

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



FRAKTÁLNÍ ASPEKTY TOKU SORBITOLU

Fractal aspects of sorbitol flow

Diplomová práce

Hradec Králové 2016

Klára Dvořáková

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

Datum:

Podpis:

Poděkování

Velké poděkování patří doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení diplomové práce, ochotu, připomínkování a poskytované rady. Dále bych ráda poděkovala Ing. Haně Hurychové, za pomoc při realizaci mé práce a paní Janě Fendrichové za pomoc při praktickém provedení mé práce. V neposlední řadě patří velké díky mé rodině za podporu při studiu.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Použité symboly a zkratky	9
5	Úvod	11
6	Teoretická část.....	12
6.1	Velikost částic.....	12
6.2	Tvar částic.....	14
6.2.1	Charakterizace tvaru a povrchu nepravidelných částic	15
6.2.2	Metody stanovení tvaru a velikosti částic	17
6.2.2.1	Sítová analýza.....	17
6.2.2.2	Mikroskopie.....	17
6.2.2.3	Sedimentační metody	18
6.2.2.4	Laserová difrakce.....	19
6.3	Hustota prášků	19
6.3.1	Pravá hustota.....	20
6.3.2	Hustota pevných látek	21
6.3.2.1	Plynová pyknometrie	21
6.3.3	Sypná hustota.....	24
6.3.4	Setřesná hustota	25
6.4	Porozita.....	25
6.4.1	Rtuťová porozimetrie	27
6.5	Specifický povrch prášků	29
6.5.1	Adsorpce plynu	29
6.5.2	Průnik vzduchu (permeametrie).....	30
7	Experimentální část	31
7.1	Použité suroviny.....	31

7.2	Použité přístroje	31
7.3	Použité metody.....	31
7.3.1	Frakcionace vzorku	31
7.3.2	Plynová pyknometrie.....	32
7.3.3	Sušení vzorku.....	33
7.3.4	Kinetika sklepávání.....	33
7.3.5	Určení porozity částic.....	33
7.3.6	Optická mikroskopie	34
8	Výsledky	35
9	Diskuse.....	48
9.1	Heliová pyknometrie	48
9.2	Konsolidace	50
9.3	Granulometrické charakteristiky.....	54
10	Závěry	59
11	Použitá literatura.....	61

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Klára Dvořáková

Název diplomové práce: Fraktální aspekty toku sorbitolu.

Velikost a tvar částic práškového materiálu je významným faktorem ovlivňujícím jeho tokové a konsolidační chování. V této práci jsou studovány vlastnosti velikostních frakcí sorbitolu v rozmezí 80 – 500 μm pomocí heliové pyknometrie, optické mikroskopie a změn objemu práškového lože během počáteční fáze konsolidace. Byl zjištěn významný vliv ($p \leq 0,01$) sušení vzorku na hustotu pevného sorbitolu. Porozita velikostních frakcí sorbitolu se pohybovala v rozmezí 56,6 – 62,3%; se vzrůstající velikostí částic porozita klesá. Pro setřesení (konsolidaci) je nejkritičtějších prvních 10 sklepnutí, kdy se objem práškového lože nejvíce snižuje. To je především zřejmé pro velikostní frakce 100 μm a 158 μm .

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Student: Klára Dvořáková
Title of Thesis: Fractal aspects of sorbitol flow.

The size and shape of bulk solid particles is an important factor which affects its flow and consolidation behaviour. In this thesis, the properties of sorbitol size fractions ranging from 80 to 500 μm were studied by using helium pycnometry, optical microscopy and changes in the volume of the powder bed during the initial phase of consolidation. A significant influence ($p \leq 0.01$) of the sample drying on the density of solid sorbitol was detected. Porosity of sorbitol size fractions ranged from 56.6 to 62.3%; with the increasing in the particle size the porosity decreased. For the consolidation of the powder bed, the first 10 taps were critical when the volume decreased most dramatically. This is particularly evident for the size fraction of 100 μm and 158 μm .

3 Zadání

Cílem této experimentální diplomové práce je v teoretické části zpracovat základní přehled metod charakterizace tvaru a povrchu nepravidelných částic, včetně studia porozity pevných materiálů, zejména z pohledu charakterizace práškového lože a/nebo jednotlivých částic.

Experimentální část je zaměřena na vypracování metodiky měření hustoty pevných látek (density of solids) pomocí heliové pyknometrie a její využití při určení porozity u velikostních frakcí částic sorbitolu pro přímé lisování (Merisorb 200) v rozmezí 80 – 500 μm . Bude sledován vliv sušení a velikosti částic na hustotu pevných látek. Bude určena porozita práškové vrstvy a hledány vztahy mezi porozitou, velikostí částic a změnou objemu během počáteční fáze konsolidace. Pomocí optické mikroskopie budou určeny granulometrické charakteristiky velikostních frakcí sorbitolu a hledány vztahy k výše zmíněným charakteristikám práškového lože.

4 Použité symboly a zkratky

Symbol	Jednotky	Charakteristika
A	μm^2	plocha částice (Area)
A_{sv}	bezrozměrné	poměr šířky a výšky obdélníku, který ohraničuje částici (Aspect ratio)
d_b	g/ml	sypná hustota (bulk density)
d_s	g/ml	hustota pevných látek (density of solids)
d_t	g/ml	setřesná hustota (tapped density)
d_{t10}	g/ml	hustota prášku po 10 sklepnutích
d_{t200}	g/ml	hustota prášku po 200 sklepnutích
d_{t1250}	g/ml	hustota prášku po 1250 sklepnutích
d_{tr}	g/ml	pravá hustota (true density)
ε	%	porozita
ECD	μm	ekvivalentní kruhový průměr
F_{Max}	μm	maximální Feretův průměr
F_{Min}	μm	minimální Feretův průměr
Hodnota P	bezrozměrné	hladina významnosti
Max X	μm	maximální vnitřní délka částice
Max Y	μm	maximální vnitřní šířka částice
MS	bezrozměrné	střední čtverec
MS200	μm	Sorbitol (Merisorb 200)
m_{vz}	g	hmotnost vzorku prášku
N	bezrozměrné	počet kroků
η	μm	délka kroku
P	μm	obvod částic (perimeter)
P_r	Pa	plnicí tlak
P_f	Pa	konečný tlak
SF	bezrozměrné	faktor tvaru částic (shape factor)
Sph	bezrozměrné	kulatost částic (sphericity)
SS	bezrozměrné	suma čtverců
V_b	ml	sypný objem prášků

V_{exp}	ml	objem expanzní cely
V_f	ml	objem po konečném setřesení
V_{mer}	ml	objem měřicí cely
V_{t10}	ml	objem prášků po 10 sklepnutích
V_{t1250}	ml	objem prášku po 1250 sklepnutích
V_{tr}	ml	pravý objem
V_{voids}	ml	objem prázdného prostoru v prášcích
V_{vz}	ml	objem vzorku
x	μm	střední rozměr částic

5 Úvod

Sypké materiály jsou obecně využívány v mnoha průmyslových odvětvích, jako je potravinářství, farmaceutická příprava a výroba, kosmetika nebo kovovýroba. Při jejich zpracování prochází prášek řadou procesů, jako je skladování, transport, míchání, fluidizace a sypaní násypkou. Ve všech těchto procesech může prášek vykazovat rozdílné sypné chování, které nelze vyjádřit jednou definovanou hodnotou.¹ Pro výsledné chování práškového materiálu hrají významnou roli granulometrické charakteristiky, jako je tvar, velikost a distribuce velikosti částic a celkový povrch prášku. Z těchto parametrů jsou odvozeny další nezastupitelné vlastnosti sypkého materiálu, a to hustota a porozita, které se na výsledném chování prášků významnou měrou podílejí.² Porozita, která je ovlivněna tvarem, velikostí a specifickým povrchem částic, sama ovlivňuje výslednou hustotu prášku nebo částic, která je závislá na struktuře a velikosti plochy pórů, které dané částice v prášku obsahují.³ Studium těchto vlastností práškových materiálů je tedy důležitou součástí jejich charakterizace.

V této práci jsou studovány sypné vlastnosti modelové pomocné látky, sorbitolu. Sorbitol je hexahydrický alkohol, též známý jako D-Sorbitol, sorbit nebo D-Glucitol, který se vyskytuje ve zralých bobulích a ovoci. Jedná se o bílý nebo téměř bílý hygroskopický krystalický prášek snadno rozpustný ve vodě, mající příjemně chladivou sladkou chuť. Sorbitol se využívá ve farmaceutické technologii jako plnivo do tablet, žvýkacích tablet, v injekcích a jako náhradní sladidlo v sirupech (má 50-60% sladivosti sacharosy). Terapeuticky se uplatňuje jako osmotické laxativum.⁴

6 Teoretická část

Sypké materiály jsou jednou ze základních vstupních surovin při zpracování ve farmaceutickém, potravinářském, kosmetickém průmyslu a kovovýrobě.¹ Prášek představuje také jednu ze základních lékových forem, která může být aplikována samostatně, plněna do tobolek nebo lisována do tablet.

Základními parametry ovlivňující výsledné chování prášku, především sypnost, konsolidaci a výslednou lisovatelnost, jsou velikost a tvar částic, specifický povrch částic a jeho nepravidelnost, hustota, porozita a vlhkost prášků.²

6.1 Velikost částic

Velikost částic představuje u práškových materiálů jednu ze základních charakteristik, která určuje výsledné fyzikální i mechanické vlastnosti léčivých přípravků a značnou měrou se podílí na rozpustnosti látky a její biodostupnosti.

Prášky s různou distribucí velikosti částic vykazují rozdílné chování. S redukcí velikosti částic narůstá hodnota specifického povrchu, čímž se mění hodnota sypné hustoty, porozity a rozpustnosti, ve srovnání s většími částicemi.³

Čím menší částice obsahuje prášek, tím větší je jeho specifický povrch. Menší částice mají více styčných ploch než větší částice, tzn. že se více účastní interakcí částice-částice, proto se stává prášek soudržnější a jeho výsledná sypnost se snižuje.¹

Český lékopis rozděluje prášky podle středního rozměru částic na hrubé ($> 355 \mu\text{m}$), středně jemné ($180 - 355 \mu\text{m}$), jemné ($125 - 180 \mu\text{m}$) a velmi jemné ($\leq 125 \mu\text{m}$).⁵

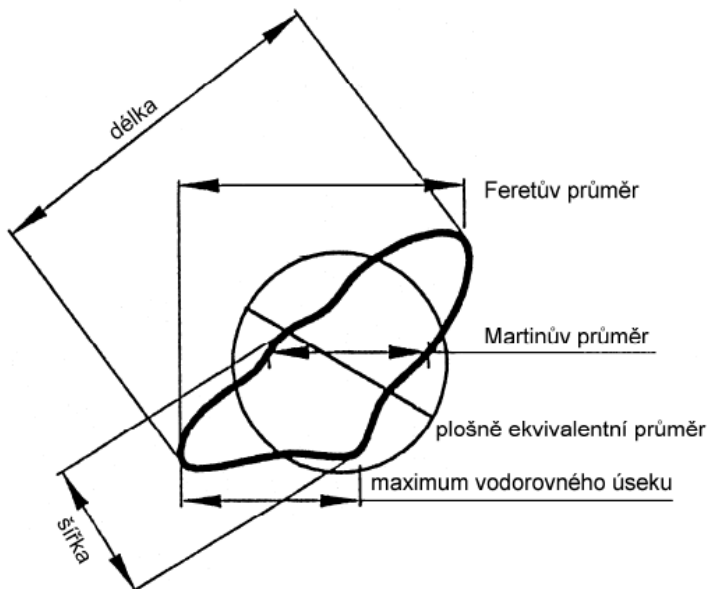
Stanovení velikosti částic v prášku, který obsahuje dokonale kulovité částice jednotné velikosti, je snadné. Pro definici těchto částic se nejčastěji používá průměr nebo poloměr. Problém nastává při definování velikosti nepravidelně tvarovaných částic, které je oproti kulovitým částicím velmi obtížné popsat. Nepravidelně tvarované částice nejsou sférické, nemají stejný tvar ani velikost, mají nerovný povrch a liší se průměrem i délkou.³ Dalším problémem je trojrozměrnost částice.

Velikost nepravidelných částic bez specifického rozměru by měla být vyjádřena z hlediska průměru kruhu nebo koule, která je ekvivalentem k nepravidelně tvarované částici. Nejčastěji používanými jsou:⁶

- objemově ekvivalentní průměr (průměr koule, která má ekvivalentní objem s měřenou částicí),
- povrchově ekvivalentní průměr (průměr koule, která má stejný povrch jako měřená částice),
- Stokesův průměr (průměr koule, která má stejnou rychlost sedimentace jako měřená částice).

Další možnou metodou pro stanovení velikosti nepravidelných částic je stanovení statistického průměru měřeného analýzou obrazu pomocí mikroskopu.⁶ Jedná se o průměry:

- Feretův průměr (vzdálenost mezi dvěma rovnoběžnými tečnami k náhodně orientované zobrazované částici),
- Martinův průměr (délka sečny stejnoměrně rozdělující obraz promítnuté částice v určitém stanoveném směru),³
- délka (nejdelší rozměr od okraje k okraji částice orientované rovnoběžně s měřítkem okuláru),
- šířka (nejdelší rozměr částice měřený kolmo k délce částice).⁷



Obr. 1 Nejčastěji používané charakteristiky nepravidelných částic⁷

V praxi se příliš neseťkáváme s monodisperzními sypkými materiály. Většina prášků vykazuje polydisperzitu, kdy obsahují částice různých velikostí a výsledné složení se odráží na jejich chování. Pro zastoupení částic rozdílné velikosti v sypkém materiálu se používá termín distribuce velikosti částic. Distribuce velikosti se stanoví pomocí metody analytického síťování, pomocí kterého rozdělíme jednotlivé velikostní frakce částic v prášku. Výsledkem je histogram, který vyjadřuje ve formě sloupcového grafu hmotnostní zastoupení jednotlivých velikostních frakcí, nebo kumulativní aritmetická křivka, která představuje součet procent jednotlivých částic pod sítím a na sítě.³

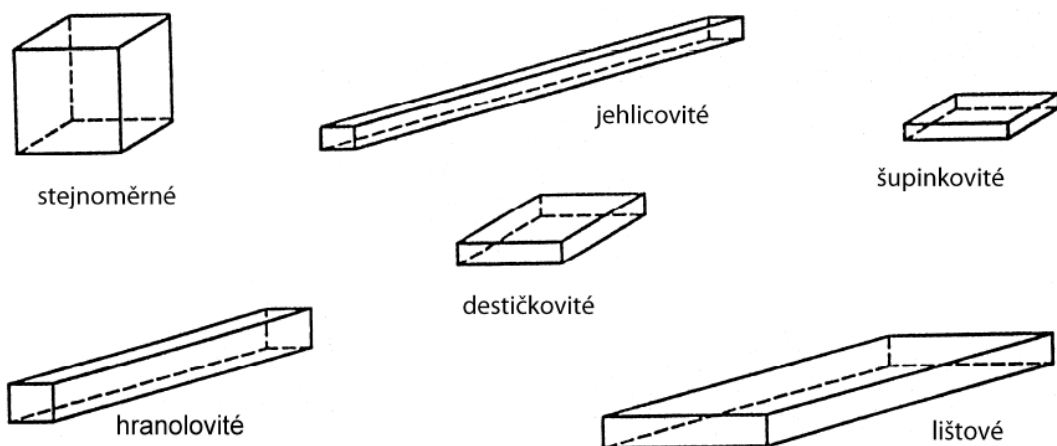
Sítovou analýzou rozdělíme částice v prášku, podle jejich středního velikostního rozměru x , který představuje geometrický průměr rozmezí použitých sítí.⁷ Termín „průměr“ lze použít pouze u pravidelných sférických částic.⁶

6.2 Tvar částic

Spolu s velikostí částic je jejich tvar rozhodující pro výslednou sypnost prášků. U částic se hodnotí vedle celkového tvaru i jejich sféricita a hladkost, případně drsnost povrchu. Kulaté a hladké částice po sobě snáze kloužou a lépe se sypou. Naopak částice s nerovným, zdrsněným povrchem nebo vláknitým tvarem o sebe dřou nebo se do sebe zaklesnou a tím zhoršují sypnost materiálu.¹

Stejně jako u velikosti je snadné hodnotit hladké sférické částice, nicméně částice jiného tvaru je nutné definovat popisem charakteristického tvaru. Dle Českého lékopisu rozlišujeme tvar částic:⁷

- jehlicovité (částice, které mají podobnou šířku a tloušťku),
- hranolovité (částice, které svou šířkou a tloušťkou přesahují jehlicovité částice),
- šupinkovité (ploché částice, mající srovnatelnou šířku a tloušťku),
- destičkovité (částice podobné šupinkovým, ale s větší tloušťkou),
- lištové (dlouhé, tenké čepelovité částice),
- stejnoměrné (zahrnují kulovité a krychlovité částice díky podobné délce, tloušťce a šířce).



