Rychlost sypání velikostní frakce chloridu sodného ($x = 245 \mu\text{m}$)

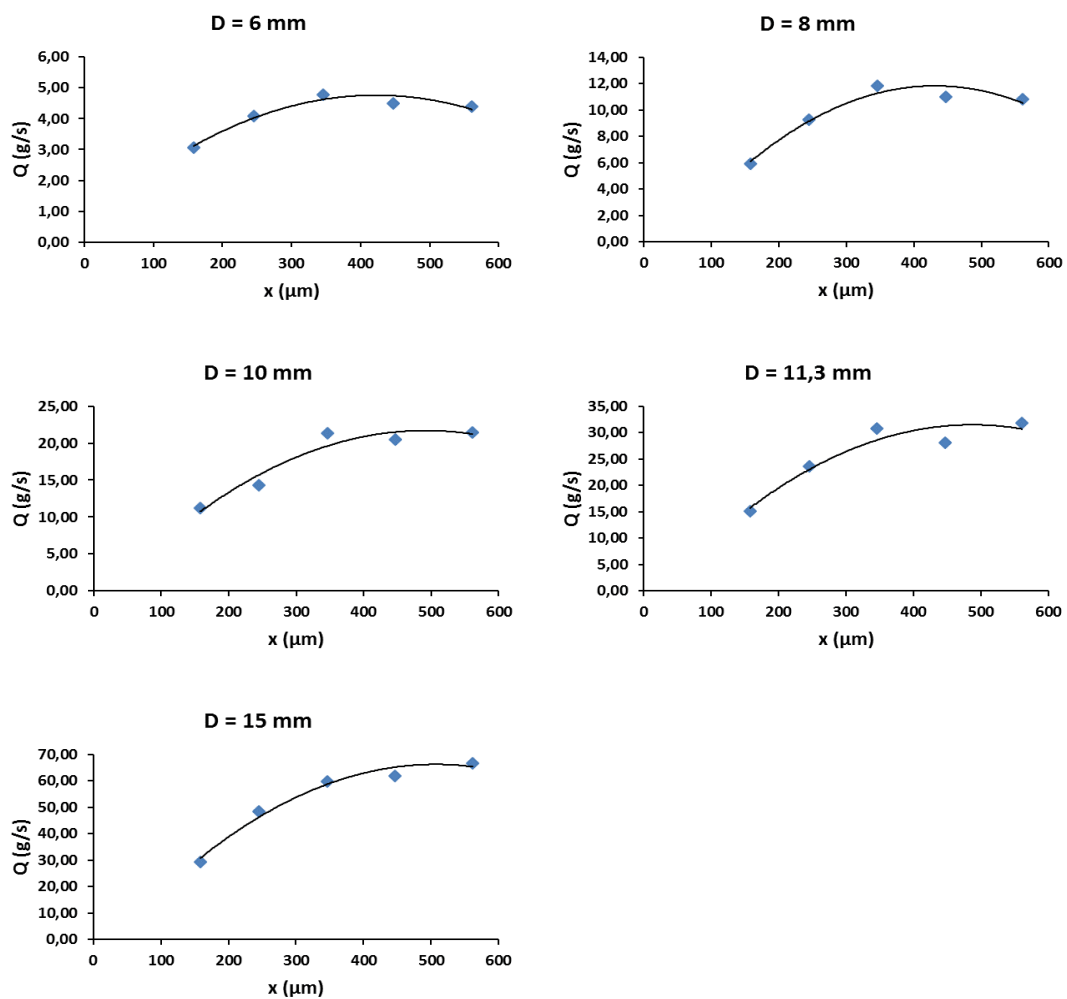
	6 mm	8 mm	10 mm	11,3 mm	15 mm
1.	4,05	9,14	13,93	25,25	50,51
2.	4,03	9,31	14,20	25,00	44,25
3.	4,07	9,09	13,62	23,70	45,05
4.	4,11	9,17	13,55	23,36	51,55
5.	4,02	9,31	14,45	22,32	47,62
6.	4,10	9,12	14,04	23,04	46,73
7.	4,11	9,28	14,33	24,15	50,00
8.	4,13	9,52	14,84	24,04	47,17
9.	4,07	9,63	15,15	22,83	53,76
10.	4,10	9,36	14,75	22,42	47,62
průměr	4,08	9,29	14,29	23,61	48,42
SD	0,04	0,18	0,52	1,01	2,98

Tabulka č. 6: Rychlost sypání velikostní frakce chloridu sodného ($x = 158 \mu\text{m}$)

	6 mm	8 mm	10 mm	11,3 mm	15 mm
1.	3,07	6,00	10,14	15,48	29,41
2.	3,05	5,89	11,57	14,84	31,06
3.	3,07	5,90	10,85	15,82	28,25
4.	2,98	5,75	11,44	14,84	28,09
5.	3,06	6,12	11,04	14,29	30,86
6.	3,03	5,69	11,66	14,84	28,41
7.	3,00	5,81	10,57	15,48	29,76
8.	3,09	6,13	12,29	15,20	29,76
9.	3,06	5,96	11,14	15,15	28,09
10.	3,05	5,83	11,26	14,25	28,57
průměr	3,05	5,91	11,19	15,02	29,23
SD	0,03	0,15	0,60	0,51	1,12

Tabulka č. 7: Vliv středního rozměru částic x (μm) velikostních frakcí chloridu sodného na rychlost sypání Q (g/s) otvory násypky

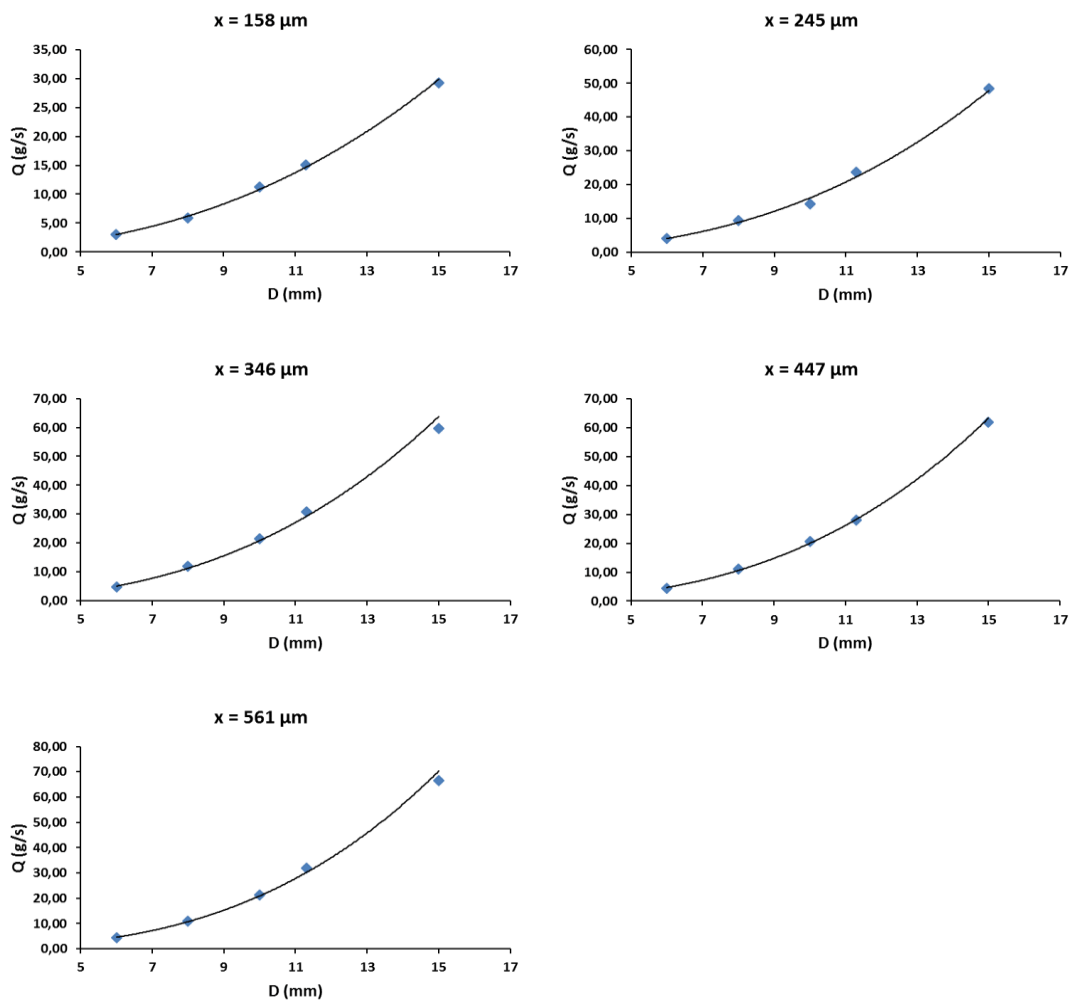
D(mm)/x(μm)	158	245	346	447	561
6	3,05	4,08	4,78	4,50	4,39
8	5,91	9,29	11,86	10,97	10,83
10	11,19	14,29	21,39	20,52	21,41
11,3	15,02	23,61	30,70	28,12	31,79
15	29,23	48,42	59,75	61,88	66,63



Obrázek č. 13: Vliv středního rozměru částic x (μm) velikostních frakcí chloridu sodného na rychlost sypaní Q (g/s) otvory násypky

Tabulka č. 8: Vliv průměru otvoru násypky D (mm) na rychlost sypaní Q (g/s) velikostních frakcí chloridu sodného

$x(\mu\text{m})/D(\text{mm})$	6	8	10	11,3	15
158	3,05	5,91	11,19	15,02	29,23
245	4,08	9,29	14,29	23,61	48,42
346	4,78	11,86	21,39	30,70	59,75
447	4,50	10,97	20,52	28,12	61,88
561	4,39	10,83	21,41	31,79	66,63



Obrázek č. 14: Vliv průměru otvoru násypky D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí chloridu sodného

Tabulka č. 9: Parametry rovnice sypání Jones & Pilpel

x (μm)	A	n	R
158	1,4448	2,5044	0,9992
245	1,2257	2,7027	0,9971
346	1,1337	2,7693	0,9981
447	1,1592	2,8490	0,9995
561	1,1472	2,9949	0,9991

Tabulka č. 10: Geometrické charakteristiky částic chloridu sodného při rozlišení 4140 x 3096 px

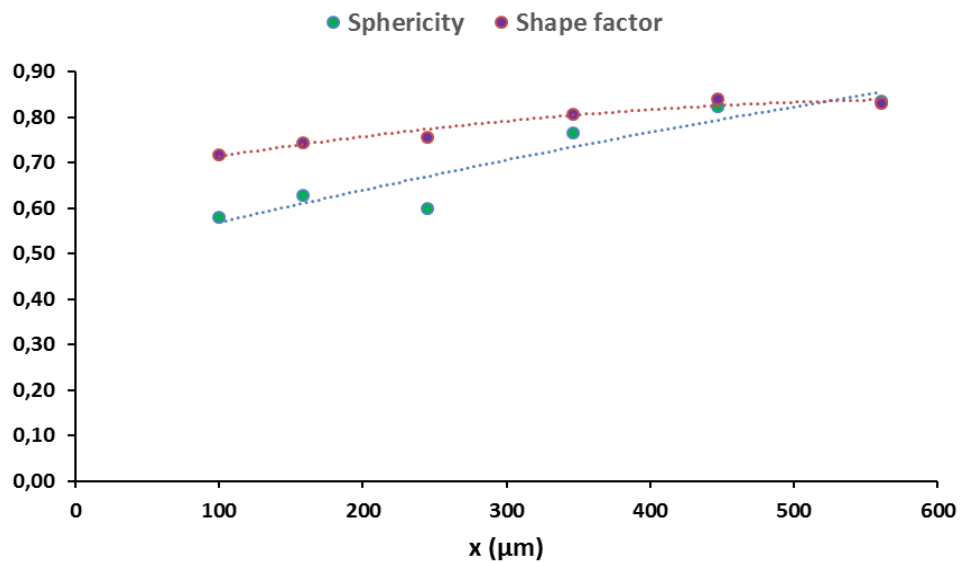
velikostní třída (μm)	x(μm)	Aspect ratio	ECD (μm)	Sphericity	Shape factor	Perimeter (μm)	Area (μm ²)	Feret Max (μm)	Feret Min (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)
80 - 125	100	1,40	108,1	0,58	0,72	403,9	9288,7	135,1	98,3	113,6	109,6
125 - 200	158	1,35	183,7	0,63	0,74	676,9	26479,0	227,8	168,1	199,6	180,4
200 - 300	245	1,39	275,6	0,60	0,76	1008,4	59436,0	347,5	249,3	299,8	271,6
300 - 400	346	1,22	370,5	0,76	0,81	1313,8	106935,3	433,0	347,5	397,1	367,9
400 - 500	447	1,17	486,7	0,82	0,84	1683,8	184054,7	553,2	462,0	510,4	480,8
500 - 630	561	1,17	611,8	0,84	0,83	2126,7	290733,0	690,5	581,1	634,9	601,6

Tabulka č. 11: Geometrické charakteristiky částic chloridu sodného při rozlišení 1360 x 1024 px

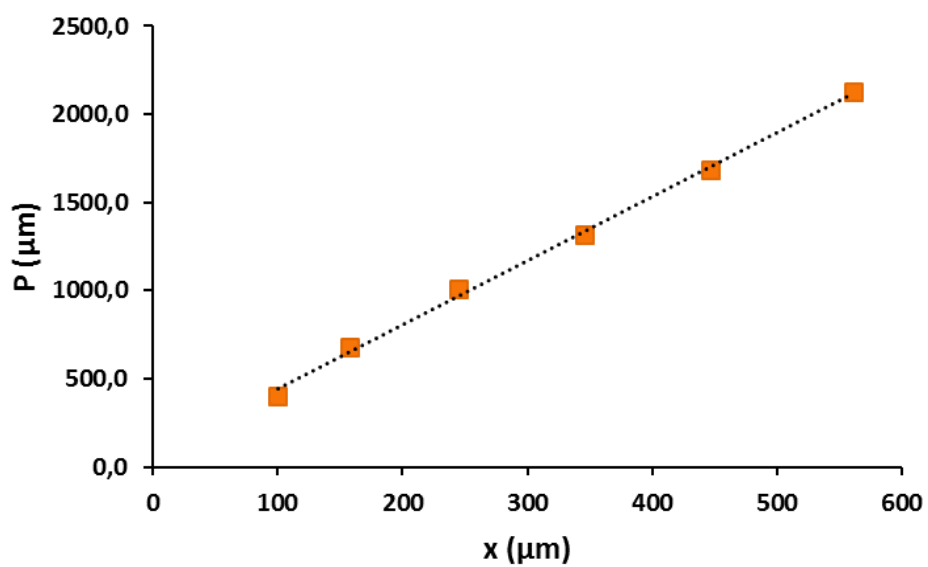
velikostní třída (μm)	x(μm)	Aspect ratio	ECD (μm)	Sphericity	Shape factor	Perimeter (μm)	Area (μm ²)	Feret Max (μm)	Feret Min (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)
80 - 125	100	1,39	104,7	0,56	0,71	391,9	8830,7	132,1	95,3	109,9	106,3
125 - 200	158	1,32	181,9	0,62	0,75	664,5	26308,2	225,7	167,1	197,7	178,6
200 - 300	245	1,39	273,1	0,58	0,75	995,0	59252,6	346,1	246,5	297,9	268,4
300 - 400	346	1,21	367,1	0,75	0,81	1288,4	106511,9	429,0	343,4	395,0	363,3
400 - 500	447	1,16	481,9	0,82	0,84	1657,0	183048,1	545,4	459,3	505,3	474,3
500 - 630	561	1,15	608,2	0,82	0,84	2081,2	291547,4	687,1	576,7	632,9	594,1

Tabulka č. 12: Geometrické charakteristiky částic chloridu sodného při rozlišení 680 x 510 px