Obr. 2 Tvary částic dle ČL 2009 D 2015⁷

V reálných prášcích nedosahují částice přesně definované struktury, které lze popsat charakteristikami uvedenými výše. Tvar částic je obvykle nepravidelný, drsný, zvrásněný a ve většině případů obsahuje póry. Částice mohou v prášcích také vytvářet agregáty nebo aglomeráty, které komplikují popis tvaru částic.³

6.2.1 Charakterizace tvaru a povrchu nepravidelných částic

Mikroskopie je nejčastěji používanou metodou pro popis nepravidelně tvarovaných částic. Základní geometrické útvary (válec, krychle, koule případně jejich kombinace) můžeme snadno definovat geometrickými charakteristikami jako je délka, plocha nebo objem. Těmito charakteristikami však nelze popsat částice s vysoce členitým a nepravidelným povrchem. Jemnější částice se stávají kohezivnější ve srovnání s většími částicemi a vzhledem jejich nepravidelnému povrchu mají tendenci zvyšovat mezičásticové tření, čímž omezují sypanost prášků. Chování prášků je tedy ovlivněno změnou velikosti částic a geometrií jejich povrchu.⁸

Fraktální geometrie se zabývá tvarem geometricky rozmanitých objektů, které neumožňuje popsat klasická geometrie, v níž jsou geometrické útvary jednoduché a ideálně hladké.^{9,10} Fraktál je obvykle definován jako složitý geometrický útvar, jenž se vyznačuje vlastností, kterou nazýváme soběpodobnost (*selfsimilarity*). Ta

vyjadřuje, že se útvar podobá sám sobě při různém pozorovacím měřítku. Fraktální geometrii lze využít pro charakterizaci tvaru a struktury různých objektů i dějů, např. stupně drsnosti povrchu.⁹

Částice s dokonale hladkým povrchem jsou charakteristické hodnotou fraktální dimenze 2, zatímco částice s vysoce nerovným povrchem mají hodnotu fraktální dimenze v rozmezí 2 až 3 v závislosti na stupni drsnosti povrchu nebo pórovitosti.⁸

Metody pro zjišťování hodnot fraktálních dimenzí zahrnují adsorpci plynu, rozptyl světla a mikroskopii.¹¹ Při mikroskopii závisí výsledná fraktální dimenze na konečném zvětšení částice v mikroskopu. Čím větší zobrazení a zaostření, tím více se zobrazí okraje a nerovnosti povrchu částice, a tím větší bude výsledný obvod proměřovaných okrajů částice.⁹

Mocninný vztah, který bere v úvahu závislost obvodu P a počet a délku kroků, které jsou nutné k jeho určení, umožňuje odvodit hodnotu fraktální dimenze FD .^{9,10}

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

kde P je obvod (perimetr) daného objektu, N je počet kroků, η je délka jednotlivého kroku. Zkrácením délky kroku se celkový obvod prodlužuje.⁶

Fraktální dimenze získané z výše uvedených měření představují texturní fraktální dimenzi (*textural fractal dimension*), která odráží texturu povrchu částice. Těmito měřeními je získána geometrie celého povrchu. Součástí povrchu částice je tzv. „reaktivní povrch“, který se účastní interakcí částice-částice nebo mezičásticového tření a je důležitý pro počáteční zhuštění lože prášku a chemické reakce např. katalýzu. Tento povrch může být podstatně menší než celkový povrch částice. Změna velikosti reaktivního povrchu může nastat během kolize (např. míchání), kdy dochází k deagregaci částic s vytvořením nových reaktivních povrchů. Změna reaktivního povrchu částic může ovlivnit výslednou sypanost prášků.^{8,12}

Fraktální dimenze částic je používána při charakterizaci toku prášků.¹³ Zjištěná korelace mezi fraktální dimenzí studovaných prášků a jejich sypaností ukázala, že prášky s nižší hodnotou fraktálních dimenzí a tedy hladším povrchem, např. silikovaná mikrokrytalická celulóza, vykazují lepší sypanost.⁸ Nerovnosti na povrchu částice zvyšují tření částic a tím zpomalují jejich tok.

6.2.2 Metody stanovení tvaru a velikosti částic

Pro stanovení velikosti, případně tvaru, se nejčastěji používají metody zahrnující síťovou analýzu, mikroskopii, sedimentační metody a laserovou difrakci.

6.2.2.1 Síťová analýza

Síťová analýza představuje jednu z nejstarších, nejpoužívanějších a nejjednodušších metod k odhadu distribuce velikosti částic použitelná pro sypké materiály. Pro vlhké materiály nebo prášky v suspenzi se volí tzv. vlhké prosévání za pomoci vhodného solventu (ethanol, aceton), ve kterém se pevné částice nerozpouští.^{3,6}

Síťovou analýzu lze použít u částic, jejichž částice jsou větší než 75 μm a větší. Příliš malé částice mají nízkou hmotnost, která působí nedostatečnou silou potřebnou pro překonání povrchových sil koheze a adheze, což výsledně ústí ke slepování částic nebo jejich nalepení na povrchu síta. Pro menší částice se doporučuje prosévání v proudu vzduchu.¹⁴

Sypký materiál se prosévá sadou analytických zkušebních sít z drátěného pletiva se čtvercovými otvory. Síta jsou na sebe naskládána se stoupajícím stupněm hrubosti. Na horní nejhrubší síto se umístí přesně zvážený vzorek o hmotnosti 25 až 100 g v závislosti na jeho sypné hustotě. Sada sít se podrobí třepání a ukončí se, když se hmotnost na sítěch nemění o více než 5% (nebo 0,1 g) ve srovnání s předchozím vážením. Materiál zachycený na každém sítu je přesně zvážen. Získané hodnoty poskytují údaje o podílu prášku v hmotnostních % v každém velikostním rozmezí mezi dvěma sousedními sítí. Výsledky hmotnostních procent jsou zpracovány do grafického znázornění pomocí sloupcového histogramu nebo kumulativní aritmetické křivky.¹⁴

6.2.2.2 Mikroskopie

Optická mikroskopie je metoda používaná pro zjištění charakterizace částic od velikosti 1 μm po větší částice za použití minimálního množství vzorku (< 0,1 g). Rozlišení malých částic závisí na rozlišovacích možnostech mikroskopu. U příliš velkých částic může být problematické, protože se částice v daném rozlišení

nemusejí vejít do snímaného záběru mikroskopu. Tato metoda je použitelná především pro charakterizaci částic nepravidelného tvaru. Při jejich měření je nutné specifikovat, jaký parametr byl použitý pro měření velikosti částic.⁷

Nejčastěji používané parametry pro popis nepravidelných částic jsou: Feretův průměr, Martinův průměr, plocha koule ekvivalentní k ploše nepravidelné částice.⁶

Zobrazená částice je po promítnutí převedena digitalizací do pole pixelů. Primárním proměřením je zjištěna plocha každé částice v pixelech, obvod částice, nejdelší a nejkratší rozměr částice a maximum a minimum Feretova průměru. Z těchto parametrů je poté možné vypočítat plochu ekvivalentního průměru. Můžeme stanovit další parametry jako je poměr stran (poměr maximálního a minimálního Feretova průměru), kruhovitost (poměr maximálního Feretova průměru a plošně ekvivalentního průměru) a další.⁶

Pro optickou mikroskopii se používá stabilní mikroskop s dostatečným zvětšením (součin zvětšení objektivu a zvětšení okuláru) pro charakterizaci i nejmenších částic zkoušeného vzorku. Vzorek musí být pečlivě připraven s dostatečně rozptýlenými částicemi, což předchází zkreslení výsledků díky vytvořeným shlukům částic ve vzorku.⁷

Metoda mikroskopie zahrnuje mimo optické také elektronovou mikroskopii, která využívá místo světla svazek elektronů, díky němuž je možné rozlišovat i částice menší než 1 μm v průměru. Zástupci jsou skenovací elektronová mikroskopie (SEM) a transmisivní elektronová mikroskopie (TEM).⁶

6.2.2.3 Sedimentační metody

Sedimentační metody pracují na principu stanovení velikosti částic jejich sedimentací vlivem gravitačních sil v kapalném médiu. Velikost stanovovaných částic se pohybuje v rozsahu 10 – 1000 μm . Pro klasifikaci částic se v přístrojích využívá konečná rychlost nebo výška sedimentace v daném čase, při kterém částice dané hustoty sedimentují v kapalině o známé viskozitě a hustotě, ve které jsou částice dispergovány. Velikost částic se vypočte z rychlosti jejich sedimentace pomocí Stokesova zákona.⁶

Přístrojové vybavení zahrnuje buď Andreasenovu pipetu, sedimentační váhy nebo sedimentaci v poli centrifugy, které se využívá pro velmi jemné částice v rozsahu velikosti 0,05 – 25 μm .⁶

6.2.2.4 Laserová difrakce

Metoda laserové difrakce se používá pro charakterizaci distribuce velikosti částic, nikoliv pro stanovení tvaru částic. Je založena na analýze difrakčního obrazce, který vzniká po vystavení suspendovaných částic paprsku monochromatického světla.¹⁵

Paprsek monochromatického světla naráží na částice vzorku dispergované ve vhodném médiu, přičemž dochází k ohybu paprsku v určitém úhlu, který je zachycen detektorem. Výstupem analýzy je difrakční obrazec s rozdílnou intenzitou světla v různých úhlech, který je matematicky převeden na distribuci velikosti částic.¹⁵

Při laserové difrakci můžeme použít dvě metody stanovení v závislosti na velikosti proměřovaných částic a úhlu rozptýlení světla. Metoda s nízkým úhlem rozptylu světla je limitována přítomností velmi malých částic, které není schopna detekovat. V důsledku tohoto zjištění se používá stanovení s větším úhlem rozptylu světla, vyšším než 150° schopné detekovat částice s rozměrem menším než 0,1 μm .⁶

Značnou nevýhodu pro srovnání s metodami síťové analýzy a sedimentace představuje předpoklad kulovitěho tvaru částic, kdy pro nepravidelně tvarované částice se stanoví ekvivalentní rozdělení odpovídající kulovitým částicím.¹⁵

Pro přesné měření je nutná pečlivá příprava vzorku, která vyžaduje dokonalou dispergaci částic v médiu za nepřítomnosti shluků částic, které ovlivňují konečný výsledek stanovení.¹⁵

6.3 Hustota prášků

Hustota představuje základní fyzikální veličinu prášků, kterou lze obecně definovat jako poměr hmotnosti k celkovému objemu látky uváděnou v g/ml. Kapalina má při manipulaci (např. přelévání z nádoby do nádoby) stále stejnou hustotu. Pokud pracujeme s práškovým materiálem, jeho hustota se bude měnit jednak v závislosti na manipulaci, ale i na vnější a vnitřní stavbě částic. Hustoty dvou chemicky

ekvivalentních pevných látek se mohou značně lišit v závislosti na konečném uspořádání částic a krystalové struktuře.²

Sypký materiál je na jedné straně tvořen individuálními částicemi samotného prášku, na straně druhé určitým procentem vzduchu, který vyplňuje prostory mezi jednotlivými částicemi. Z tohoto pohledu se prášek jeví jako heterogenní materiál. Prášek s vysokým obsahem vzduchu zaujímá velký objem, má ovšem malou hustotu.¹

Výslednou hustotu ovlivňuje mimo přítomného vzduchu také přítomnost mikroskopických trhlinek, vnějších otevřených nebo vnitřních uzavřených pórů a jejich celková plocha a přítomnost kapilárních prostorů uvnitř částice. Z tohoto důvodu je velmi obtížná definice hustoty sypkého materiálu a proto rozlišujeme různé typy hustot: pravá hustota d_{tr} (g/ml), hustota částice d_s (g/ml), sypná hustota d_b (g/ml) a setřesná hustota d_t (g/ml).²

6.3.1 Pravá hustota

Pravá hustota d_{tr} je obecně definována jako hustota krystalu. Představuje vnitřní charakteristiku materiálu závisící na chemické povaze a krystalové struktuře látky. Pravou hustotu látky definujeme jako poměr hmotnosti částice k aktuálnímu objemu v g/ml s vyloučením všech dutin v částicích, které nejsou součástí molekulového uspořádání a s vyloučením všech prostorů mezi částicemi.^{2,3}

Pravá hustota je vypočítána z krystalografických dat získaných z krystalové mřížky dokonalého krystalu látky (stanovených pomocí metody rentgenové difrakce) a molekulové hmotnosti látky, nebo změřením poměru hmotnosti a objemu monokrystalu.¹⁶

Metoda stanovení pravé hustoty z krystalografických dat je komplikovaná a potřebné údaje se v literatuře vyskytují jen sporadicky. Proto se v praxi pravá hustota nahrazuje hodnotou hustoty částic d_s , určenou pomocí plynové pyknometrie.^{2,3,15,17} Hodnoty pravé hustoty mohou být srovnány s hustotou získanou z krystalografických dat pouze tehdy, když materiál neobsahuje žádné uzavřené póry.^{16,18}

Pravá hustota může být určena také, pokud je prášek slisován do tablet za použití velmi vysokých tlaků. Hustotu tablety potom můžeme vypočítat z poměru její hmotnosti a objemu. Získaná hodnota hustoty je velmi blízká hodnotě pravé hustoty.³ Pravá hustota, jako velmi důležitá vnitřní charakteristika prášku, slouží pro studium chování částic prášku vystavených vysokému tlaku, a umožňuje studovat zhutnění materiálu.¹⁶

6.3.2 Hustota pevných látek

Hustota pevných látek (nebo také hustota částice) d_s v g/ml je definována jako poměr hmotnosti částice k aktuálnímu objemu částic, který zahrnuje póry v rámci částice (intrapartikulární póry), ale nezahrnuje prostory mezi částicemi (interpartikulární) v loži prášku.³

Pyknometricky zjištěná hustota vyjadřuje objemově vážený průměr hustot jednotlivých částic prášku; označuje se jako hustota pevných látek (density of solids) d_s (g/ml).¹⁹

Hustota pevných látek může být stanovena za použití plynové pyknometrie.^{2,18} Nejběžněji používanou metodou stanovení je rtuťová porozimetrie, kdy rtuť vyplňuje vnější otevřené póry v částicích i meziprostory, ale není schopná pronikat do uzavřených vnitřních pórů.^{2,3,6} O principu rtuťové porozimetrie pojednává kapitola 6.4.1.