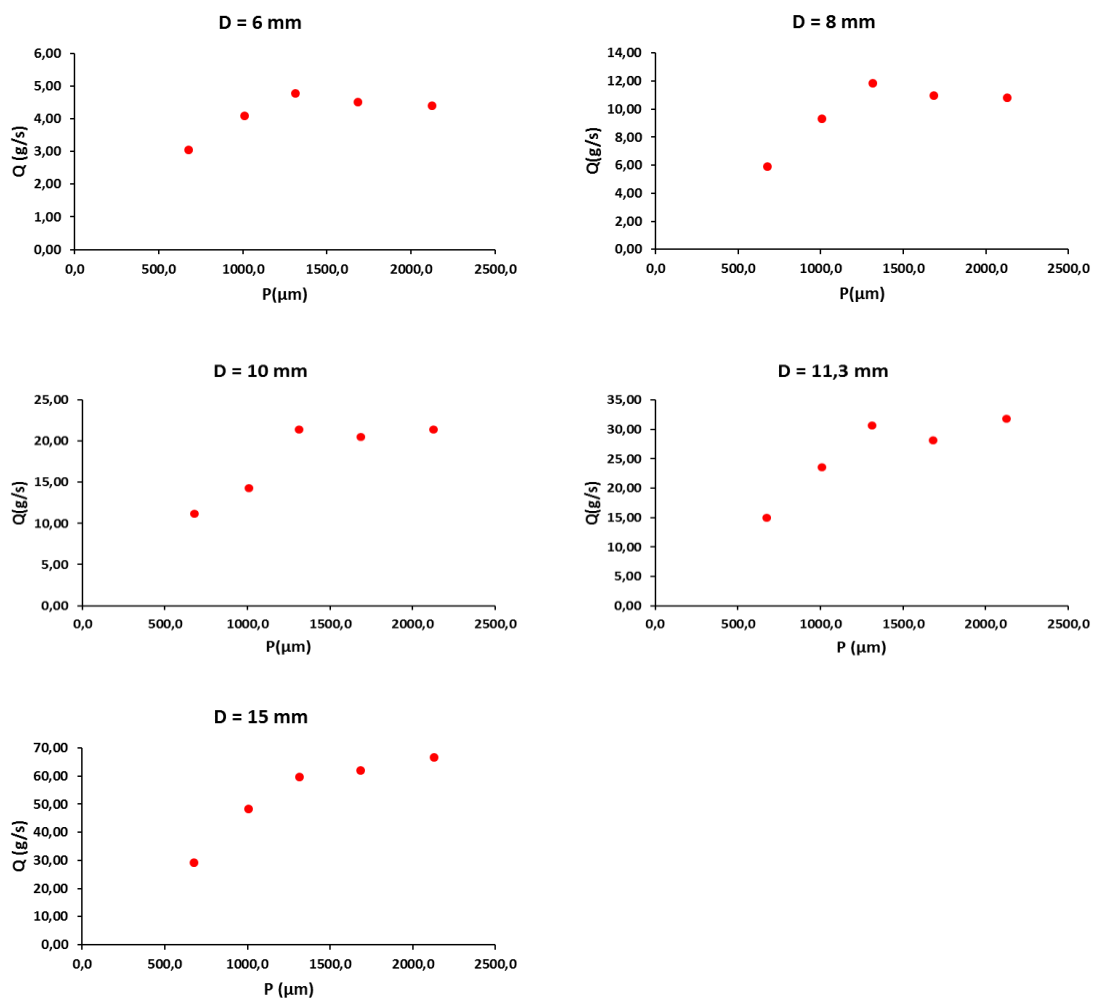
velikostní třída (μm)	x(μm)	Aspect ratio	ECD (μm)	Sphericity	Shape factor	Perimeter (μm)	Area (μm ²)	Feret Max (μm)	Feret Min (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)
80 - 125	100	1,38	105,6	0,57	0,73	390,2	8972,6	133,2	96,6	111,0	107,5
125 - 200	158	1,33	183,3	0,61	0,75	665,4	26748,0	228,5	167,8	200,1	179,1
200 - 300	245	1,38	272,9	0,59	0,76	987,2	59153,0	345,9	246,8	298,2	268,4
300 - 400	346	1,21	366,1	0,75	0,82	1277,7	105872,3	429,2	342,7	395,6	362,7
400 - 500	447	1,16	481,7	0,82	0,85	1639,7	182892,9	545,7	459,2	505,1	474,2
500 - 630	561	1,15	608,2	0,82	0,86	2067,9	291582,8	687,6	577,2	633,0	594,0



Obrázek č. 15: Závislost geometrických parametrů na velikosti částic x (μm) (rozlišení 4140 x 3690 px)



Obrázek č. 16: Závislost obvodu částic P (μm) na velikosti částic x (μm) (rozlišení 4140 x 3690 px)



Obrázek č. 17: Vliv obvodu částic P (μm) na rychlost sypání Q (g/s) pro jednotlivé velikosti otvoru násypky D (mm)

8 Diskuse

Pro farmaceutickou technologii jsou sypné vlastnosti prášků velmi významné. Mají vliv na samotný průběh výrobních procesů a zásadně ovlivňují bezpečnost a kvalitu vyráběných léčivých přípravků. Sypné vlastnosti pevných látek závisejí, mimo jiné, na vzhledu a charakteru částic, zejména na velikosti, tvaru a povrchu částic.¹

V této diplomové práci jsem se zabývala hodnocením sypného chování chloridu sodného. Frakcionací částic na sítích jsem získala šest velikostních frakcí chloridu sodného. Použila jsem síta o velikostech 80, 125, 200, 300, 400, 500 a 630 μm . Získané frakce jsem označila středním rozměrem x (μm), který jsem určila jako geometrický průměr rozmezí použitých sít dané frakce. Obsah vlhkosti v jednotlivých velikostních frakcích chloridu sodného jsem zjistila zkouškou Ztráta sušením a byl vždy nižší než 0,5%. Všechny frakce vyhovovaly limitu v lékopisu. Všechna měření sypnosti byla realizována za laboratorních podmínek při teplotě místnosti v rozmezí 23 ± 1 °C a relativní vlhkosti vzduchu v rozmezí 28 ± 2 %. Rychlost sypání frakcí chloridu sodného otvorem modelové nerezové násypky byla hodnocena ve vztahu k velikosti částic a průměru zvoleného otvoru násypky.

Pro studium vztahu mezi sypným chováním a fraktalitou částic jsem využila geometrické charakteristiky získané optickou mikroskopií částic.

8.1 Hodnocení sypného chování

Pro měření **sypné hustoty** jsem použila Scottův volumetr, který byl opatřen nerezovým sítkem o velikosti otvorů 1 mm. V tabulce č. 1 jsou uvedeny hodnoty sypné hustoty d_b (g/ml) určené z hmotnosti prášku a jeho objemu. Jak je z výsledků patrné, sypná hustota je ovlivněna středním rozměrem částic. Závislost ilustruje obrázek č. 12. Po počátečním skokovém nárůstu se sypná hustota zvyšuje od velikostní frakce $x = 158$ μm přímo úměrně s rostoucím středním rozměrem; na obr. č. 12 je vyznačena čárkovaně. Závislost v oblasti 158–561 μm lze popsat rovnicí lineární regrese s koeficientem determinace $R^2 = 0,9897$:

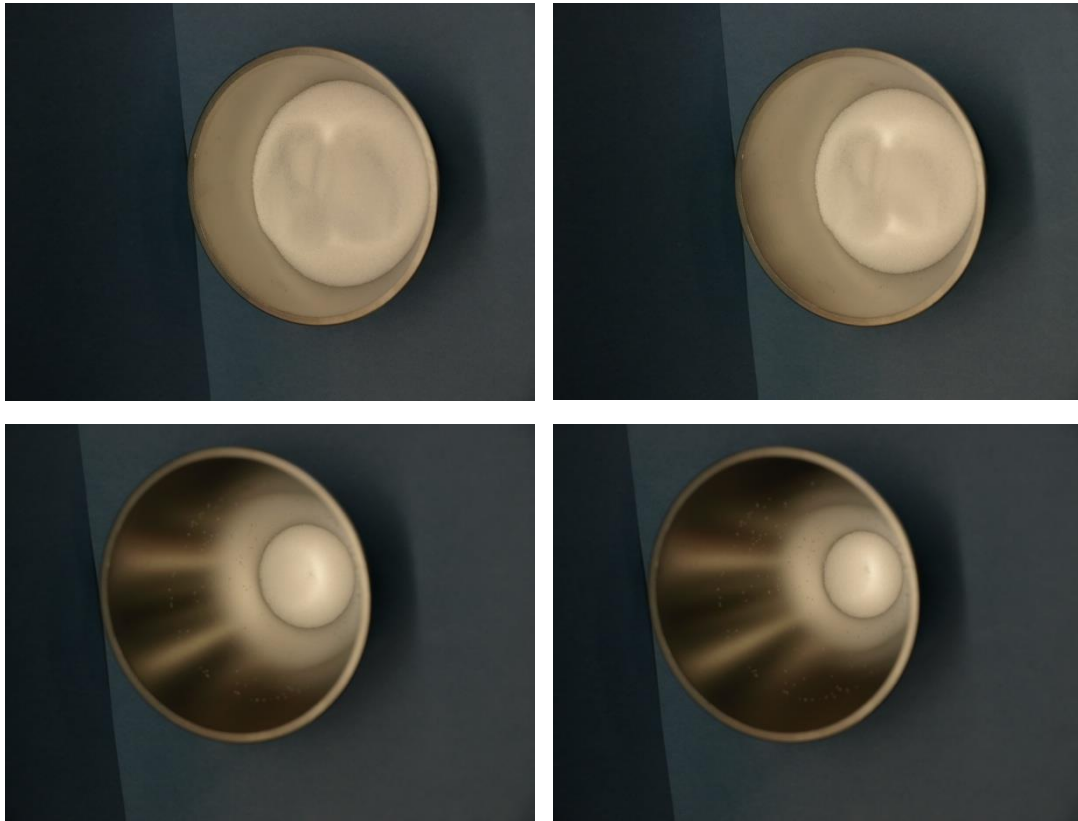
$$d_b = 0,0005 \cdot x + 1,0326 \quad (12)$$

kde d_b je sypná hustota (g/ml) a x je střední rozměr částic (μm).

Frakce se středním rozměrem částic $x = 100 \mu\text{m}$ z této úměry vybočuje. Jak bude komentováno níže, tato frakce se svými sypnými vlastnostmi od ostatních značně lišila.

Za jednu z nejlepších metod hodnocení sypnosti práškových materiálů je považováno hodnocení rychlosti sypání otvorem násypky.^{3,43,44} Pro měření **hmotnostní rychlosti sypání** Q (g/s) jsem používala Flowmetr Erweka, jak bylo popsáno v experimentální části. Měřila jsem čas, za který se prosypalo 50,0 g z každé frakce chloridu sodného nerezovou kónickou násypkou. V násypce jsem postupně měnila velikost otvoru. Jak se v průběhu experimentu ukázalo, Flowmetr není schopen přesně zaznamenat velmi krátký čas při vysoké rychlosti, což bylo patrné především při otvoru o průměru $D = 15 \text{ mm}$. Proto jsem měřila čas pomocí stopek. To sice vneslo do výsledků vyšší variabilitu, ale bylo možné lépe zaznamenat i rozdíly v časech sypání pro otvory s větším průměrem. Výsledky měření rychlosti sypání jsou uvedeny v tabulkách č. 2–6.

Chlorid sodný je považován za volně sypnou látku³ s typickým rovnoměrným tokem (*mass flow*). To bylo v průběhu experimentu pozorováno a potvrzeno (viz obr. č. 18) pro všechny velikostní frakce s výjimkou frakce 80–125 μm , jak bude komentováno níže. Se zmenšováním velikosti částic byl ale patrný vliv tvorby krystalických můstků mezi částicemi, což jim bránilo ve volném sypání. Především při zahájení sypání tak bylo občas nutné lehkým poklepem na násypku tyto síly překonat a volné sypání vyvolat. Při měření rychlosti sypání frakce 80–125 μm ($x = 100 \mu\text{m}$) nebylo možné získat výsledky pro jiný než 15 mm otvor a tato frakce byla proto z experimentu vyřazena.



Obrázek č. 18: Rovnoměrný tok (*mass flow*) chloridu sodného

Vliv středního rozměru částic x (μm) na rychlost sypání Q (g/s) násypkou se zvoleným průměrem otvoru D (mm) pro jednotlivé velikostní frakce v rozmezí 158–561 μm shrnuje tabulka č. 7 a je ilustrován na obr. č. 13.

Jak je zřejmé, závislost není lineární; rychlost sypání nejdříve se zvětšováním částic roste a následně se s dalším zvětšováním velikostí částic snižuje. Pro sledované rozmezí velikostí částic byla ve všech případech zaznamenána přechodová oblast okolo rozměru $x = 346 \mu\text{m}$.

Závislost lze popsat polynomem druhého stupně v obecném tvaru:

$$Q = ax^2 + bx + c \quad (13)$$

kde a , b , c jsou parametry rovnice, symboly Q a x byly vysvětleny výše.

Toto chování je v souladu s literárními poznatky, které uvádějí, že rychlost sypání s velikostí částic roste do určitého rozměru částic a poté opět klesá.¹⁰ Podobné chování bylo již dříve zaznamenáno pro sypání velikostních frakcí chloridu sodného otvorem

válcové násypky^{3,45} i pro další materiály, např. sorbitol^{3,46} ve stejné oblasti velikosti částic.

Vliv průměru otvoru D (mm) v rozmezí 6–15 mm na rychlost sypání Q (g/s) jednotlivých velikostních frakcí chloridu sodného je zaznamenán v tabulce č. 8. S rostoucí velikostí otvoru se rychlost sypání zvyšuje (viz obr. č 14). Závislost Q na D je popsána obecnou mocninnou rovnicí:

$$Q = k \cdot D^m \quad (14)$$

kde k , m označují parametry rovnice a symboly Q a D jsou výše vysvětleny.

Obvyklé matematické modely, které tuto závislost zkoumají, mají omezenou platnost pro částice v oblasti nad 500 μm .^{47,48} V současné době se však ve farmacii používá řada materiálů, jejichž částice jsou mnohem menší, a které jsou přesto dobře sypné, např. sprejově sušené materiály, a tyto matematické modely (Beverloo, Jones & Pilpel) byly úspěšně použity i pro volně sypné látky s velikostí částic pod uváděným limitem.⁴⁹ Proto je stále aktuální zabývat se matematickým popisem závislosti rychlosti sypání na průměru otvoru násypky.

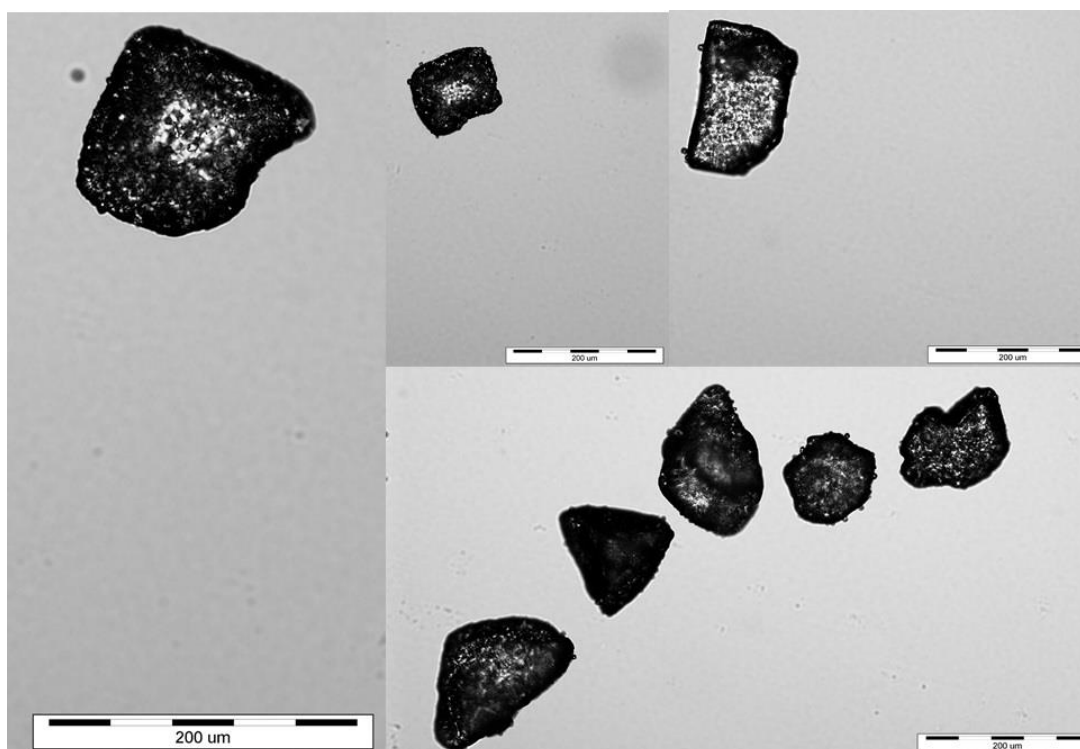
Pro matematický popis vlivu průměru násypky D (cm) na rychlost sypání Q (g/s) jsem využila rovnici Jones & Pilpel (10). Jak je uvedeno v experimentální části, pro zjištění parametrů rovnice A a n (převrácená hodnota exponentu) jsem sestrojila pro jednotlivé velikostní frakce grafy závislosti průměru otvoru násypky D (cm) na komplexní proměnné $Q/24,59 \cdot d_b$, kde d_b je sypná hustota (g/ml). Použila jsem hustotu měřenou ve volumetru (tab. č. 1) Zjištěné aktuální parametry rovnice a koeficienty korelace R jsou uvedeny v tabulce č. 9. Mezi exponentem mocninné rovnice n a středním rozměrem částic x (μm) částic byla zjištěna přímá úměra popsaná rovnicí: $n = 0,0011x + 2,3733$ s koeficientem determinace $R^2 = 0,9558$.