6.3.2.1 Plynová pyknometrie

Plynová pyknometrie představuje jednu z nejmodernějších nedestruktivních technik pro stanovení pravé hustoty částic d_{tr} (g/ml), které neobsahují žádné vnitřní uzavřené póry, nebo pro stanovení hustoty pevných látek d_s (g/ml), které ve své struktuře zahrnují vnitřní uzavřené póry nedostupné pro analytický plyn.¹⁷

Plynová pyknometrie obecně pracuje na principu průniku analytického plynu do pórů, štěrbin a meziprostorů pevného materiálu, čímž se dovoluje přiblížit skutečnému objemu, který zaujímá vzorek. I přesto jednotlivé hodnoty hustoty prezentované různými autory vykazují rozdíly, které lze připsat citlivosti stanovení a dalším charakteristikám produktu, které zahrnují vlhkost, zrnitost a porozitu.

V závislosti na těchto zjištěních je důležité věnovat pozornost přípravě adekvátního vzorku s cílem zajistit reprodukovatelné a opakovatelné výsledky.¹⁶

Plynový pyknometr pracuje na principu detekce změny tlaku plynu, která nastane po vytěsnění určitého množství plynu práškem o známé hmotnosti. Stanovením objemu prášku a znalostí hmotnosti prášku můžeme vypočítat pyknometrickou hustotu.¹⁸ Měřená hustota je objemově vážený průměr hustot jednotlivých částic prášku. Objem vzorku V_{vz} v ml je vypočten dle rovnice:¹⁶

$$V_{vz} = V_{mer} - \frac{V_{exp}}{\left(\frac{P_r}{P_f}\right) - 1} \quad (2)$$

kde V_{vz} je objem vzorku v ml, V_{mer} je objem měřicí cely v ml, V_{exp} je objem expanzní cely v ml, P_r je plnicí tlak v Pa a P_f je konečný tlak v Pa.

Hustota pevných látek d_s (případně pravá hustota d_{tr}) v g/ml se ze získaného objemu vzorku V_{vz} a známé hmotnosti vzorku m_{vz} vypočte z rovnice:¹⁹

$$d_s = \frac{m_{vz}}{V_{vz}} \quad (3)$$

Při plynové pykometrii je možné použít různé analytické plyny. Stange, Scherf-Clavel, Gieseler použili ve své práci pro stanovení pyknometrické hustoty lyofilizátů helium, dusík a fluorid sírový.¹⁷ Zjistili, že fluorid sírový není vhodný, protože naměřené hodnoty vykazovaly značné rozdíly. Rozdíly nicméně byly zjištěny i při porovnání helia a dusíku díky omezené dostupnosti pórů a adsorpci plynu na povrchu materiálu. Při prezentaci výsledků je proto nezbytné uvádět s jakým plynem byla provedena stanovení.¹⁷

Rozhodujícím parametrem pro volbu plynu je účinný průřez jeho molekuly a velikost pórů v částicích. Z toho důvodu se jako nejvhodnější analytický plyn jeví helium, které má vysokou schopnost pronikat i do malých otevřených pórů.¹⁹

Samotná stanovení obecně probíhají v následujících krocích:

1. Naplnění měřicí nádoby vzorkem.
2. Propláchnutí a očištění vzorku proudem helia.

3. Měření objemu vzorku naplněním měřicí cely heliem za požadovaného plnicího tlaku.

4. Měření rovnovážného tlaku po přepuštění hélia do expanzní cely.¹⁶

Měření plynovým pyknometrem se provádí při teplotě 15°C až 30°C, která se nesmí během měření měnit o více než 2°C, protože by docházelo k ovlivnění výsledného objemu plynu.¹⁹ V současnosti jsou moderní přístroje schopny pracovat se změnami teploty během měření a automaticky přepočítávat objemy plynu v závislosti na aktuální teplotě.

Plynový pyknometr je nutné před vlastním měřením kalibrovat pomocí vhodného kalibračního standardu, nejčastěji kovových kuliček o přesně známém objemu. Pro přesné měření a zabránění systematické chybě při stanovení je doporučeno přístroj kalibrovat denně před začátkem měření.¹⁶

Nádobku na vzorek je nutné naplnit dostatečným množstvím vzorku, které se doporučuje přibližně na 75% celkového objemu nádobky. Pokud je materiálu příliš málo dochází k podhodnocení výsledné hustoty až o 0,03 g/ml. V této závislosti je nutné pro měření vzorku zvolit adekvátní velikost nádobky (od 0,5 do 100 ml) tak, aby byla naplněna do již zmíněných 75% celkového objemu nádobky.¹⁶

Důležitým parametrem je při měření počet proplachových cyklů, které ovlivní výslednou hustotu materiálu, protože se proplachem vzorku snažíme dosáhnout kompletního očištění vzorku od vlhkosti, vzduchu, těkavých látek a jiných reziduí naadsorbovaných na povrch vzorku. Počet proplachů je vysoce závislý na charakteru měřeného materiálu.¹⁶ Pokud je na povrchu adsorbováno velké množství molekul plynných látek, může být počet proplachů vysoký. Počet proplachů lze předem nastavit v rozmezí 0 – 99. Některým materiálům postačí propláchnutí v 10 cyklech, pro jiné materiály, zejména vysoce porézní, je i 60 čistících cyklů nedostačujících. Pro reprodukovatelnost měření musí být optimální počet proplachů stanoven pro každou měřenou látku experimentálně.¹⁶ Experimentálně bylo prokázáno, že i krystalické suroviny musí být před analýzou očištěny minimálním počtem proplachů nezávisle na použitém plynu, jinak by mohlo dojít k naměření falešně zvýšených hustot v důsledku přítomnosti těkavých látek naadsorbovaných na povrch vzorku.¹⁷

Výsledné hodnoty hustoty mohou být ovlivněny v důsledku odstranění určitého množství molekul vody adsorbované na povrchu materiálu. Proto je nezbytné vzorky před měřením upravit, např. vysušením, a je nutné uvádět, zda byl vzorek měřen bez úprav nebo za určitých podmínek vysušen.¹⁹

Pyknometrická hustota v současnosti představuje nejbližší přiblížení k hodnotám pravé hustoty částic vypočítané z molekulové hmotnosti a krystalografických dat s přihlédnutím na vnitřní strukturu částice.¹⁶ Plynová pyknometrie je jako plně automatizovaná metoda široce využívaná pro studium řady materiálů zahrnující např. vzorky uhlí, polymerní vlákna, sopečné půdy, vlnu, meteority, obilná zrna nebo práškové materiály.¹⁸

6.3.3 Sypná hustota

Sypná hustota d_b v g/ml je definována jako poměr hmotnosti prášku a objemu volně nasypného lože prášku, který zahrnuje intrapartikulární nepřístupné prostory, otevřené póry i volné prostory mezi částicemi vyplněné vzduchem.² Sypná hustota je proto závislá jak na vlastní hustotě prášku, tak i na jeho prostorovém uspořádání určující výsledný objem, který zaujímá práškové lože.²⁰ Sypná hustota primárně závisí na velikosti částic a jejich distribuci, tvaru částic a jejich tendenci na sobě ulpívat.^{2,21}

Měření sypné hustoty je snadno proveditelné pomocí odměrného válce, ale výsledné hodnoty hustoty silně závisí na přípravě, skladování a zacházení se vzorkem. Proto je nezbytné u výsledků sypné hustoty uvádět, jak bylo stanovení provedeno a za jakých podmínek.²⁰ Dle ČL 2009 D 2015 lze sypnou hustotu stanovit třemi vhodnými metodami: 1. změřením objemu prášku o známé hmotnosti za použití odměrného válce definovaného objemu, 2. stanovením hmotnosti prášku o známém objemu prošlého volumetrem do nádobky, 3. naplněním prášku do měřicí nádobky.²⁰

Lože suchého prášku v prázdných prostorech mezi částicemi obsahuje vzduch, případně další plyny, jejichž hustotu můžeme považovat za zanedbatelnou ve srovnání s hustotou pevných látek, proto můžeme sypnou hustotu d_b (g/ml) vypočítat z hmotnosti prášku m_{vz} a jeho sypného objemu V_b dle rovnice:²²

$$d_b = \frac{m_{vz}}{V_b} \quad (4)$$

6.3.4 Setřesná hustota

Setřesná hustota d_t v g/ml je poměr hmotnosti prášku a jeho objemu po definovaném počtu sklepnutí. Obecně ji můžeme definovat jako zvýšenou sypnou hustotu, které dosáhneme mechanickým sklepáváním volně nasypaného prášku v nádobce nebo odměrném válci. Nejčastěji se pro výpočet setřesné hustoty používá objem prášku po 1250 sklepnutí.²⁰

$$d_t = \frac{m_{vz}}{V_{1250}} \quad (5)$$

Ke sklepávání prášku dochází nejčastěji v intervalu 10, 50 a 1250 klepnutí, přičemž některé práškové materiály vyžadují pro stanovení konečného objemu dvojnásobný počet sklepnutí, tedy 2500. Při stanovení je důležité uvádět, jakou metodou bylo provedeno měření, počet sklepnutí za minutu a výšku klepnutí (nejčastěji $3 \pm 0,2$ mm).²⁰

6.4 Porozita

Porozita je charakteristikou prášků a reálné prášky dosahují v mnoha případech extrémních hodnot, které se pohybují v rozmezí 10 – 90%. Porozita prášků je ovlivněna mnoha faktory, především velikostí, tvarem a vlastnostmi povrchu částic. Sama struktura pórů ovlivňuje výslednou hustotu prášků.²

Pro porozitu je rozhodující velikost částic. V systémech s dokonale kulovitými částicemi je nezávislá na velikosti, ale v reálných prášcích je obecně zvýšený prázdný prostor mezi částicemi vyplněný vzduchem, kde se významnou měrou podílí nejednotná velikost a nepravidelný tvar částic. Porozita se zvyšuje se snižující se velikostí částic.²

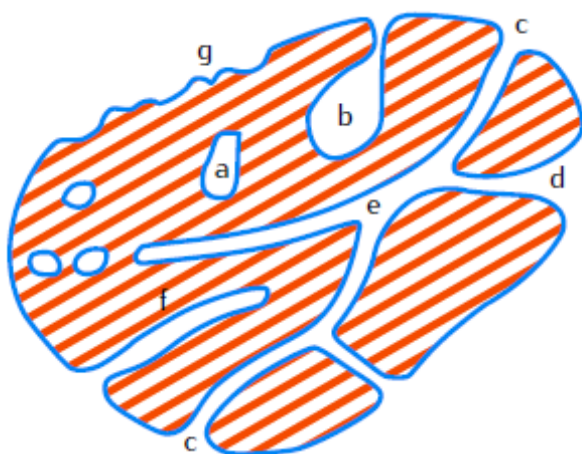
Porézní látka je pevná látka obsahující póry (dutinky, kanálky nebo mezery), které mají větší hloubku než šířku obvykle v rozmezí velikosti od 1,0 nm do 0,1 mm.⁶ Porozita prášku zahrnuje plochu vnitřních pórů a prázdné prostory mezi jednotlivými

částicemi, proto ji můžeme definovat jako poměr objemu dostupných pórů a prostorů mezi částicemi k celkovému objemu zaujímaného vzorkem.³

Druhy pórů jsou ilustrovány na Obr. 3. V závislosti na přístupnosti póru pro tekutiny a plyny rozlišujeme:

1. uzavřené póry nedostupné pro plyny a tekutiny (a); tyto póry ovlivňují hustotu a mechanickou pevnost částic,
2. otevřené póry, které jsou propojeny s povrchem a jsou dostupné pro plyny a kapaliny. Otevřené póry dále klasifikujeme jako: otevřené póry na jednom konci (b), slepé póry (f), průchozí póry otevřené na obou koncích (c).²³

Podle tvaru pórů je dále dělíme na cylindrické otevřené (c), slepé (f), baňkovité (b), trychtýřovité (d).²³



Obr. 3 Průřez porézní částicí a nejběžnější tvary pórů²³

Póry se dělí dle IUPAC klasifikace podle jejich šířky do 3 skupin:²⁴

1. mikropóry se šířkou menší než 2 nm,
2. mezopóry se šířkou v rozmezí 2 – 50 nm,
3. makropóry se šířkou větší než 50 nm.

Přesnou hodnotu porozity nemůžeme v reálných systémech stanovit pomocí výpočtu, musí být stanovena experimentálně. Nicméně volné prostory v prášcích (voids) vyplněné vzduchem můžeme vypočítat z pravého objemu V_{tr} (ml) a sypaného objemu V_b (ml) práškového materiálu dle rovnice:²

$$voids = \frac{V_b - V_{tr}}{V_b} \quad (6)$$

Porozita ε , představující procento volného prostoru v práscích, může být stanovena z pravé hustoty d_{tr} a sypné hustoty prášku d_b následujícím výpočtem.²

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{d_b}{d_{tr}}\right) \cdot 100 \quad (7)$$

Porozita ε také udává vztah mezi sypnou hustotou d_b a hustotou pevných látek d_s , kdy porozita představuje poměr objemu volného prostoru (mezičásticového i v rámci částic) V_{voids} a sypným objemem lože prášku V_b zahrnující všechny prostory.²⁵

$$\varepsilon = \frac{V_{voids}}{V_b} \quad (8)$$

Sypná hustota silně závisí na stavu kompaktace nebo komprese sypkých materiálů, kdy se s vzrůstající konsolidací porozita snižuje a sypná hustota se naopak zvyšuje.²⁵

Vhodným parametrem vyjadřujícím porozitu je distribuce velikosti pórů, která může být stanovena metodou adsorpce plynu nebo rtuťovou porozimetrií. Měření pomocí adsorpce plynu je limitováno malým průměrem pórů, proto je častěji využívána metoda rtuťové porozimetrie.³

Vzhledem k faktu, že většina porézních látek vykazuje velmi složitou strukturu pórů, mohou se výsledky získané z různých měření lišit, a proto pro kompletní charakterizaci porézní struktury nelze spoléhat pouze na jednu metodu stanovení. Výběr vhodné metody proto silně závisí na porézní struktuře, chemické a fyzikální povaze vzorku a na rozsahu velikosti pórů.²⁶

6.4.1 Rtuťová porozimetrie

Rtuťová porozimetrie je založena na principu kapilárního vztlínání, kdy je rtuť jako nesmáčivá kapalina vtlačena do extrémně malých prostorů za použití extrémně vysokých tlaků. Se vzrůstajícím tlakem proniká rtuť do menších pórů.³ Technika rtuťové porozimetrie může být použita k vyhodnocení volných prostorů jak v částicích, tak i mezičásticových prostorů v rozsahu velikosti od 3 nm do 1 μ m. Problémem metody je fakt, že při současném stanovení obou hodnot nerozlišuje mezi prostory uvnitř částice a mezi částicemi.⁶

Při tlaku 0,1 MPa, což představuje přibližnou hodnotu atmosférického tlaku, jsou vždy zaplněny póry větší než 7 μm . Zatímco tlak vyšší než 100 MPa, což je přibližně 1000 atmosfér, je potřebný pro zaplnění prostorů menších než 7 μm . Naopak pro póry větší než 7 μm je nutné použít nízkotlakou komoru s vakuem.²⁴ Metoda je omezena maximální hodnotou použitého tlaku na 400 MPa, díky kterému může rtuť prostupovat do pórů o maximální velikosti 0,003 μm .²⁶

Rtuťová porozimetrie je obecně založena na měření objemu rtuti, pronikajícího do porézní struktury vzorku, jako funkcí použitého tlaku. Jsou proměřovány pouze póry, do kterých je rtuť schopna při použitém tlaku proniknout. Použitý tlak je pak nepřímo úměrný vnitřnímu průměru pórů.²⁶