8.2 Studium fraktálních aspektů sypání

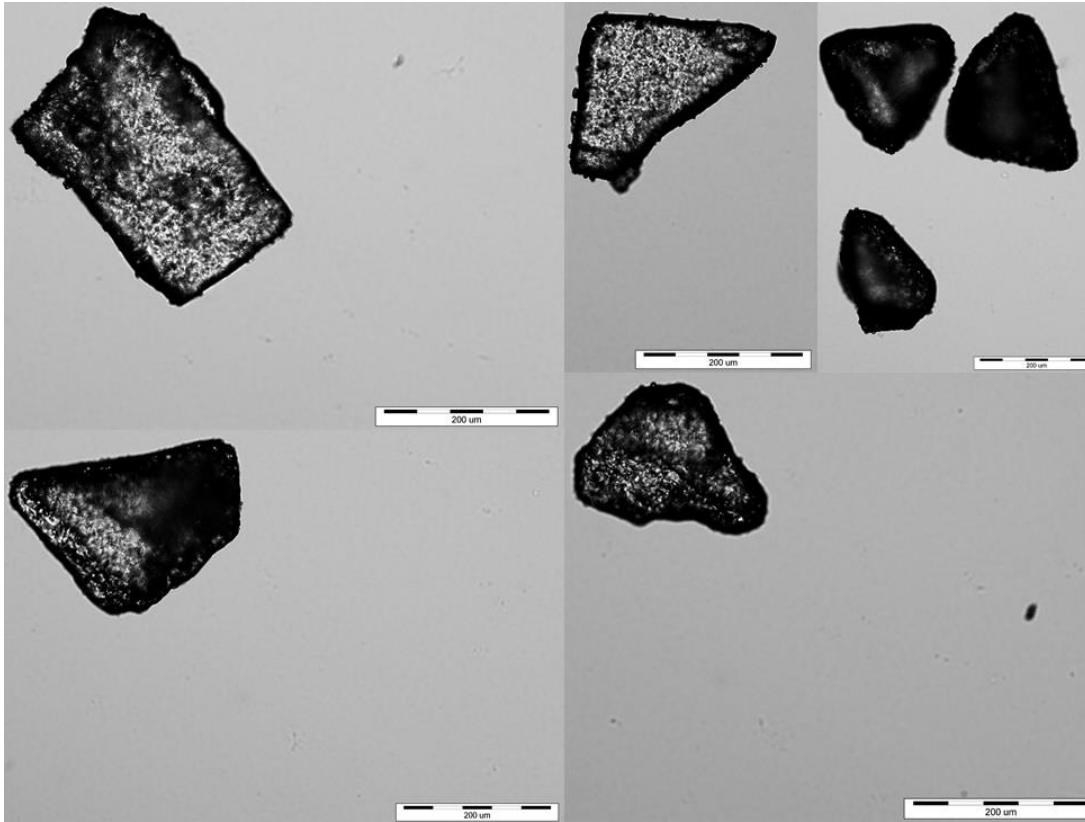
Bylo již zmíněno, že sypné chování pevných látek závisí na jejich velikosti, tvaru a povrchu¹. Pro pozorování částic a zjištění jejich geometrických charakteristik jsem využila optický mikroskop Olympus s kamerou, jak je popsáno v experimentální části.

Problémem mikroskopického hodnocení trojrozměrných částic je hodnocení jejich dvojrozměrného zobrazení. Každou nalezenou částici je potřeba pečlivě zaostřit, což je subjektivní záležitost; obvyklým požadavkem pro mikroskopické hodnocení je proto proškolení operátora a příprava kvalitního preparátu^{31,32}. Částice chloridu sodného v jednotlivých frakcích, které jsem získala síťováním, jsem pozorovala po nanesení na podložní sklíčko. Částice byly dobře viditelné, netvořily shluky a nemusela jsem použít žádné dispergační médium.

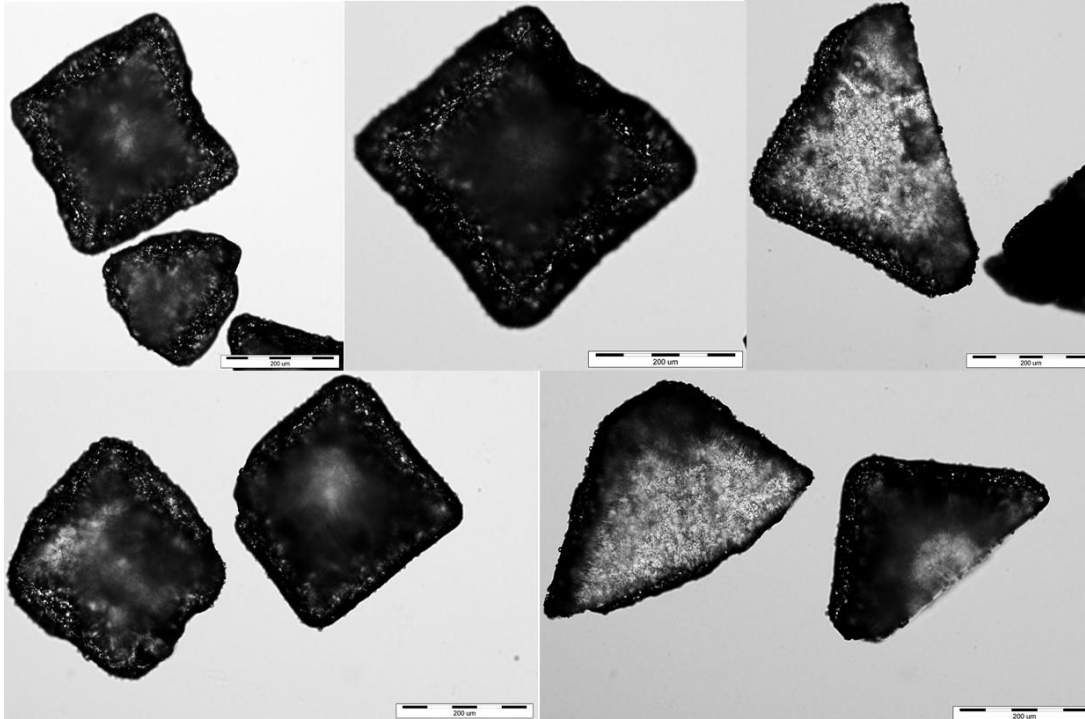
Tvar zkoumaných částic je ilustrován na obr. č. 19, tedy na fotografiích pořízených při mikroskopii jednotlivých velikostních tříd částic (rozlišení 4140 x 3690 px). Chlorid sodný je krystalická látka, která krystalizuje v krychlové soustavě (plošně centrovaná kubická mřížka)⁵⁰, což dokumentuji i obrázky; ve většině případů mají částice tvar krychle či kvádrů. Některé částice byly deformovány, pravděpodobně při rozdrobňování během přípravy frakcí, avšak i na nich je patrný pravidelný tvar (na fotografii např. jako trojúhelníkové částice).