Vzorek se při měření naplní do měřící cely, provede se odplynění a částice se zcela obklopí rtutí. V závislosti na velikosti aplikovaného tlaku začne rtuť penetrovat dovnitř pórů, prasklin, trhlin a volných prostorů mezi částicemi práškového materiálu.¹⁸ Objem rtuti vtlačení do vzorku je zaznamenáván elektricky pomocí kapilárního dilatometru a výstupem je intruzní křivka, kterou lze přímo převést na kumulativní křivku distribuce velikosti pórů. Její derivací dostáváme frekvenční křivku distribuce velikosti pórů.²⁴

Existují nepatrné, ale důležité rozdíly v metodě stanovení objemu pevné látky, kterou lze měřit ve formě monolitického kusu nebo ve formě rozetřeného prášku, kdy dochází k odhalení povrchu intrapartikulárních uzavřených pórů, čímž se stává jejich povrch dostupný pro rtuť. Je nutné při stanovení uvádět, v jaké formě vzorku proběhlo měření.¹⁸

V případě vzorku obsahujícího menší rozměr pórů, než které lze stanovit rtuťovou porozimetrií, použijeme pro určení objemu částic prášku metodu plynové pyknometrie, kdy helium nebo dusík snadněji pronikají do mikropórů, které jsou pro rtuť nedosažitelné.¹⁸

6.5 Specifický povrch prášků

Spolu s tvarem, velikostí, hustotou a porozitou představuje specifický povrch prášku jednu z významných charakteristik, která se podílí na výsledném chování sypkých materiálů. Sám specifický povrch v m^2/g ovlivňuje hustotu a porozitu prášků. Velikost specifického povrchu rozhoduje o rychlosti rozpouštění dané látky a sypanosti materiálu. Obecně platí, že se zmenšující se velikostí částic narůstá hodnota specifického povrchu a tím narůstá rychlost rozpouštění částic, ale sypanost prášku se snižuje.³

Nejčastěji používanou metodu pro stanovení specifického povrchu prášků představuje adsorpce plynu pro částice velikosti od $0,03 \mu\text{m}$ do $1 \mu\text{m}$ nebo metoda průniku vzduchu pro částice velikost $1 - 100 \mu\text{m}$.³

6.5.1 Adsorpce plynu

Metoda adsorpce plynu poskytuje informace nejen o specifickém povrchu prášku, ale i o porozitě zahrnující póry na povrchu částice a distribuci šířek pórů a jejich objem.³ Princip metody je založen na faktu, že vystavíme-li pevnou látku plynu, mohou se molekuly plynu adsorbovat na povrch pevných částic. Zůstávají adsorbované po určitou dobu za podmínky nízkých teplot. Vráť-li se teplota vzorku na teplotu místnosti, dojde k uvolnění molekul plynu z povrchu pevné látky a tento jev nazýváme desorpce.³ Na základě tohoto poznatku můžeme stanovit specifický povrch prášku pomocí fyzikální adsorpce plynu na povrchu pevného vzorku a následně vypočítat množství plynu, které se naadsorbovalo na povrch pevné látky v jedné vrstvě, tzv. monovrstvě.²⁷

Při fyzikální adsorpci se molekuly inertních plynů poutají na povrch relativně slabými vazbami, především van der Waalsovými. Použité inertní plyny mohou být argon, dusík nebo krypton, které jsou při měření smíchány s nosným médiem, které se na povrch neadsorbuje (nejčastěji heliem). Rozhodujícím faktorem pro volbu plynu je použitá metoda stanovení, vlastnosti vzorku a velikost specifického povrchu prášku. Pro prášky s nízkou hodnotou specifického povrchu, menšího než $0,2 \text{m}^2/\text{g}$, je adsorbovaný podíl plynu nízký a v tomto případě se používá krypton, z důvodu

nízkého tlaku nasycených par. Metoda měření adsorpce dynamicky protékajícího plynu využívá vysušený dusík nebo krypton, zatímco při volumetrické metodě je doporučován dusík.²⁷

Sorpční izotermy získané měřením adsorpce a desorpce plynu jsou demonstrovány pomocí rovnice vyvinuté Brunauerem, Emmettem a Tellerem, obecně známé jako BET metoda. Metoda umožňuje stanovení specifického povrchu na základě matematického vyjádření, které představuje odhad počtu molekul adsorbovaného plynu potřebných k pokrytí povrchu pevné látky v monovrstvě.³

Před vlastním stanovením je nutné odstranit plyny a páry z povrchu prášku neadsorbované během výroby nebo při manipulaci s práškem. Specifický povrch by byl zkreslený a nabýval by nižších hodnot. Očištění se provede pomocí vakua nebo proplachem inertními plyny.²⁷

6.5.2 Průnik vzduchu (permeametrie)

Permeametrie představuje metodu stanovení specifického povrchu průnikem vzduchu ložem prášku. Permeace je metoda založená na průchodu plynu ložem prášku za mírně vyššího tlaku než je atmosférický. Proměřován je měrný povrch sypkých částic v m^2/g .⁶

Faktory, které působí jako odpor proti toku plynu, zahrnují plochu prášku, plochu povrchu lože prášku, velikost pórů a charakter plynu.³

Přístroj pro měření obsahuje permeační kyvetu, kam je umístěn prosátý vzorek. Po stlačení vzorku pístem v kyvetě je napojena na U-manometr. Po odstranění vzduchu ze vzorku se hodnotí rychlost průniku vzduchu porézní vrstvou prášku.²⁸

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Sorbitol (Merisorb 200) – Tereos Syral SAS; CAS N (50-70-4), Francie
(velikostní frakce 80-125 μm , 125-200 μm , 200-300 μm , 300-400 μm , 400-500 μm)

7.2 Použité přístroje

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

Tapped Density Tester ERWEKA GmbH D-63150 (ERWEKA, Německo)

Laboratorní váhy KERN 440-33N (KERN, Německo; $d=0,01$ g)

Optický mikroskop OLYMPUS BX 51 TF (Olympus Corporation, Japonsko)

Mikroskopická digitální kamera OLYMPUS DP72 (Olympus Corporation, Japonsko)

Analytické váhy ACCULAB ATILON ATL-224-V (Sartorius, Německo; $d=0,0001$ g)

Sušicí váhy Precisa XM 60 (Precisa Gravimetrics AG, Švýcarsko)

Plynový pyknometr AccuPyc II 1340 (Micromeritics®, USA)

7.3 Použité metody

7.3.1 Frakcionace vzorku

Při frakcionaci vzorku na jednotlivé velikostní frakce jsem postupovala dle doporučených postupů uvedených v ČL 2009 D 2015.¹⁴

Pro frakcionaci suroviny MS200 jsem použila sadu sít velikosti 80 μm , 125 μm , 200 μm , 300 μm , 400 μm a 500 μm . Před síťováním jsem každé síto zvažila s přesností na 0,1 g. Síta jsem sestavila od nejmenšího (s velikostí ok 80 μm) po největší (s velikostí ok 500 μm) a soustavu sít jsem umístila do síťovacího stroje RETCH. Na nejhrubší síto jsem nasypala surovinu a připevnila víko. Sadu sít jsem nechala třepat 5 minut při amplitudě 30. Poté jsem soustavu sít rozebrala a každé síto zvažila a zaznamenala hmotnost frakce na sítu. Síta jsem znovu sestavila a nechala jsem je třepat dalších 5 minut. Stejnou cestou jsem pokračovala, dokud rozdíl

hmotnosti na sítěch nebyl nižší než 0,1 g. Soustavu sít jsem rozebrala a frakci z každého síta jsem přemístila do zásobníků na vzorky jednotlivých frakcí.

Frakce byly označeny středním rozměrem x (μm) jako geometrickým průměrem rozmezí použitých sít.

7.3.2 Plynová pyknometrie

Při stanovení hustoty pevných látek d_s (g/ml) jsem postupovala dle doporučených postupů uvedených v ČL 2009 D 2015.¹⁹

Plynový pyknometr AccuPyc II 1340 jsem uvedla do provozu a současně jsem otevřela ventil tlakové lahve s heliem. Před vlastní prací s pyknometrem, je nutné, aby byl přístroj alespoň 2 hodiny temperován při teplotě místnosti. Pyknometr jsem nastavila na deset proplachů heliem a deset měření pro každý měřený vzorek. Pracovní tlak přístroje jsem nastavila na požadovaných 134,45 kPa.

Po temperaci přístroje jsem provedla kalibraci. Pyknometr bez měřicí cely se propláchně heliem. Poté jsem do komory pyknometru umístila měřicí celu o objemu 10 ml opatřenou víčkem – fritou. Utěsnila jsem víko přístroje a spustila proplach heliem v deseti cyklech. Po ukončení jsem komoru otevřela a do měřicí cely umístila standard, který je představován dvěma kovovými kuličkami o přesně definovaném celkovém objemu 6,370834 ml. K manipulaci s kuličkami jsem použila rukavice. Měřicí celu jsem uzavřela fritou, pyknometr utěsnila víkem a spustila kalibraci za výše zmíněných podmínek. Pro co nejpřesnější měření je doporučeno opakovat kalibraci přístroje na začátku souvislého měření (např. ráno před zahájením měření).

Po ukončení kalibrace jsem pyknometr otevřela a vyjmula celu se standardem. Prázdou celu bez víčka jsem vytárovala na analytických vahách (s přesností na 0,1 mg). Celu jsem opatrně naplnila měřeným vzorkem přibližně centimetr od horního okraje, zvažila na analytických vahách a hmotnost vzorku jsem zadala do přístroje. Celu jsem uzavřela víčkem, vložila do komory pyknometru a komoru uzavřela. Spustila jsem měření, které stejně jako kalibrace probíhalo v deseti cyklech.

Po skončení analýzy, jsem si do tabulky poznamenala naměřené hodnoty hustoty pevných látek d_s v g/ml.

Poté jsem vyjmula měřící celu, opatrně vysypala vzorek a případné zbytky částic vyfoukala tlakovým vzduchem, celu znovu naplnila vzorkem a opakovala měření. Pro každou frakci sorbitolu jsem měření 5x opakovala.

Poté jsem vzorek sorbitolu vysušila na sušících vahách a měření za stejných podmínek opakovala 5x pro vysušený vzorek.

Výsledky jsem uvedla pro jednotlivé frakce v souhrnných tabulkách 1. až 12; v závorce jsou uvedeny hodnoty směrodatných odchylek.

7.3.3 Sušení vzorku

Pro sušení vzorku jsem použila sušící váhy Precisa XM 60. Váhy jsem uvedla do provozu, v programu nastavila teplotu sušení 65°C a maximální čas sušení 10 minut. Vytárovala jsem hliníkovou misku a navázila na ní přibližně dva gramy vzorku a vzorek rozprostřela, aby byla vrstva vzorku rovnoměrná. Poté jsem uzavřela víko sušících vah a spustila sušení. Sušení probíhalo do ustavení rovnováhy. Hodnoty vlhkosti (%) jsem zaznamenala do tabulky a vypočetla průměrné hodnoty.

7.3.4 Kinetika sklepávání

Při stanovení kinetiky sklepávání (konsolidace) jsem použila zařízení pro setřesení vzorků ERWEKA s možností sklepávání 250 ± 15 klepnutí z výšky $3 \pm 0,2$ mm.²⁰ Pro měření jsem použila odměrný válec o objemu 25 ml, který jsem vytárovala na vahách a poté jsem do něj opatrně navrstvila vzorek do objemu 25,0 ml. Odečetla jsem hmotnost vzorku ve válci s přesností na 0,01 g. Poté jsem válec upevnila do zařízení a přístroj jsem uvedla do chodu. Měřila jsem objem vzorku po 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 a 200 sklepnutích. Pro každou frakci jsem měření prováděla 10x.

Vypočítala jsem setřesnou hustotu d_t (g/ml) a průměrné hodnoty jsem poznamenala do Tab. 14.

7.3.5 Určení porozity částic

Pro nedostupnost dat pravé hustoty částic d_{tr} (g/ml) jsem pro výpočet porozity použila pyknometricky stanovenou hustotu pevných látek d_s (g/ml), která je považována za aproximaci pravé hustoty. Z naměřených hodnot sypané hustoty d_b

(g/ml) určené ve skleněném válci a z hustoty pevných látek d_s (g/ml) získané při měření heliovým pyknometrem jsem pro jednotlivé velikostní frakce i základní surovinu Merisorb 200 vypočetla porozitu ε (%) podle rovnice (9).²

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (9)$$

Výsledky jsou ilustrovány na Obr. 6.

7.3.6 Optická mikroskopie

Při optické mikroskopii jsem postupovala dle doporučených postupů uvedených v ČL 2009 D 2015.⁷ Měřila jsem velikostní frakce sorbitolu (MS200).

Mikroskop OLYMPUS jsem uvedla do provozu společně s počítačem. Následně jsem spustila počítačový program AnalySISauto, ve kterém probíhalo pozorování a proměrování částic. Před měřením jsem nastavila parametry rozlišení kamery a fotoaparátu. Vzorky jsem pozorovala při rozlišení kamery 1360x1024 a následně snímkovala pomocí fotoaparátu ve třech různých rozlišeních (4140x3096, 1360x1024, 680x510 px).

Na podložní sklíčko jsem nanasla malé množství vzorku a jemným poklepáním vzorek rozprostřela, aby došlo k rozrušení případných shluků ve vzorku. Případné viditelné shluky částic jsem rozvolnila mírným poklepáváním hranou kopistky na spodní stranu podložního sklíčka. Takto připravený vzorek jsem opatrně přemístila pod objektiv mikroskopu a předběžným prohlédnutím vzorku jsem zkontrolovala, že jsou částice vzorku přiměřeně rozptýlené.

Při vlastním měření se postupovalo jedním směrem od zvoleného počátečního bodu a částice se měřily po jejich zaostření. Částice v jednotlivých velikostních frakcích byly vyhledávány pomocí parametru Max Y (μm), tj. maximálního vnitřního vertikálního rozměru částice. Částice jsem vyfotila při třech různých rozlišeních fotoaparátu a pomocí počítačového programu zaznamenala granulometrické parametry pro 150 částic v každé frakci.

Výsledky měření jsem zaznamenala do tabulky a snímky částic při jednotlivých zvětšeních uložila. Z naměřených dat jsem vypočetla průměrné hodnoty parametrů a směrodatné odchylky. Souhrnné výsledky při jednotlivých rozlišeních fotoaparátu jsou uvedeny v Tab. 15 – 17.

8 Výsledky

Tab. 1 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 100 μm (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4917	1,4912	1,4920	1,4922	1,4922
1,4921	1,4912	1,4920	1,4925	1,4927
1,4923	1,4917	1,4921	1,4925	1,4927
1,4925	1,4917	1,4924	1,4923	1,4928
1,4925	1,4919	1,4925	1,4930	1,4927
1,4927	1,4917	1,4926	1,4927	1,4927
1,4926	1,4919	1,4925	1,4927	1,4928
1,4929	1,4918	1,4922	1,4927	1,4928
1,4927	1,4918	1,4926	1,4926	1,4923
1,4927	1,4918	1,4927	1,4929	1,4927
1,4924 g/ml (0,00044)				

Tab. 2 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 158 μm (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4884	1,4894	1,4881	1,4883	1,4875
1,4882	1,4896	1,4883	1,4875	1,4884
1,4888	1,4898	1,4881	1,4875	1,4874
1,4888	1,4898	1,4887	1,4876	1,4883
1,4888	1,4900	1,4888	1,4876	1,4876
1,4889	1,4901	1,4881	1,4876	1,4885
1,4890	1,4894	1,4880	1,4877	1,4876
1,4893	1,4901	1,4882	1,4877	1,4884
1,4895	1,4899	1,4889	1,4878	1,4878
1,4892	1,4900	1,4884	1,4879	1,4878
1,4885 g/ml (0,00082)				

Tab. 3 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 245 μm (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4871	1,4866	1,4870	1,4878	1,4870
1,4870	1,4874	1,4874	1,4883	1,4872
1,4872	1,4868	1,4875	1,4882	1,4873
1,4873	1,4871	1,4876	1,4884	1,4881
1,4875	1,4871	1,4876	1,4884	1,4875
1,4875	1,4872	1,4878	1,4879	1,4872
1,4873	1,4874	1,4876	1,4883	1,4875
1,4878	1,4870	1,4877	1,4883	1,4877
1,4876	1,4876	1,4877	1,4881	1,4876
1,4878	1,4872	1,4878	1,4883	1,4875
1,4876 g/ml (0,00044)				

Tab. 4 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 346 μm (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4855	1,4853	1,4856	1,4857	1,4861
1,4856	1,4859	1,4861	1,4860	1,4864
1,4859	1,4856	1,4856	1,4859	1,4864
1,4858	1,4858	1,4859	1,4859	1,4865
1,4860	1,4848	1,4849	1,4864	1,4866
1,4859	1,4854	1,4857	1,4861	1,4865
1,4854	1,4857	1,4859	1,4861	1,4863
1,4861	1,4851	1,4861	1,4859	1,4868
1,4864	1,4854	1,4863	1,4862	1,4867
1,4862	1,4857	1,4858	1,4863	1,4868
1,4859 g/ml (0,00045)				

Tab. 5 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 447 μm (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4848	1,4848	1,4851	1,4857	1,4855
1,4848	1,4849	1,4848	1,4855	1,4861
1,4848	1,4850	1,4854	1,4854	1,4861
1,4849	1,4848	1,4857	1,4854	1,4860
1,4849	1,4852	1,4853	1,4856	1,4858
1,4851	1,4850	1,4850	1,4858	1,4859
1,4851	1,4846	1,4847	1,4854	1,4859
1,4853	1,4848	1,4849	1,4852	1,4858
1,4851	1,4848	1,4849	1,4856	1,4860
1,4851	1,4847	1,4854	1,4858	1,4861
1,4853 g/ml (0,00045)				

Tab. 6 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro MS200 (nesušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4861	1,4863	1,4866	1,4877	1,4869
1,4863	1,4864	1,4864	1,4873	1,4873
1,4862	1,4868	1,4865	1,4875	1,4877
1,4867	1,4865	1,4866	1,4878	1,4875
1,4868	1,4864	1,4866	1,4876	1,4872
1,4869	1,4866	1,4866	1,4877	1,4875
1,4867	1,4868	1,4863	1,4871	1,4871
1,4867	1,4868	1,4865	1,4876	1,4871
1,4865	1,4869	1,4866	1,4877	1,4875
1,4869	1,4862	1,4864	1,4878	1,4880
1,4869 g/ml (0,00052)				

Tab. 7 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 100 μm (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4781	1,4790	1,4783	1,4772	1,4787
1,4779	1,4789	1,4784	1,4772	1,4788
1,4778	1,4792	1,4784	1,4775	1,4791
1,4779	1,4791	1,4787	1,4776	1,4791
1,4779	1,4793	1,4787	1,4776	1,4791
1,4782	1,4791	1,4788	1,4776	1,4791
1,4780	1,4792	1,4785	1,4775	1,4791
1,4781	1,4792	1,4788	1,4774	1,4795
1,4781	1,4792	1,4788	1,4771	1,4793
1,4782	1,4798	1,4788	1,4777	1,4792
1,4785 g/ml (0,00069)				

Tab. 8 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 158 μm (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4780	1,4777	1,4766	1,4762	1,4741
1,4781	1,4776	1,4768	1,4760	1,4744
1,4780	1,4779	1,4766	1,4760	1,4741
1,4780	1,4778	1,4767	1,4758	1,4744
1,4782	1,4781	1,4770	1,4763	1,4745
1,4781	1,4779	1,4771	1,4765	1,4744
1,4780	1,4776	1,4768	1,4761	1,4739
1,4783	1,4777	1,4770	1,4760	1,4741
1,4780	1,4779	1,4771	1,4762	1,4745
1,4778	1,4781	1,4770	1,4767	1,4747
1,4766 g/ml (0,00138)				

Tab. 9 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 245 μm (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4774	1,4765	1,4770	1,4767	1,4777
1,4773	1,4768	1,4771	1,4766	1,4778
1,4775	1,4765	1,4778	1,4766	1,4776
1,4773	1,4767	1,4775	1,4762	1,4777
1,4773	1,4767	1,4775	1,4764	1,4780
1,4771	1,4767	1,4774	1,4765	1,4778
1,4775	1,4767	1,4775	1,4765	1,4777
1,4772	1,4769	1,4772	1,4768	1,4778
1,4772	1,4772	1,4772	1,4766	1,4778
1,4774	1,4770	1,4777	1,4769	1,4776
1,4772 g/ml (0,00047)				

Tab. 10 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 346 μm (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4773	1,4770	1,4772	1,4775	1,4779
1,4774	1,4774	1,4776	1,4776	1,4779
1,4771	1,4774	1,4776	1,4778	1,4781
1,4769	1,4774	1,4775	1,4776	1,4779
1,4771	1,4773	1,4776	1,4774	1,4779
1,4772	1,4776	1,4775	1,4778	1,4782
1,4772	1,4775	1,4774	1,4779	1,4778
1,4773	1,4774	1,4776	1,4782	1,4779
1,4771	1,4774	1,4774	1,4777	1,4778
1,4768	1,4773	1,4777	1,4781	1,4779
1,4775 g/ml (0,00033)				

Tab. 11 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro frakci 447 μm (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4780	1,4765	1,4770	1,4775	1,4780
1,4777	1,4770	1,4773	1,4779	1,4774
1,4785	1,4771	1,4773	1,4778	1,4777
1,4783	1,4770	1,4775	1,4779	1,4781
1,4786	1,4767	1,4774	1,4767	1,4785
1,4781	1,4766	1,4769	1,4776	1,4775
1,4780	1,4767	1,4773	1,4779	1,4778
1,4778	1,4771	1,4775	1,4776	1,4778
1,4781	1,4758	1,4775	1,4766	1,4781
1,4777	1,4763	1,4775	1,4768	1,4779
1,4775 g/ml (0,00061)				

Tab. 12 Hustota pevných látek d_s (g/ml) pro MS200 (vysušený vzorek)

1	2	3	4	5
1,4782	1,4779	1,4784	1,4759	1,4784
1,4787	1,4785	1,4784	1,4776	1,4780
1,4788	1,4782	1,4796	1,4779	1,4780
1,4790	1,4788	1,4791	1,4760	1,4780
1,4782	1,4783	1,4772	1,4776	1,4781
1,4784	1,4778	1,4793	1,4777	1,4782
1,4782	1,4788	1,4778	1,4775	1,4782
1,4784	1,4785	1,4798	1,4773	1,4782
1,4780	1,4780	1,4789	1,4779	1,4786
1,4786	1,4783	1,4784	1,4777	1,4786
1,4782 g/ml (0,00071)				

Tab. 13 Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pro hodnocení vlivu velikosti frakce a sušení na hustotu pevných látek d_s (g/ml)

Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F_{krit}
Frakce	0,001014	4	0,000254	556,73	$\leq 0,01$	2,39
Sušení	0,013712	1	0,013712	30101,03	0	3,86
Interakce	0,000625	4	0,000156	343,01	$\leq 0,01$	2,39
Mezi	0,000223	490	$4,56 \cdot 10^{-7}$			
Celkem	0,015575	499				

Tab. 14 Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu d_t (g/ml)

x (μm)	0	2	4	6	8	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	200
100	0,5631	0,5907	0,6089	0,6210	0,6287	0,6327	0,6358	0,6384	0,6393	0,6402	0,6402	0,6410	0,6422	0,6425	0,6425	0,6451
158	0,5962	0,6218	0,6414	0,6480	0,6520	0,6538	0,6601	0,6601	0,6610	0,6616	0,6616	0,6619	0,6621	0,6621	0,6627	0,6654
245	0,6283	0,6419	0,6491	0,6523	0,6540	0,6553	0,6586	0,6633	0,6667	0,6696	0,6716	0,6745	0,6774	0,6797	0,6809	0,6890
346	0,6495	0,6588	0,6628	0,6644	0,6666	0,6682	0,6732	0,6706	0,6791	0,6817	0,6843	0,6875	0,6895	0,6910	0,6925	0,6978
MS200	0,6456	0,6722	0,6853	0,6874	0,6894	0,6912	0,6951	0,6981	0,7002	0,7020	0,7026	0,7048	0,7057	0,7085	0,7116	0,7195

Tab. 15 Geometrické parametry částic sorbitolu při rozlišení 4140x3096 px

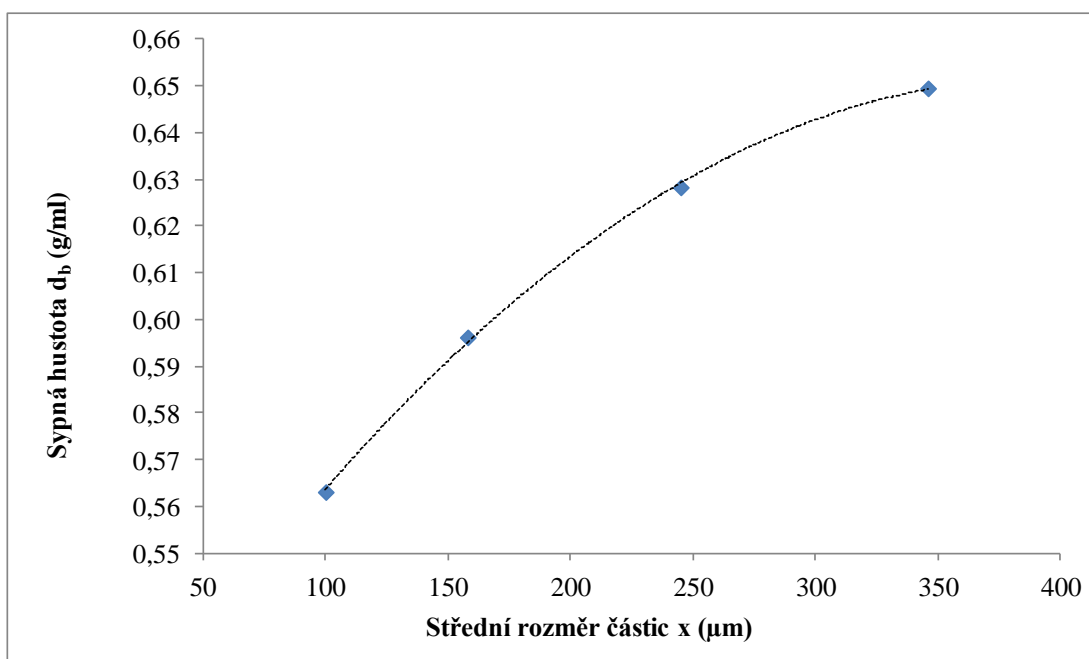
Velikostní třída (μm)	x (μm)	A (μm^2)	A_{sv}	ECD (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)	P (μm)	SF	Sph.	F_{Max} (μm)	F_{Min} (μm)
80-125	100	11471,5	1,40	120,14	131,75	121,51	452,90	0,70	0,55	150,18	105,24
125-200	158	24895,7	1,34	176,51	190,60	171,51	665,65	0,70	0,59	217,22	157,63
200-300	245	55854,8	1,27	265,69	284,83	260,56	991,99	0,72	0,65	316,97	243,80
300-400	346	109035,5	1,28	371,57	400,08	359,99	1415,37	0,69	0,64	444,77	340,04
400-500	447	149471,2	1,22	435,00	451,96	443,89	1645,57	0,70	0,69	509,69	406,91

Tab. 16 Geometrické parametry částic sorbitolu při rozlišení 1360x1024 px

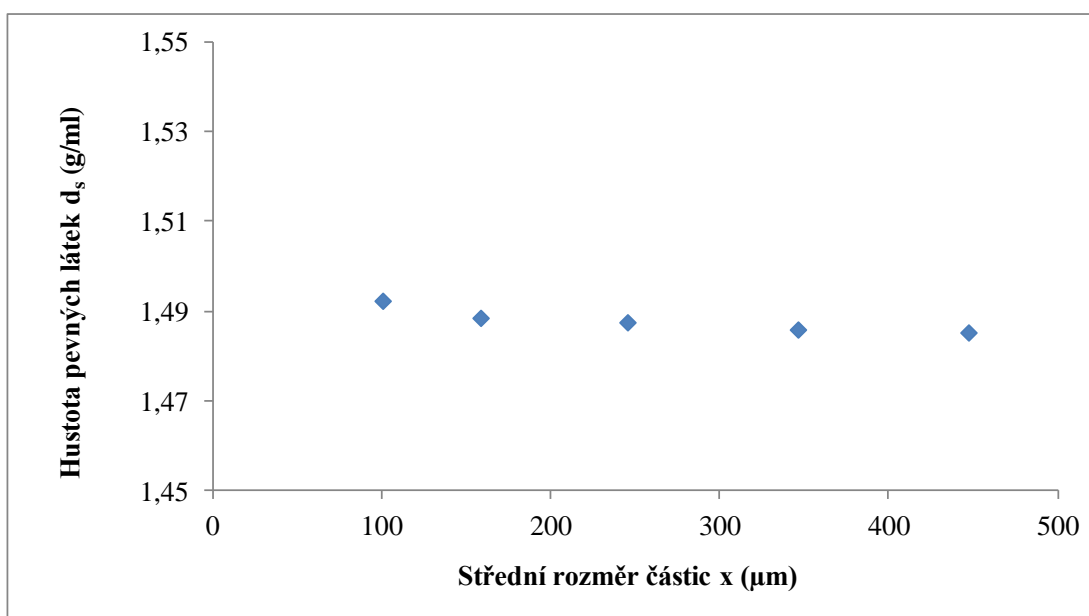
Velikostní třída (μm)	x (μm)	A (μm ²)	A _{sv}	ECD (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)	P (μm)	SF	Sph.	F _{Max} (μm)	F _{Min} (μm)
80-125	100	11700,9	1,41	121,33	133,57	113,30	436,60	0,77	0,55	152,16	106,36
125-200	158	25331,8	1,35	178,00	192,55	172,55	640,08	0,77	0,58	219,54	158,84
200-300	245	57065,9	1,27	268,56	288,89	262,50	951,16	0,79	0,65	320,82	246,35
300-400	346	111423,9	1,29	375,62	405,81	362,71	1338,97	0,78	0,64	450,34	343,51
400-500	447	152755,6	1,22	439,75	458,45	447,26	1571,53	0,78	0,69	515,57	411,38