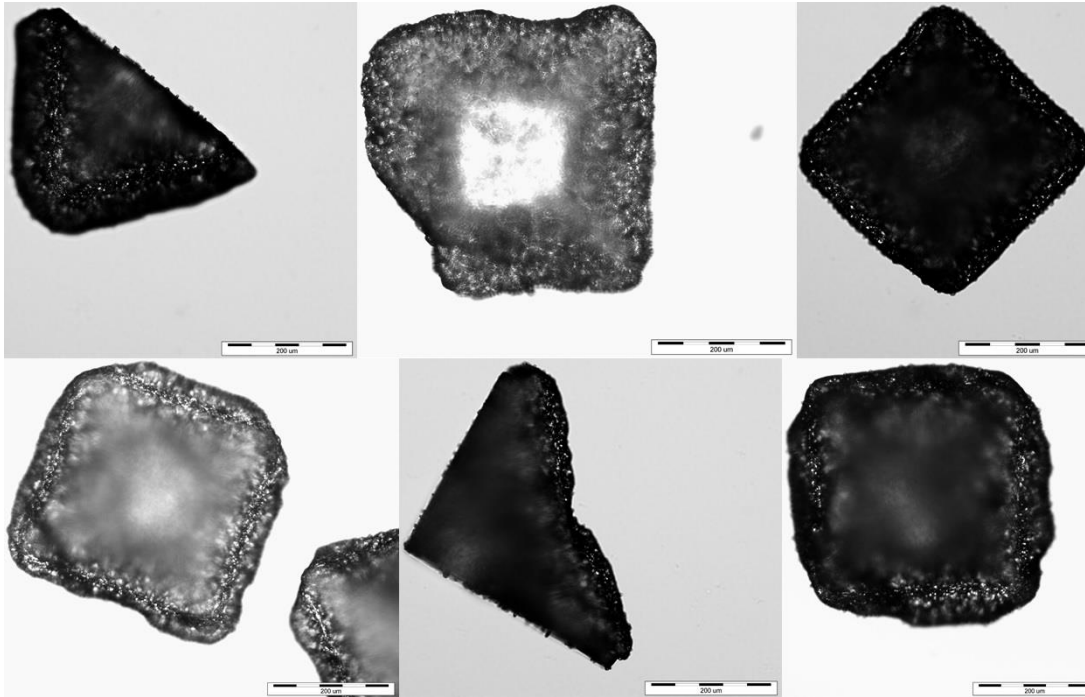
a) $x = 100 \mu\text{m}$



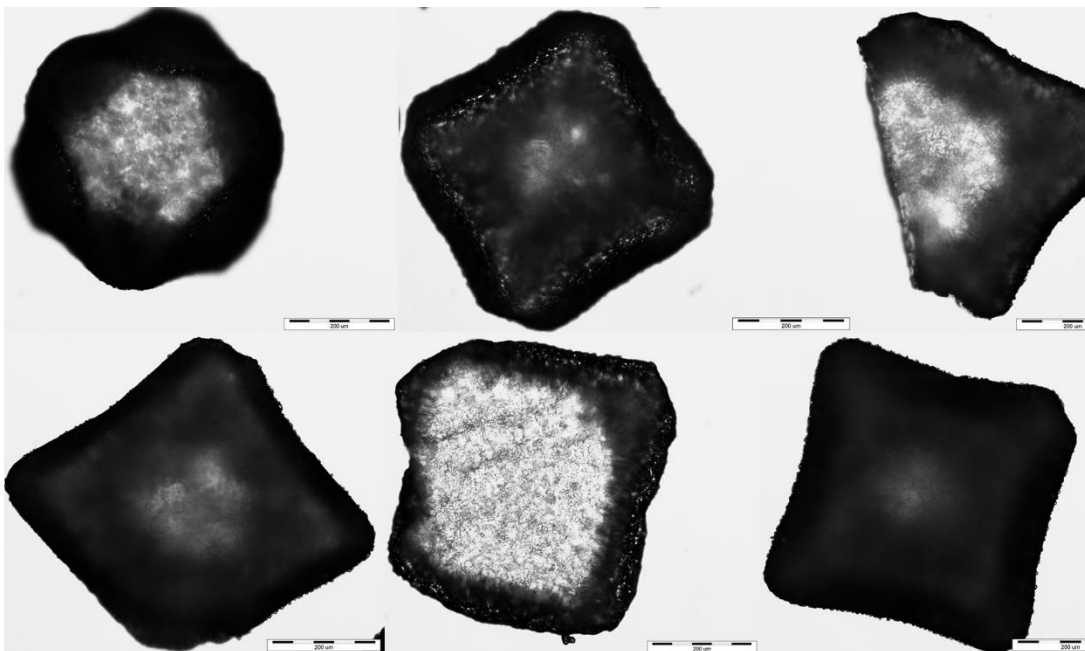
b) $x = 158 \mu\text{m}$



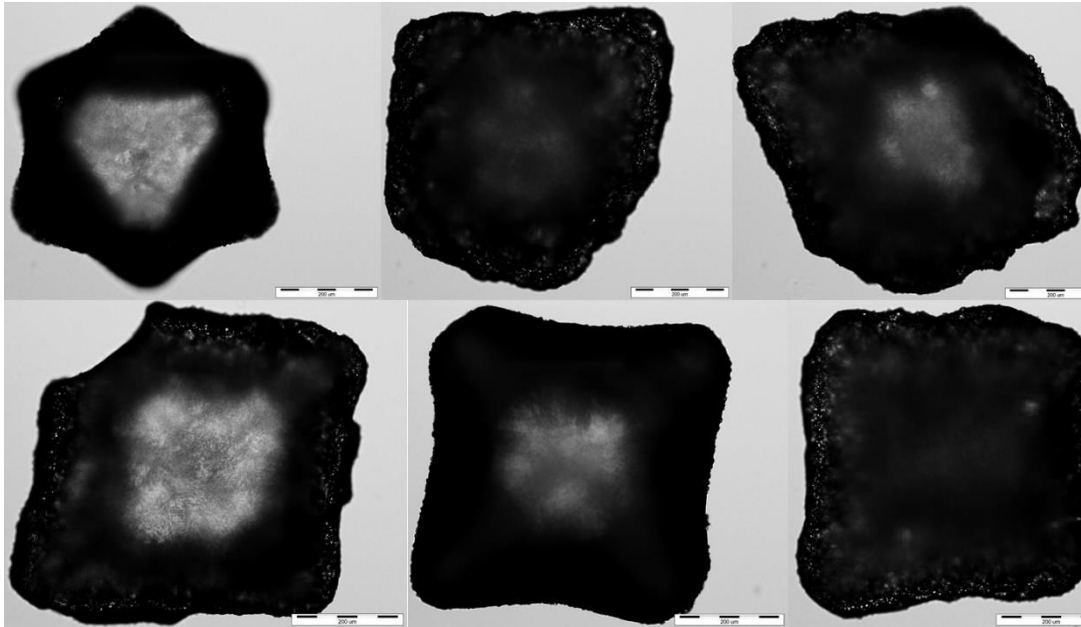
c) $x = 245 \mu\text{m}$



d) $x = 346 \mu\text{m}$



e) $x = 447 \mu\text{m}$

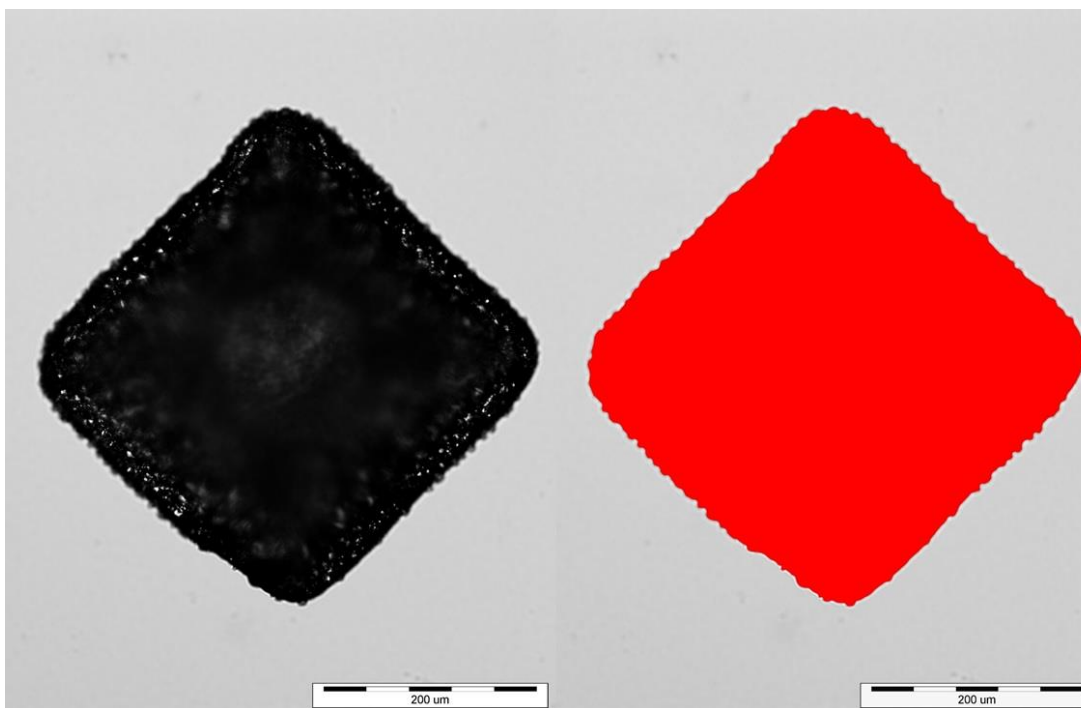


f) $x = 561 \mu\text{m}$

Obrázek č. 19: Výběr fotografií částic z jednotlivých velikostních tříd

Pro určení obvodu částice a následné určení fraktální dimenze je nezbytné specifikovat podmínky měření. Je známo, že finální hodnotu perimetru významně ovlivňuje rozlišení obrázku.^{15,37} Zjišťovala jsem proto nejdříve vliv rozlišení fotoaparátu na geometrické charakteristiky částic. Každou částici jsem vyhledala pomocí kamery (rozlišení kamery bylo jednotně 1360 x 1024 px) a zaznamenala pomocí fotoaparátu při třech různých rozlišeních (4140 x 3096 px, 1360 x 1024 px a 680 x 510 px).

Kritériem vyhledávání částic v dané frakci byl Max Y, tj. maximální vertikální rozměr částice. Tento postup umožnil z měření vyloučit částice, které svou velikostí nepatřily do třídy vymezené dvěma sítmi. To je obvyklý problém síťování. Otvory v sítích mají čtvercový tvar o určité velikosti, ale částice jsou trojrozměrné a mají nepravidelný tvar. V jednom rozměru tedy mohou být menší a v druhém větší a průchod sítím může být ovlivněn okamžitou orientací částice. Využití Max Y tento problém softwarově ošetřilo. Poté jsem pomocí softwaru (analySIS – auto, Olympus) vyhodnotila granulometrické charakteristiky (viz obr. č. 20). Průměrné hodnoty vybraných geometrických parametrů v relaci k rozlišení a velikostní frakci jsou uvedeny v tabulkách č. 10–12.