Tab. 17 Geometrické parametry částic sorbitolu při rozlišení 680x510 px

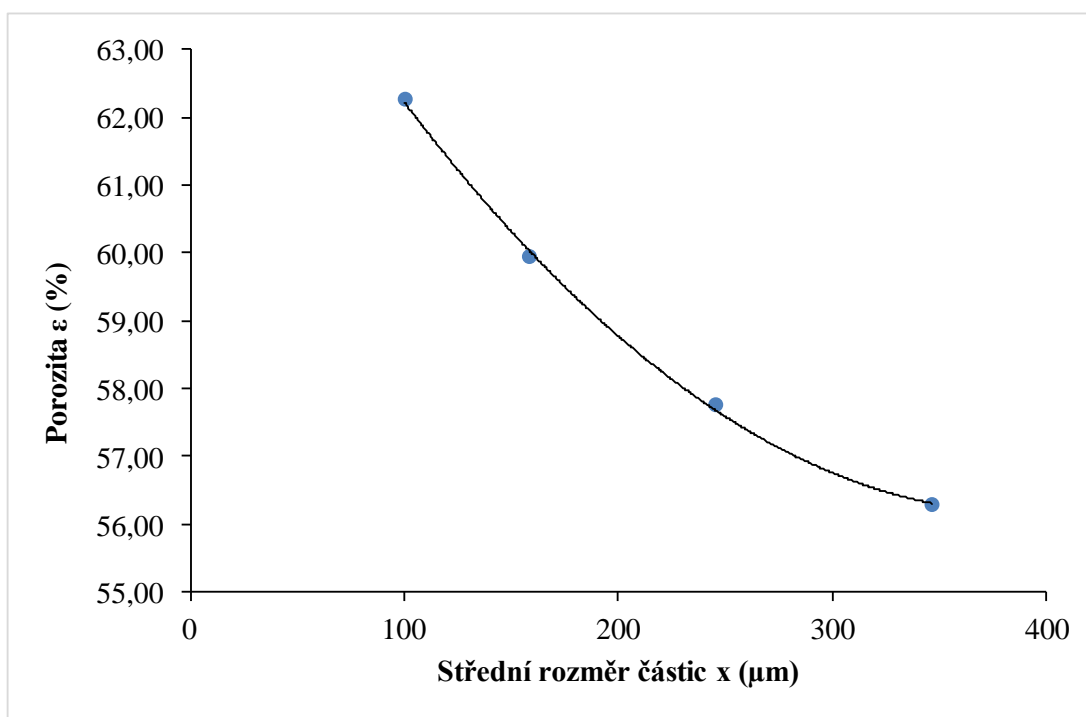
Velikostní třída (μm)	x (μm)	A (μm ²)	A _{sv}	ECD (μm)	Max X (μm)	Max Y (μm)	P (μm)	SF	Sph.	F _{Max} (μm)	F _{Min} (μm)
80-125	100	11629,2	1,41	120,96	133,39	112,89	429,71	0,79	0,54	152,22	106,18
125-200	158	25139,8	1,35	177,31	192,07	171,82	629,98	0,79	0,58	219,21	158,46
200-300	245	56748,6	1,27	267,80	288,24	261,73	935,95	0,81	0,65	320,42	245,89
300-400	346	111077,2	1,29	375,03	405,32	362,10	1317,87	0,80	0,64	450,10	343,20
400-500	447	152344,4	1,22	439,16	458,03	446,65	1547,62	0,80	0,69	515,34	411,15



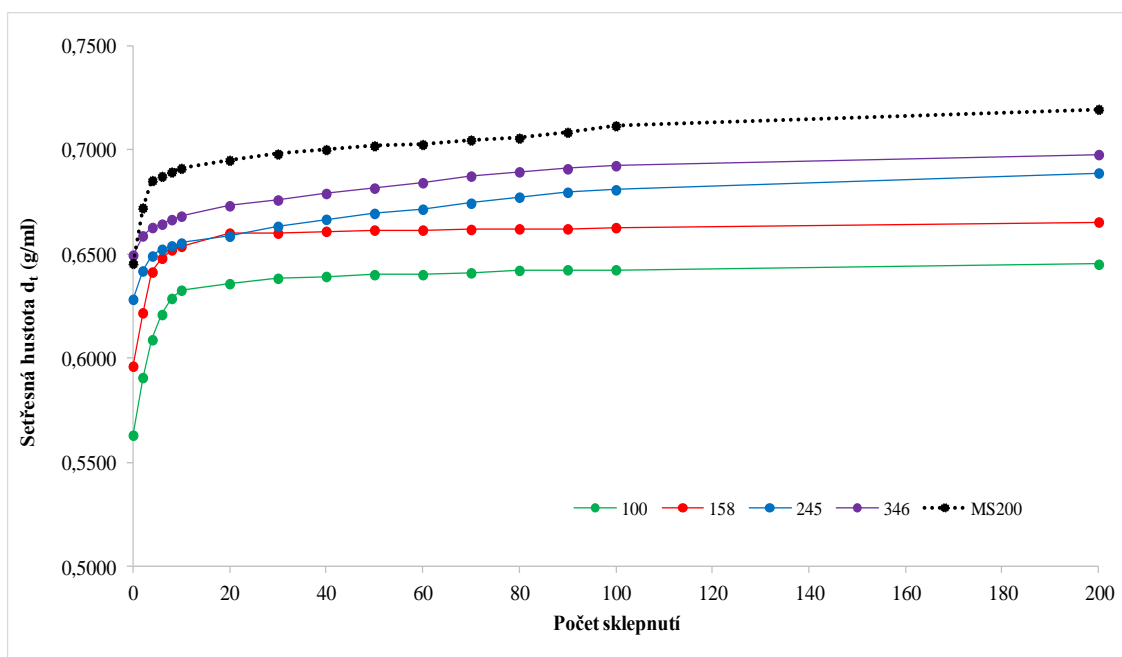
Obr. 4 Závislost sypné hustoty d_b (g/ml) na středním rozměru částic x (μm)



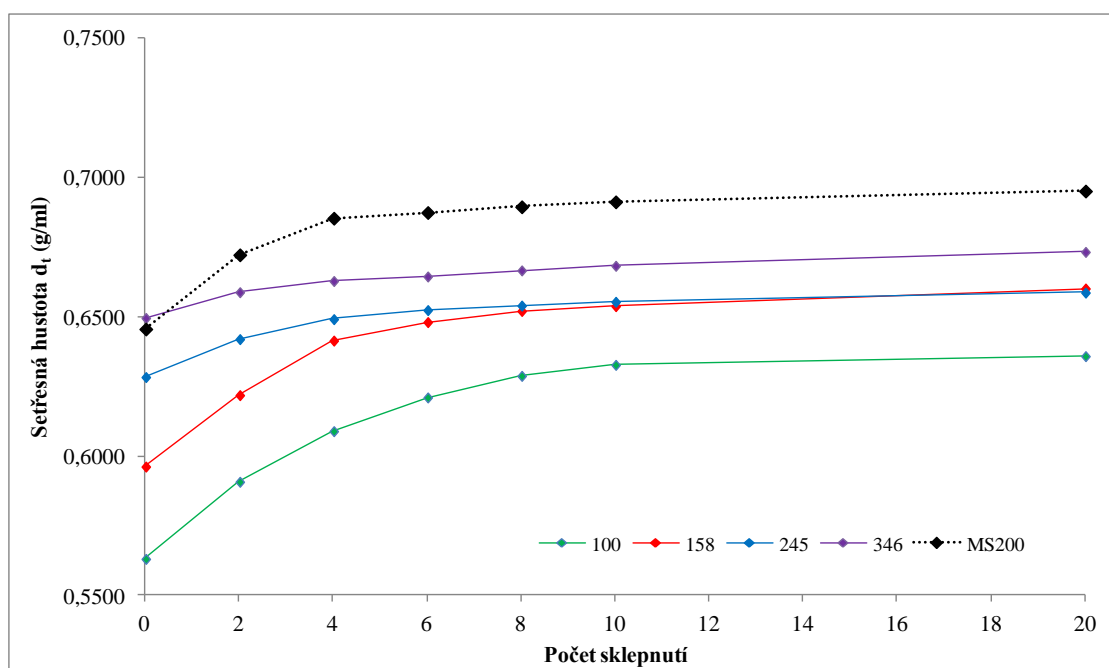
Obr. 5 Závislost hustoty pevných látek d_s (g/ml) na středním rozměru částic x (μm)



Obr. 6 Závislost porozity práškového lože ε (%) na středním rozměru částic x (μm)

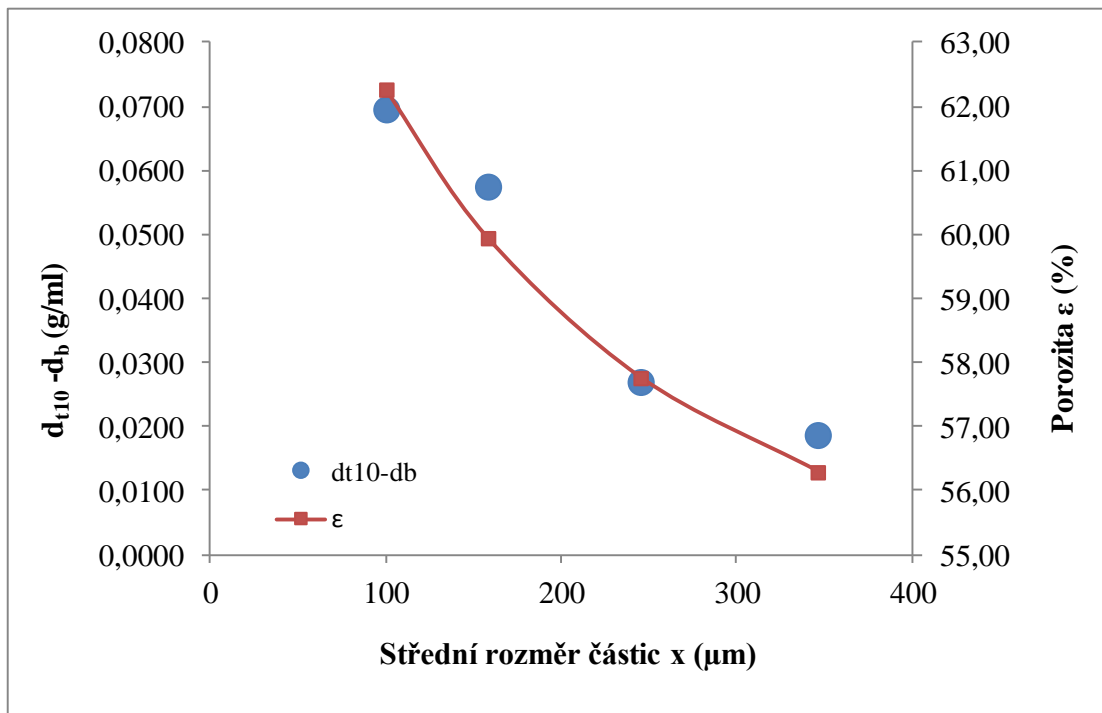


a)



b)

Obr. 7 a) Vliv velikosti částic a počtu sklepnutí na setřesnou hustotu d_t (g/ml) a b) detail v rozmezí 0 až 20 sklepnutí



Obr. 8 Vliv středního rozměru částic x (μm) na porozitu ϵ (%) a konsolidaci práškového lože po 10 sklepnutích (vyjádřeno jako rozdíl hustoty částic)

9 Diskuse

Sypnost prášku je jedna z jeho nejdůležitějších vlastností, která ovlivňuje jeho výsledné zpracování a je důležitá pro manipulaci. Při různém zacházení může prášek vykazovat rozdílné vlastnosti, které závisejí na mnoha faktorech.¹ Jeho sypné chování tedy nelze popsat jednou definovanou hodnotou a je nutné jej hodnotit více parametry, mezi něž řadíme především velikost částic, tvar částic a nerovnosti povrchu částic.

V této experimentální diplomové práci jsem studovala sypné a konsolidační vlastnosti velikostních frakcí sorbitolu v rozmezí 80 – 500 μm . Zaměřila jsem se na metodiku měření hustoty pomocí heliového pyknometru s cílem zjistit vliv velikosti částic a sušení vzorku na hustotu částic prášku. Výsledky měření jsem využila pro stanovení porozity práškového lože ε (%) pro jednotlivé velikostní frakce sorbitolu. Dílčím cílem bylo také studium změny hustoty prášku během sklepávání a hledání vztahu mezi průběhem sklepávání a granulometrickými charakteristikami částic, získanými z optického mikroskopu.

Vzorky velikostních frakcí jsem získala frakcionací původní suroviny sorbitolu (MS200) pomocí sady sít velikosti 80 μm , 125 μm , 200 μm , 300 μm , 400 μm a 500 μm . Frakce jsem označila středním rozměrem x (μm).

9.1 Heliová pyknometrie

Pomocí heliové pyknometrie jsem stanovila hustotu d_s (g/ml) sorbitolu a jeho velikostních frakcí. Metoda je založena na měření objemu helia, který známá hmotnost prášku vytěsňuje z předem stanoveného objemu helia v nádobce. Zjištěná hustota se označuje jako hustota pevných látek d_s (density of solids) a je považována za aproximaci pravé hustoty látek^{2,3} za předpokladu, že látka nemá příliš mnoho vnitřních pórů nedostupných pro plyn.

Sorbitol je charakterizován jako hygroskopická látka⁴ a lze u něho předpokládat vyšší obsah vlhkosti. Primárním cílem bylo zjistit, jak sušení ovlivní výslednou hustotu, protože měření je ovlivněno přítomností jiných plynů a vlhkosti.¹⁹ Vzorek velikostních frakcí a nefrakcionovaného sorbitolu jsem sušila na sušicích vahách Precisa XM 60 při teplotě 65°C po dobu sušení maximálně 10 minut. Vlhkost vzorků

byla v rozmezí 0,6 – 0,8%. Vysušený vzorek jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě.

Po kalibraci přístroje jsem navážila vzorek nesusušeného či vysušeného materiálu na analytických vahách, umístila do měřicí cely a před vlastním měřením hustoty vždy jednotně propláchla heliem v 10 cyklech. Výsledné hodnoty hustoty d_s (g/ml) nesusušeného a sušeného vzorku jsou shrnuty v Tab. 1 – 6 a Tab. 7 – 12. Porovnání výsledků ukázalo mezi dosaženými hodnotami rozdíly.

Současně jsem sledovala, zda je hustota ovlivněna velikostí částic. Vliv velikosti částic na d_s (g/ml) ukazuje Obr. 5. Při průměrné hodnotě 1,49 g/ml, je z Obr. 5 patrný trend mírného poklesu d_s při zvětšování částic. Hustota pevných látek určená plynovou pyknometrií je blízká pravé hustotě látek d_{tr}^{16} a měla by být tedy na velikosti částic nezávislá. Výsledek bude nutné v budoucnu ověřit dalším měřením.

Pro vyhodnocení významnosti vlivu sušení vzorku a velikosti frakce na hustotu pevných látek d_s (g/ml) jsem využila dvoufaktorovou analýzu rozptylu (ANOVA), jejíž výsledky jsou uvedeny v Tab. 13. Statistické hodnocení prokázalo významnost obou vlivů ($p \leq 0,01$), včetně jejich interakce. Menší částice mají větší povrch a mohou tak poutat více vzdušné vlhkosti. Na základě výsledků lze (v souladu s pokyny výrobce pyknometru) považovat vysušení vzorku před měřením za zásadní pro správné určení hustoty, především pro látky se sklony k adsorpci vlhkosti.

Porozita vyjadřuje poměr objemu volného prostoru (mezičásticového i v rámci částic) ve vrstvě prášku a sypného objemu prášku zahrnující všechny prostory.³ Je jednou z charakteristik prášku a reálné prášky dosahují porozity v rozsahu 10 - 90%.² Porozitu práškového lože ε (%) pro sledované velikostní frakce v rozmezí 80 – 500 μm jsem vypočetla ze získaných dat sypné hustoty d_b (g/ml), měřené v odměrném válci, a hustoty částic d_s (g/ml), získané v heliovém pyknometru. Z důvodu nedostatečného množství vzorku pro opakované měření nebylo možné určit porozitu pro frakci 447 μm ; proto nejsou data ve výsledcích zahrnuta. Pro určení porozity pro tuto frakci jsem nemohla použít ani výsledky předchozí diplomové práce²⁹ pro odlišnost hodnot sypné hustoty. Pravděpodobným důvodem

jsou rozdíly v manipulaci se vzorkem, což je obecně známý problém měření sypné hustoty v odměrném válci.²¹

Mezi velikostí částic a porozitou byla detekována nelineární závislost, která je patrná z Obr. 6. Se snižující se velikostí částic se porozita zvyšovala. Závislost mezi porozitou ε (%) a středním rozměrem částic x (μm) byla vyjádřena rovnicí polynomu 2. stupně s koeficientem determinace $R^2 = 0,9992$.

$$\varepsilon = 7 \cdot 10^{-5} \cdot x^2 - 0,054 \cdot x + 66,928 \quad (10)$$

Získané hodnoty porozity pro vzorek prášku tvořený primárními částicemi nemusí nutně souviset s porozitou samotných částic, nýbrž s porozitou práškového lože.^{2,25}

Velké množství vzduchu (voids) může být způsobeno aglomerací částic, která závisí na velikosti částic. Malé částice mají tendenci tvořit shluky, s následným nárůstem meziprostorů ve vrstvě prášku. Ke stejným závěrům došel Jambhekar ve své práci.² Objem volných prostorů v loži prášku následně ovlivňuje sypné a konsolidační chování materiálu.

K vyjádření vzájemného vztahu mezi porozitou, velikostí částic a konsolidačním chováním jsem využila rozdíl hustot d_{t10} a d_b pro jednotlivé frakce (Obr. 8). Se stoupající velikostí částic se porozita snižuje, stejně jako konsolidace práškového lože, tj. změny hustoty jsou menší, jak bude diskutováno dále.

9.2 Konsolidace

Hlavním problémem manipulace s práškovými materiály jsou změny jejich objemu a hustoty. Objem volně nasypaného prášku je základem výpočtu sypné hustoty a určení změny objemu (a hustoty) práškového lože vlivem gravitace, např. po určitém počtu sklepnutí, a je jedním z hlavních ukazatelů sypnosti a lisovatelnosti materiálu.²⁰ Bylo zjištěno, že změny objemu úzce souvisí s granulometrickými charakteristikami částic^{8,21}, neboť je uspořádání částic v práškovém loži ovlivněno jejich tvarem a velikostí. Čím jsou prášky jemnější, tím je změna objemu při manipulaci dramatičtější.⁸ Dílčím úkolem této práce bylo proto studium změn objemu/hustoty práškového lože v průběhu konsolidace vyvolané setřesením.

Sypnou hustotu d_b (g/ml) jsem určila z objemu měřeného v odměrném válci, který byl na začátku měření (počet sklepnutí = 0) vždy 25,0 ml, a hmotnosti prášku. Z důvodu nedostatečného množství vzorku nebylo možné určit sypnou hustotu pro frakci 447 μm , proto nejsou data ve výsledcích zahrnuta. Závislost mezi sypnou hustotou d_b a velikostí částic je ilustrována na Obr. 4. Se vzrůstající velikostí částic hodnota sypné hustoty d_b (g/ml) vzrůstá; závislost lze popsat rovnicí polynomu 2. stupně:

$$d_b = -1 \cdot 10^{-6} \cdot x^2 + 0,0008 \cdot x + 0,4932 \quad (11)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9994$.

Pro konsolidaci vzorků sorbitolu jsem využila přístroj pro stanovení setřesné hustoty. K vyjádření setřesné hustoty d_t (g/ml) pro jednotlivá sklepnutí v rozmezí 2 – 200 jsem využila objem prášku v daném okamžiku experimentu. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 14. Průběh sklepávání pro jednotlivé velikostní frakce částic a polydisperzní sorbitol dokumentuje Obr. 7. Je zřejmé, že k největší změně objemu dochází u všech vzorků sorbitolu na počátku sklepávání, poté setřesná hustota d_t (g/ml) přechází na lineární větve. Z výsledků je patrné, že kromě počtu sklepnutí má na míru konsolidace, tj. hodnotu setřesné hustoty, primární vliv velikost částic. Velikost částic navíc ovlivňuje také rychlost probíhajících změn objemu/hustoty.

Na Obr. 7 b) je počáteční fáze prvních 20 sklepnutí vyznačena detailně. Z obrázku je zřejmé, že rychlost objemových změn je nejvyšší pro frakce o středním rozměru 100 μm a 158 μm , tedy nejmenších ve studovaném velikostním rozmezí. To potvrdilo i vyjádření rozdílu mezi V_b a V_{t10} , resp. mezi d_{t10} a d_b . Největší rozdíl v objemech byl zaznamenán pro frakci 100 μm (2,8 ml), zatímco pro frakci 346 μm pouze 0,7 ml. Vztah mezi velikostí částic x a změnou objemu ($V_b - V_{t10}$) lze popsat rovnicí polynomu 2. stupně:

$$V_b - V_{t10} = 3 \cdot 10^{-5} \cdot x^2 - 0,0208 \cdot x + 4,6408 \quad (12)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9804$.

Podobná závislost byla pro velikostní frakce sorbitolu zjištěna již dříve také pro setřesnou hustotu po 1250 sklepnutích.

Velké změně objemu práškového lože u malých částic odpovídá také vysoká porozita malých frakcí, jak ilustruje Obr. 8 (porozita cca 62% pro frakci 100 μm a 60% pro frakci 158 μm). Ve vrstvě malých částic je hodně volného prostoru, a tedy změna objemu při sklepnutí je dramatičtější, než u částic s větším středním rozměrem.

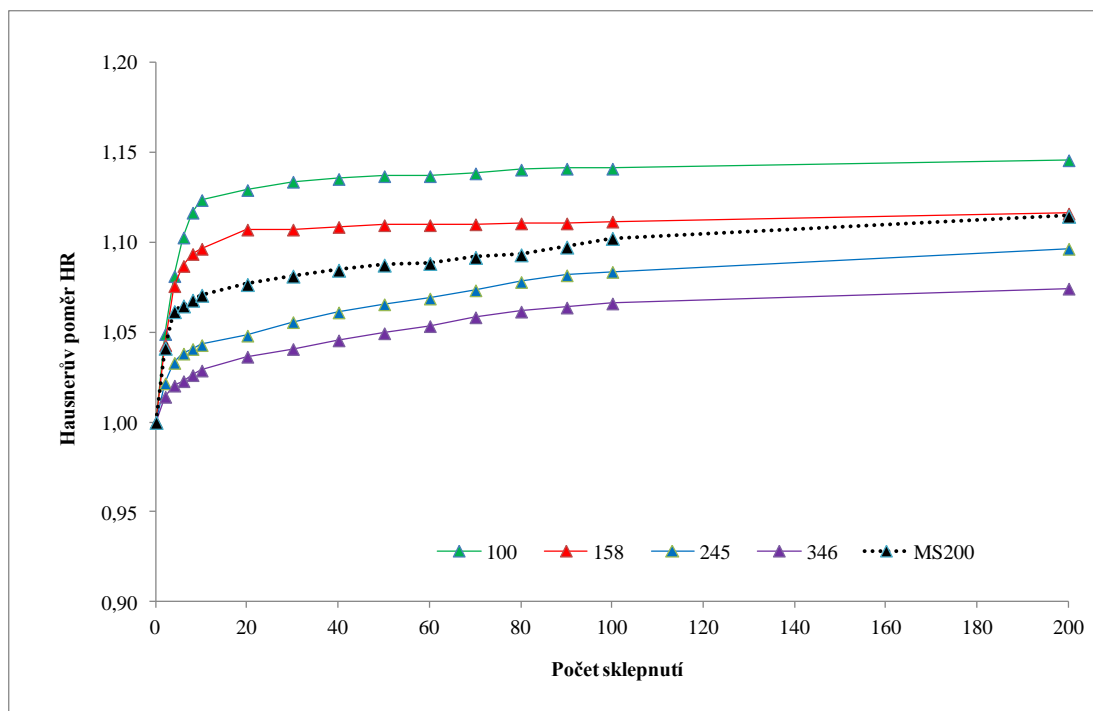
Z Obr. 7 b) je také patrné, že největší změna objemu práškového lože se odehrává v prvních 10 sklepnutích. To ilustruje také Tab. 18, která přehledně uvádí sypnou hustotu d_b (g/ml) a setřesnou hustotu d_t (g/ml) po 10, 200 a 1250 sklepnutích. Výrazná změna po 10 sklepnutích se pro manipulaci s práškem jeví jako dramatická, neboť k podobnému „setřesení“ může dojít velmi snadno např. při transportu práškového materiálu a zpracovávaný materiál pak může mít zcela odlišné sypné chování.

Tab. 18 Porovnání sypné hustoty d_b , setřesné hustoty po 10 sklepnutích d_{t10} , po 200 sklepnutích d_{t200} a po 1250 sklepnutích d_{t1250} pro velikostní frakce sorbitolu x (μm)

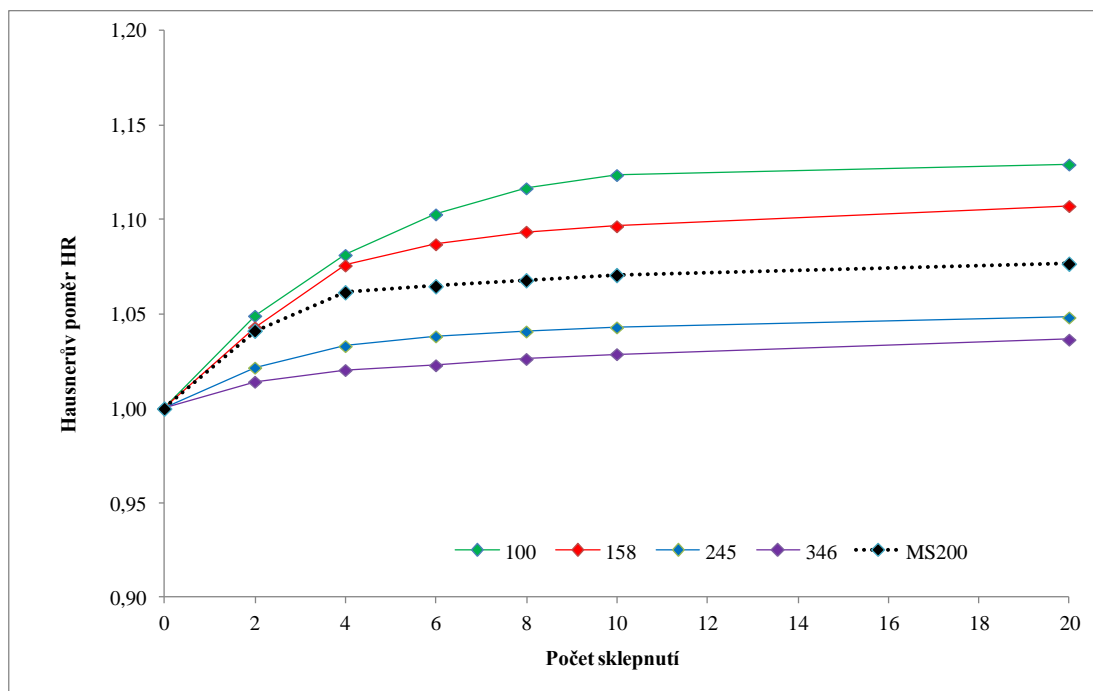
x (μm)	d_b (g/ml)	d_{t10} (g/ml)	d_{t200} (g/ml)	d_{t1250} (g/ml) ²⁹
100	0,5631	0,6327	0,6451	0,6868
158	0,5962	0,6538	0,6654	0,7103
245	0,6283	0,6553	0,6890	0,7257
346	0,6495	0,6682	0,6978	0,7241

Při zhutňování (konsolidaci) se prášek vlivem gravitace přeskupuje a vytěsňuje se vzduch. To je velmi podobné počáteční fázi lisování.^{1,30} Čím má materiál menší a méně sférické částice, tím je kohezivnější a tím větší je diference mezi sypnou a setřesnou hustotou, resp. sypným a setřesným objemem.^{8,31} Změny hustoty v průběhu konsolidace jsou k popisu chování prášků vhodné, výsledky studia konsolidace laktosy³² však ukázaly, že lepší charakteristikou je Hausnerův poměr (HR). Ten lze určit podle rovnice, kde V_b je sypný objem a V_f je finální objem po úplném setřesení:²⁰

$$HR = \frac{V_b}{V_f} \quad (13)$$



a)



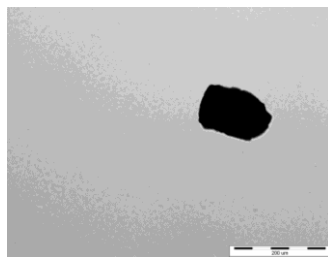
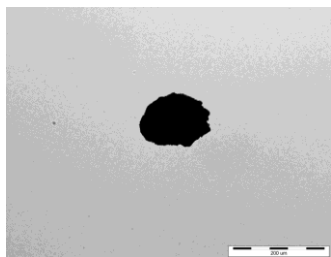
b)

Obr. 9 a) Závislost HR na počtu sklepnutí a b) detail pro 20 sklepnutí

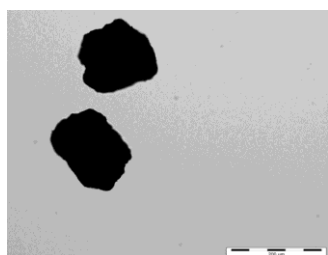
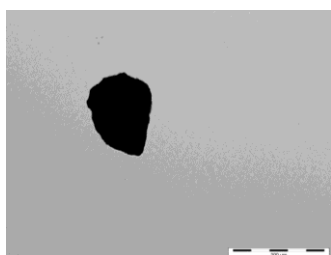
Výsledky závislosti Hausnerova poměru HR na počtu sklepnutí (Obr. 9) jsou pro velikostní frakce sorbitolu analogické znázornění závislosti setřesné hustoty d_b (Obr. 7). Výjimku tvoří polydisperzní sorbitol MS200, který obsahuje směs menších částic s nižší sféricitou a větších, pravidelných částic. Čím má materiál menší a méně sférické částice, tím je kohezivnější a tím větší je diference mezi sypnou a setřesnou hustotou, resp. sypným a setřesným objemem.^{8,31} Se zvyšováním velikosti částic se HR snižuje, neboť mezi většími částicemi působí menší kohezivní síly (van der Waalovy, elektrostatické či kapilární). Na rozdíl od závislosti na Obr. 7 je zřejmé, že změny HR v průběhu konsolidace jsou ke kvalitativnímu porovnání chování prášků vhodnější. Odrážejí tření částic prášku během procesu konsolidace vlivem gravitace.³³

9.3 Granulometrické charakteristiky

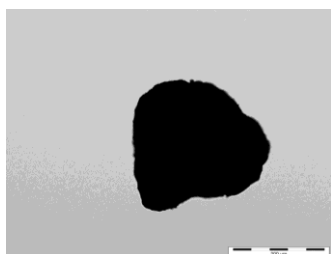
Tvar a velikost částic je primárním faktorem ovlivňujícím chování prášků. Fraktální aspekty toku látek nejsou prozatím studovány příliš často. Pro pomocné látky bylo experimentálně zjištěno, že mezi lineární fraktální dimenzí a objemovou rychlostí sypání (ml/s) existuje určitá korelace.³⁴ V této práci byla pro určení granulometrických charakteristik, které umožňují určení fraktální dimenze, využita optická mikroskopie. Na Obr. 10 jsou ilustrovány částice sorbitolu v jednotlivých frakcích. Z obrázků je patrné, že se jedná o poměrně pravidelné krystaly.