Obrázek č. 20: Zaznamenání částice pomocí softwaru (při rozlišení 4140 x 3690 px)

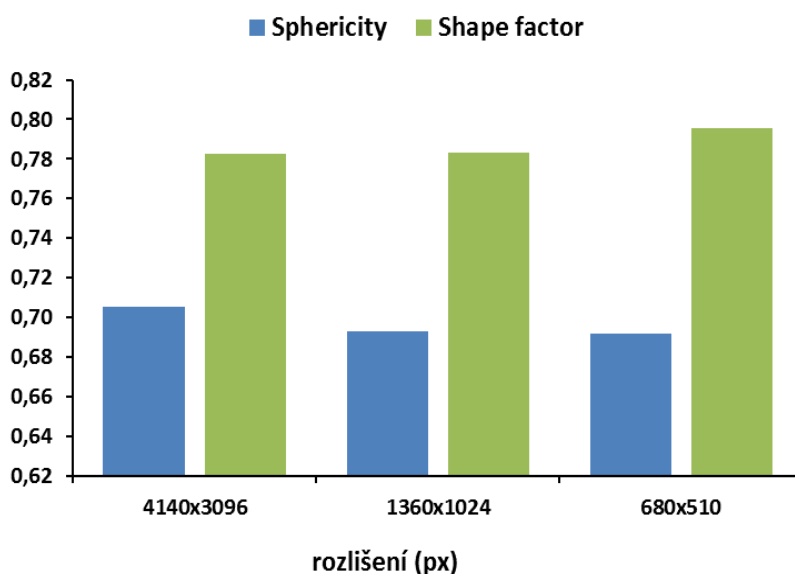
Velkým problémem v popisu geometrických parametrů je velká variabilita v jejich definicích mezi jednotlivými autory, častá je také záměna názvů. Je proto nutné vždy přesně popsat sledovaný geometrický parametr nejen slovně, ale nejlépe i postupem pro výpočet hodnoty daného parametru. Pro úplnost informací o analýze velikosti částic je rovněž nezbytné uvést použité rozlišení.

Pro hodnocení částic byly v této práci vybrány tři hlavní parametry, a to obvod částice P (*perimeter*), sfericita částice SPH (*sphericity*) a tvarový faktor SF (*shape factor*). Podle údajů z používaného programu je obvod definován jako součet jednotlivých pixelových rozměrů okolo obrysu částice, tvarový faktor vyjadřuje kulatost částice ve smyslu členitosti jejího povrchu a sfericita je popis kulatosti částice ve smyslu prodloužení od středu částice a pro ideálně kulatou částici je rovna 1 a pro ostatní částice nabývá nižších hodnot.

V tomto ohledu se definice SPH mírně liší od údajů v literatuře, kde se uvádí, že sfericita je poměr povrchu koule se stejným objemem jako má částice a povrchu částice. Lze ji proto spočítat z rozměrů tělesa (částice). Hodnota 0,806 je uvedena

pro krychli.^{9,38,39} Zjištěné průměrné hodnoty SPH 0,69–0,71 pro částice chloridu sodného s literárními údaji dobře korelují.

Vliv rozlišení na průměrnou hodnotu sfericity a tvarového faktoru frakcí chloridu sodného v rozmezí 100–561 μm je znázorněn na obr. č. 21. Analýzou rozptylu (ANOVA, $p \leq 0,05$) byl potvrzen nevýznamný vliv rozlišení (pixel) na hodnoty SPH a SF a obvodu. Přesto byly zjištěné hodnoty obvodu částic (*perimeter*) na použitém rozlišení závislé (srv. data v tab. č. 10–12); při nejvyšším rozlišení byl zjištěn největší P (μm), jelikož byly zaznamenány detailnější obrysy částice. Nejvyšší rozlišení (4140 x 3096 px) bylo proto následně vybráno pro popis vztahu fraktality částic k sypanému chování.



Obrázek č. 21: Vliv rozlišení (px) fotoaparátu mikroskopu na sfericitu (*sphericity*) a tvarový faktor (*shape factor*)

Průměrné hodnoty tří zmíněných geometrických charakteristik (P, SPH, SF) byly studovány také v závislosti na velikosti částic x (μm). Závislost sfericity a tvarového faktoru na velikosti částic je popsána polynomem druhého stupně a je zobrazena na obr. č. 15. Závislost obvodu P na středním rozměru částic je uvedena na obr. č. 16. Je evidentní, že obvod je přímo úměrný velikosti částic. Lineární závislost

P na středním rozměru ($R^2 = 0,9978$) není u pravidelných částic chloridu sodného překvapující.

Přestože fraktalita a reakční fraktální dimenze je ve farmaceutické technologii poměrně často využívána, fraktální aspekty sypání látek nejsou zatím studovány příliš často. Bylo zjištěno, že mezi objemovou rychlostí sypání a lineární fraktální dimenzí existuje určitá korelace.⁴ Závislost mezi obvodem částic a hmotnostní rychlostí sypání Q (g/s) jednotlivými otvory D (mm) nerezové násypky ilustruje obr. č. 17. Nelineární závislost je logicky obdobná k závislosti Q na středním rozměru x (μm) (obr. č. 13). S rostoucí velikostí obvodu rychlost roste, ale jen do určitého rozměru částic (P cca $1300 \mu\text{m}$), což odpovídá již zmíněnému $x = 346 \mu\text{m}$; po překročení této meze již rychlost mírně klesá. Na rozdíl od závislosti mezi Q a středním rozměrem částic x (μm) je zlom znatelnější a ostřejší. Stejná závislost byla získána i pro objemovou rychlost sypání Q/d_b (ml/s) vzhledem k lineárnímu ovlivnění hustoty částic jejich středním rozměrem (12). To svědčí o tom, že studium fraktálních aspektů sypání, v tomto případě závislosti rychlosti sypání na obvodu částice jako vyjádření fraktality, je perspektivní pro další výzkum sypného chování prášků.

9 Závěry

Z výsledků této experimentální diplomové práce vyplývají následující závěry:

1. S rostoucím středním rozměrem částic chloridu sodného se sypná hustota zvyšuje. V rozmezí středního rozměru $x = 158\text{--}561\ \mu\text{m}$ byla závislost popsána rovnicí lineární regrese s koeficientem determinace $R^2 = 0,9897$.
2. Závislost rychlosti sypání na středním rozměru částic v rozmezí $x = 158\text{--}561\ \mu\text{m}$ byla popsána polynomem druhého stupně. Rychlost sypání roste do $x = 346\ \mu\text{m}$ a s klesající velikostí se snižuje.
3. Rychlost sypání otvorem kónické nerezové násypky se zvyšuje s rostoucím průměrem otvoru násypky. Tuto závislost popisuje rovnice mocninné regrese.
4. Byla zjištěna lineární závislost ($R^2 = 0,9558$) mezi exponentem mocninné rovnice sypání Jones & Pilpel a středním rozměrem částic.
5. Geometrické parametry jsou ovlivněny použitým rozlišením kamery a fotoaparátu mikroskopu. Pro použité charakteristiky (sfericita, tvarový faktor, obvod) byla závislost nevýznamná ($p \leq 0,05$).
6. Při rozlišení fotoaparátu $4140 \times 3096\ \text{px}$ byla závislost sfericity a tvarového faktoru na středním rozměru částic popsána polynomem druhého stupně, zatímco lineární závislost ($R^2 = 0,9978$) byla detekována mezi obvodem částic a jejich středním rozměrem.
7. Hmotnostní (g/s) i objemová (ml/s) rychlost sypání se nelineárně zvyšuje s rostoucím obvodem částic do cca $1300\ \mu\text{m}$ (odpovídá $x = 346\ \mu\text{m}$) poté opět klesá.

10 Použitá literatura

- 1 PRESCOTT J. K., BARNUM R. A.: On powder flowability, *Pharmaceutical Technology* 10, 2000, s. 60–82, ISSN 0147–8087
- 2 ALLEN, L. V.: *Remington: The science and practice of pharmacy*. 22ndEd. London, Philadelphia: Pharmaceutical Press, 2013, 2724 s., ISBN 978–0–85711–062–6,
- WANG Y. B., WILLIAMS R. O.: Powders, Chapter 38, s. 777–779
- 3 ŠKLUBALOVÁ Z., ZATLOUKAL Z.: Flow rate and flow equation of pharmaceutical free – flowable powder excipients, *Pharmaceutical Development and Technology* 18, 2013, s. 106–111, ISSN 1083–7450
- 4 ZATLOUKAL Z.: Ovlivnění rychlosti sypaní práškových pomocných látek fraktální dimenzí, *Česká a slovenská farmacie* 51, č. 5, září 2002, s. 236–239, ISSN 1805–4439
- 5 AUGSBURGER, L. L., HOAG, W. S.: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS, vol. 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd Ed., 2008, Informa Healthcare USA, Inc., New York, s. 639, ISBN: 978–084939014–2. BAXTER, T., BARNUM, R., PRESCOTT, J. K.: Flow: General Principles of Bulk Solids Handling, s. 75–110
- 6 SANDLER N., WILSON D.: Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 99, No. 2, 2010, s. 958–968, ISSN 1520–6017
- 7 <http://unitedstatessystems.com/hoppers-bins-tanks-vessels-silos/>, k 17. 4 2016
- 8 KHAMBEKAR J., BARNUM R. A.: Fly ash handling: Challenges and solutions, k 5. 4 2016, <http://www.power-eng.com/articles/print/volume-116/issue-2/features/fly-ash-handling-challenges-and-solutions.html>
- 9 McGLINCHEY D., TAYLOR T.: Characterization of Bulk Solids, 2005, Blackwell Publishing Ltd., Oxford UK, s. 230–258 A view from industry on the current industrial best practise use of particle property data and what will be needed in the future, ISBN 978–1–405–11624–4

-
- 10 DANISH F. Q., PARROT E. L.: Flow rates of solid particulate pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 60, No. 4, 1971, s. 548–554, ISSN 1520–6017
- 11 KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. et al.: Technologie léků, Praha: Galén, 2006, s. 399, ISBN 80–7262–423–7, s. 137–138
- 12 MANDELBROT, B.: Fraktály. Tvar, náhoda a dimenze. Praha: Mladá Fronta, 2003, s. 216, ISBN 80–204–1009–8, s. 5–37.
- 13 HOTAŘ V.: Fraktální geometrie, k 30. 3 2016
<http://www.ksr.tul.cz/fraktaly/index.html>
- 14 KOCH H. P.: The concept of fractals in the pharmaceutical sciences, *Pharmazie* 48, 1993, s. 643–659, ISSN 0031–7144
- 15 LANDINI G.: Fractals in microscopy. *Journal of Microscopy* 241, 2010, s. 1–8, ISSN 1365–2818
- 16 FINI A., HOLGADO M. A., FERNÁNDEZ – HERVÁS M. J., RABASCO A. M.: Characterization of drug particles using the parameters of the fractal geometry, *Acta Technologiae et Legis Medicamenti*, vol VII, N. 1, 1996, s. 41–56, ISSN 1121–2098
- 17 BÉRUBÉ D., JÉBRAK M.: High precision boundary fractal analysis for shape characterization, *Computers & Geosciences* 25, 1999, s. 1059–1071, ISSN 0098–3004
- 18 STACHOWIAK G. W.: Numerical characterization of wear particles morphology and angularity of particles and surfaces, *Tribology International* Vol. 31, 1998, s. 139–157, ISSN 0301–679X
- 19 VANČURA, J.: Fraktály, k 6. 4. 2016
<http://www.fractals.webz.cz/fraktalygeo.htm>
- 20 ZATLOUKAL Z.: Granulometrie a fraktální dimenze. *Česká a slovenská farmacie* 52, 2003, č. 5, s. 244–247, ISSN 1805–4439
- 21 RAHMAN M. S., Physical meaning and interpretation of fractal dimensions of fine particles measured by different methods. *Journal of Food Engeneering* 32, 1997, s. 447–456, ISSN 0260–8774

-
- 22 PONS M. N., VIVIER H., BELAROUÏ K., BERNARD – MICHEL B., CORDIER C., OULHANA D., DODDS J. A.: Particle morphology: from visualisation to measurement, *Powder Technology* 103, 1999, s. 44–57, ISSN 0032–5910
- 23 HOLGADO M. A., FERNÁNDEZ – HERVÁZ M. J., FERNÁNDEZ – ARÉVALO M., RABASCO A. M.: Use of fractal dimensions in the study of excipients: application to the characterization of modified lactoses, *International Journal of Pharmaceutics* 121, 1995, s. 187–193, ISSN 0378–5173
- 24 <http://thatsmaths.com/2013/12/12/irelands-fractal-coastline/>, k 6. 4 2016, McCARTNEY M., ABERNETHY G., GAULT L.: The divider dimension of the Irish coast, *Irish Geography* 43, Geographical society of Ireland, 2010, s. 277–284, ISSN 1939–4055
- 25 MIHRANYAN A., STRØMME M.: Fractal aspects of powder flow and densification. *Part. Part. Syst. Charact.* 24, 2007, s. 223–228, ISSN 1521–4117
- 26 VALSAMI G., MACHERAS P.: Determination of fractal reaction dimension in dissolution studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 3, 1995, s. 163–169, ISSN 0928–0987
- 27 BONNY J. D., LEUENBERGER H.: Determination of fractal dimensions of matrix – type solid dosage forms and their relation with drug dissolution kinetics, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 39 (1), 1993, s. 31–37, ISSN 0939–6411
- 28 FRACTAL FOUNDATION – Online course, Chapter one, Fractals in nature, 2011, k 10. 4. 2016, <http://fractalfoundation.org/OFC/OFC-10-3.html>
- 29 ALLEN M., BROWN G. J., MILES N. J.: Measurement of boundary fractal dimensions; review of current techniques. *Powder Technology* 84, 1995, s. 1–14, ISSN 0032–5910
- 30 McGLINCHEY D., STANLEY – WOOD N.: Characterization of Bulk Solids, 2005, Blackwell Publishing Ltd., Oxford UK, s. 1–47 Particle characterisation in bulk powders, ISBN 978–1–405–11624–4
- 31 ALLEN T.: Particle Size Measurement, 1968, London: Chapman and Hall Ltd., s. 45–61 Microscopy, ISBN 04122087707

-
- 32 McCrone W. C., Delly J. G.: The Particle atlas, Ed 2, Volume I. – Principles and Techniques, USA, Ann Arbor Science Publishers, 1973, s. 210–265, III. Instrumentation and techniques, ISBN 0–250–40008–1
- 33 ALLEN T.: Particle Size Measurement, 1968, London: Chapman and Hall Ltd., s. 34–44 Sieving, ISBN 04122087707
- 34 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, 968 s., ISBN 978–80–247–5522–9. 2.9.38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, s. 422–425
- 35 <http://www.retsch.cz/cz/produkty/sitovani/analyticke-sitovaci-stroje/>, k 20. 4. 2016
- 36 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, 968 s., ISBN 978–80–247–5522–9. 2.9.37 Optická mikroskopie. s. 420–422.
- 37 HENSCHEL M. L., PAGE N. W.: Selection of descriptors for particle shape characterization. *Part. Part. Syst. Charact.* 20, 2003, s. 25–38, ISSN 1521–4117
- 38 <https://en.wikipedia.org/wiki/Sphericity>, k 26. 4. 2016
- 39 ALLEN T.: Particle Size Measurement, 1968, London: Chapman and Hall Ltd., s. 16–20, Particle size, shape and distribution, ISBN 04122087707
- 40 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, 968 s., ISBN 978–80–247–5522–9. 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. s. 414–416
- 41 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009 – Doplněk 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, 968 s., ISBN 978–80–247–5522–9. 2.9.36 Tok prášku. s. 417–420
- 42 JONES, T. M., PILPEL, N.: The flow properties of granular magnesia. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18 (7), s. 429–442, ISSN 2042–7158
- 43 SCHWEDES J.: Review on testers for measuring flow properties of bulk solids, *Granular Matter* 5, 2003, s. 1–43, ISSN 1434–7636

-
- 44 ŠKLUBALOVÁ Z., HURYCHOVÁ H.: The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions, *Čes. Slov. Farm.* 64, 2015, s. 14–18, ISSN 1805–4439
- 45 ZATLOUKAL Z., ŠKLUBALOVÁ Z.: The influence of orifice height on flow rate of powder excipients, *Pharmazie* 64 (12), 2011, s. 953–955, ISSN 0031–7144
- 46 ČERMÁKOVÁ, H.: Rovnice sypaní. Sorbitol. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2015, 51 s.
- 47 BROWN, R. L., RICHARDS J. C.: Profile of flow of granules through apertures. *Trans.Inst. Chem. Eng* 38, 1960, s. 243–256, ISSN 0046–9858
- 48 BEVERLOO, W. A., LENIGER H. A., J. VAN DE VELDE. The flow of granular solids through orifices, 1961, *Chem. Eng. Sci.* 15, s. 260–269, ISSN 0009–2509
- 49 ZATLOUKAL Z., ŠKLUBALOVÁ Z.: The effect of orifice geometry on particle discharge rate for a flat – bottomed cylindrical hopper, *Particul. Sci. Technol.* 30 (4), 2012, s. 316–328, ISSN 0272–6351
- 50 ROWE R. C., SHESKEY P. J., OWEN S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London UK: Pharmaceutical Press, 2006, ISBN 0–85369–618-7, s. 671–674, Sodium chloride