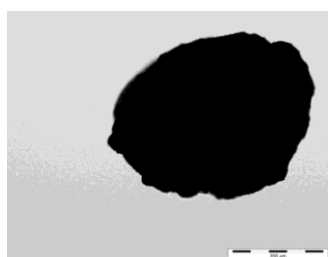
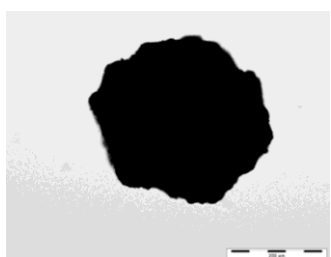
a) $x = 100 \mu\text{m}$



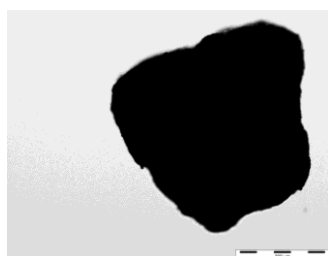
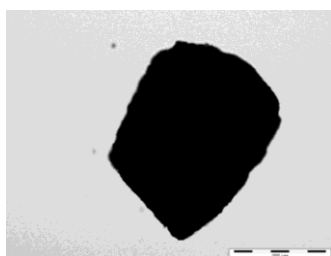
b) $x = 158 \mu\text{m}$



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



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



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

Obr. 10 Vybrané fotografie částic velikostních frakcí sorbitolu při rozlišení 4140x3096 px

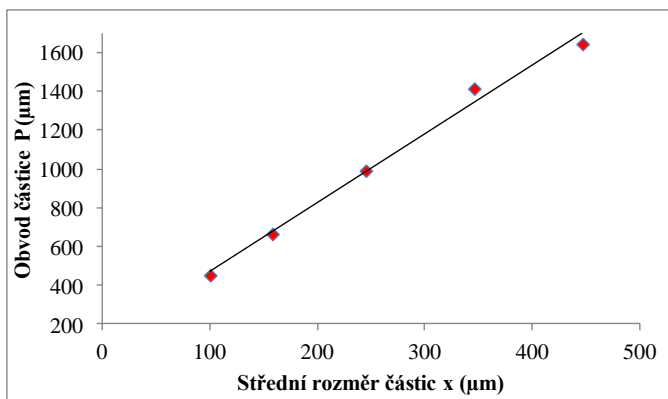
Pro určení obvodu částice a fraktální dimenze je nezbytné specifikovat podmínky měření, především rozlišení obrázku (počet pixelů). Vliv rozlišení fotoaparátu na geometrické charakteristiky částic jsem sledovala tak, že jsem každou částici vyhledala pomocí kamery (rozlišení 1360x1024 px) a zaznamenala fotoaparátem při rozlišeních 4140x3096 px, 1360x1024 px a 680x510 px. Kritériem vyhledávání částic v dané frakci byl maximální vertikální rozměr částice (Max Y), což umožnilo z měření vyloučit částice, které svou velikostí nepatřily do příslušné frakce. To je obvyklý problém síťování, kdy průchod sítím může být ovlivněn okamžitou orientací částic nepravidelného tvaru. Výsledky jsou shrnuty v Tab. 15 – 17.

Pro hodnocení částic byly v této práci vybrány tři hlavní parametry, a to obvod částice P (perimeter), sféricita částice Sph (sphericity) a tvarový faktor SF (shape factor) při nejvyšším rozlišení a byla studována jejich závislost na středním rozměru částic x při maximálním rozlišení. Program AnalySISauto definuje obvod P jako součet vzdáleností pixelů podél vnějšího obvodu částice. Sféricita Sph popisuje kulatost částic. Hodnota kolísá mezi 0 až 1; pro dokonale kulatou částici je rovna 1, pro ostatní tvary částic nabývá nižších hodnot.⁶ Tvarový faktor SF číselně popisuje tvar částice a jeho hodnoty se pohybují v rozmezí 0 – 1. Čím pravidelnější je tvar, tím více se hodnoty blíží 1. SF by měl být tedy nezávislý na velikosti částic.⁶

Závislost obvodu částic P na středním rozměru částic (Obr. 11), byla popsána rovnicí lineární regrese:

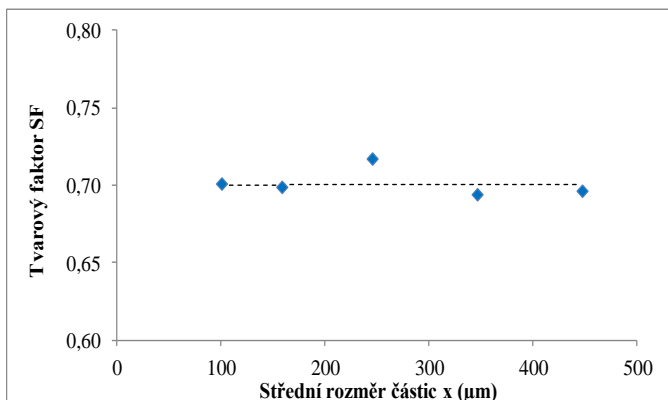
$$P = 3,5416 \cdot x + 116,3 \quad (14)$$

koeficientem determinace $R^2 = 0,9911$. Lineární závislost obvodu P na středním rozměru částic x je předem očekávaná; se stoupající velikostí částic roste jejich obvod.



Obr. 11 Závislost obvodu P (μm) na středním rozměru částic x (μm)
(rozlišení 4140x3096 px)

Závislost tvarového faktoru SF na velikosti částic je zobrazena na Obr. 12. Přes určitou variabilitu hodnot nebylo zjištěno ovlivnění tvarového faktoru středním rozměrem částic a je patrné, že tvarový faktor není závislý na velikosti částic v souladu s literaturou. Zjištěná průměrná hodnota SF 0,70 je vyznačena na Obr. 12 přerušovanou čarou.

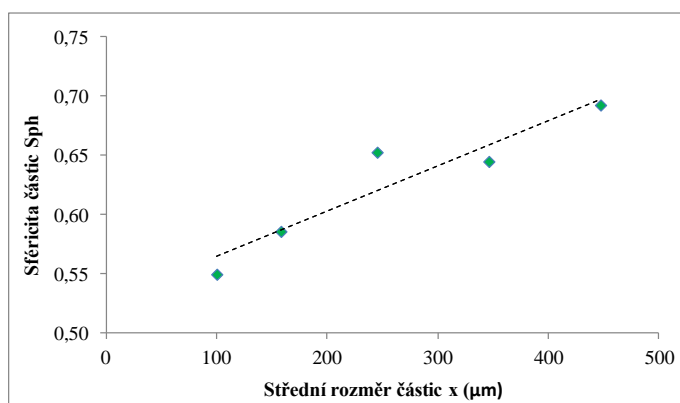


Obr. 12 Závislost tvarového faktoru SF na středním rozměru částic x (μm)
(rozlišení 4140x3096 px)

Naopak sféricita částic Sph je do jisté míry závislá na velikosti částic, což je patrné z Obr. 13. Lineární závislost byla popsána rovnicí:

$$Sph = 0,0004 \cdot x + 0,5261 \quad (15)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,884$. Podobná závislost tvarového faktoru SF a sféricity částic Sph na středním rozměru částic byla zjištěna i pro velikostní frakce chloridu sodného.³⁵ Hodnoty Sph frakcí sorbitolu se pohybovaly v rozmezí 0,55 – 0,69. Menší frakce s nižší sféricitou mají méně pravidelné částice a více aglomerují, což zvyšuje porozitu a zvýrazňuje změny objemu/hustoty práškového lože při konsolidaci, jak bylo diskutováno výše.



Obr. 13 Závislost sféricity částic Sph na středním rozměru částic x (μm)
(rozlíšení 4140x3096 px)

Tvarový faktor a sféricita jsou vhodným kritériem pro studium korelací mezi tvarem částic a jejich sypným chováním. Jejich využití je však nutné podpořit studiem dalších práškových látek.

10 Závěry

Pro velikostní frakce sorbitolu v rozmezí 80 – 500 μm lze výsledky této diplomové práce shrnout do následujících závěrů:

1. Byla zjištěna nelineární závislost sypné hustoty d_b (g/ml) na velikosti částic; sypná hustota klesá se snižováním středního rozměru částic.
2. Průměrná hodnota hustoty pevných látek d_s (g/ml) pro sorbitol je 1,49 g/ml. Mírný trend poklesu hodnot s rostoucí velikostí částic je nutné ověřit budoucím měřením.
3. Byl zjištěn významný ($p \leq 0,01$) vliv sušení vzorku na hustotu d_s (g/ml) frakcí sorbitolu. Před stanovením hustoty heliovým pyknometrem je vhodné vzorek vysušit.
4. Porozita práškového lože velikostních frakcí sorbitolu se pohybovala v rozmezí 56,6 – 62,3%. Mezi velikostí částic a porozitou byla detekována nelineární závislost. Se vzrůstající velikostí částic porozita práškového lože ε (%) klesá.
5. Velikost částic má dominantní vliv na průběh konsolidace práškového lože. Ve studovaném rozmezí 80 – 400 μm se konsolidace snižuje se zvětšující se velikostí částic. Nejvýraznější změny hustoty práškového lože byly pozorovány pro frakce 100 μm a 158 μm .
6. Pro konsolidaci vrstvy všech velikostních frakcí sorbitolu je rozhodující prvních dvacet sklepnutí, přičemž k nejvýraznější změně objemu/hustoty práškového lože dochází během prvních 10 sklepnutí. Rozdíl hustoty po 10 sklepnutích d_{t10} a sypné hustoty d_b ($d_{t10}-d_b$) je vyšší pro částice s menším středním rozměrem.
7. Byl zjištěn vzájemný vztah mezi porozitou, středním rozměrem částic a konsolidací (vyjádřenou jako změna hustoty $d_{t10}-d_b$). Se stoupající velikostí částic se porozita snižuje stejně jako konsolidace práškového lože; tj. změny hustoty jsou menší.
8. Vhodnými granulometrickými charakteristikami jsou obvod částic, sféricita a tvarový faktor. Mezi obvodem částic P (μm) a středním rozměrem částic x (μm) byla zjištěna přímá úměra, stejná závislost platí i pro vztah sféricity

částic Sph. Hodnoty Sph frakcí sorbitolu se pohybovaly v rozmezí 0,55 – 0,69. Přes určitou variabilitu hodnot nebylo zjištěno ovlivnění tvarového faktoru SF velikostí částic; průměrná hodnota SF sorbitolu je 0,70.

9. K charakterizaci změn lože prášku při procesu konsolidace vlivem gravitace lze doporučit Hausnerův poměr. Jeho změny odrážejí tření mezi částicemi prášku.

11 Použitá literatura

- ¹ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60-85. ISSN 1543-2512.
- ² GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds.): *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. 2004. Boca Raton: CRC-Press, 575 s., ISBN 0-415-28863-0. JABHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritics and Rheology*, C. *Properties of powder*. s. 146-148.
- ³ FELTON, L. A. (Ed.): *Remington: Essentials of Pharmaceutics*. 2013. London: Pharmaceutical Press, 772 s., ISBN 978-0-85711-105-0. WANG, Y.-B., WILLIAMS, R. O.: *Powders*. s. 411-420.
- ⁴ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. (Eds.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Ed., 2009. London: Pharmaceutical Press, 917 s., ISBN 978-0-85369-792-3. SHUR, J.: *Sorbitol*. s. 679-682.
- ⁵ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.35 *Jemnost prášků*, s. 416-417.
- ⁶ McGLINCHEY, D.: *Characterization of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. STANLEY-WOOD, N.: *Particle Characterization in Bulk Powders*. s. 1-47.
- ⁷ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.37 *Optická mikroskopie*, s. 420-422.
- ⁸ MIHRANYAN, A., STRØMME, M.: Fractal Aspect of Powder Flow and Densification. *Particle & Particle System Characterization*, 2007, 24(3), s. 223-228. ISSN 0934-0866.
- ⁹ MANDELBROT, B.: *Fraktály. Tvar, náhoda a dimenze*. 2003. Praha: Mladá Fronta, 216 s., ISBN 80-204-1009-8. s. 5-37.
- ¹⁰ KOCH, H. P.: The concept of fractals in the pharmaceutical sciences, *Pharmazie* 48, 1993, s. 643-659. ISSN 0031-7144.
- ¹¹ 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.

-
- ¹² PIPPA, N., DOKOUMETZIDIS, A., DEMETZOS, C., MACHERAS, P.: On the ubiquitous presence of fractal concepts in pharmaceutical science: a review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 456(2), s. 340-352. ISSN 0378-5173.
- ¹³ ZATLOUKAL, Z.: Granulometrie a fraktální dimenze. *Česká a slovenská farmacie* 52, 2003, č. 5, s. 244-247. ISSN 1805-4439.
- ¹⁴ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.38 *Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním*, s. 422-425.
- ¹⁵ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.31 *Analýza velikosti částic laserovou difrakcí*, s. 403-406.
- ¹⁶ VIANA, M., JOUANNIN, P., PONTIER, C., CHULIA, D.: About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57(3), s. 583-593. ISSN 0039-9140.
- ¹⁷ STANGE, U., SCHERF-CLAVEL, M., GIESELER, H.: Application of Gas Pycnometry for the Density Measurement of Freeze-Dried Products. *Journal of Pharmaceutical Science*, 2013, 102(11), s. 4087-4099. ISSN 1520-6017.
- ¹⁸ WEBB, P. A.: Volume and Density Determinations for Particle Technologists. *Micromeritics Instrument Corp*, 2001, 2(16), s. 1-16. Dostupné na: [http://wvm.micromeritics.com/Repository/Files/Volume%20 and density determina tions for particle technologists.pdf](http://wvm.micromeritics.com/Repository/Files/Volume%20and%20density%20determinations%20for%20particle%20technologists.pdf)
- ¹⁹ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.23 *Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem*, s. 392-393.
- ²⁰ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.34 *Sypná a setřesná hustota*, s. 414-416.
- ²¹ SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., LOBO, J. M. S.: Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European Pharmacopeia. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(3), s. 1098-1100. ISSN 1530-9932.
- ²² McGLINCHEY, D.: *Characterization of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. McGLINCHEY, D.: *Bulk Property Characterization*. s. 48-52.

-
- ²³ PECHOUŠEK, J.: Měření plochy povrchu pevných látek a určování jejich porozity metodou sorpce plynu [online]. Olomouc: Univerzita Palackého, 2010. 19 s. Dostupné na: <http://fyzika.upol.cz/cs/system/files/download/vujtek/ostatni/BET.pdf>
- ²⁴ PABST, W., GREGOROVÁ, E.: Charakterizace částic a částicových soustav. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2007, s. 35-40.
- ²⁵ SCHULZE, D.: *Powders and Bulk Solids. Behaviour, Characterization, Storage and Flow*. 2008. Berlin: Springer, 517 s., ISBN 978-3-540-73767-4. 2. *Fundamentals: 2.4. Bulk density*, s. 20-21.
- ²⁶ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.32 *Stanovení porozity a distribuce velikosti pórů pevných látek rtuťovou porozimetrií*, s. 372-374.
- ²⁷ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.26 *Specifický povrch adsorpce plynu*, s. 398-401.
- ²⁸ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2015. 2015, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.14 *Stanovení měrné plochy povrchu průnikem vzduchu*, s. 373-374.
- ²⁹ ČERMÁKOVÁ, H.: Rovnice sypaní. Sorbitol. Diplomová práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 51 s.
- ³⁰ MALLICK, S., PRADHAN, K. S., CHANDRAN, M., ACHARYA, M., DIGDARSINI, T., MOHAPATRA, R.: Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. *Results in Pharma Sciences*, 2011, 1(1), s. 1-10. ISSN 2211-2863.
- ³¹ BOSCHINI, F., DELAVAL, V., TRAINA, K., VANDEWALLE, N., LUMAY, G.: Linking flowability and granulometry of lactose powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 494 (1), s. 312-320. ISSN 0378-5173.
- ³² PAZDERKOVÁ, J.: Hodnocení sypných vlastností laktosy. Diplomová práce. 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 68 s.
- ³³ TRAINA, K., CLOOTS, R., BONTEMPI, S., LUMAY, G., VANDEWALLE, N., BOSCHINI, F.: Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*, 2013, 235, s. 842-852. ISSN 0032-5910.

³⁴ ZATLOUKAL, Z.: Ovlivnění rychlosti sypání práškových pomocných látek fraktální dimenzí. *Česká a slovenská farmacie* 51, č. 5, září 2002, s. 236-239. ISSN 1805-4439.

³⁵ DVOŘÁČKOVÁ, S.: Fraktální aspekty toku chloridu sodného. Diplomová práce. 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové. 62 s.