

**Univerzita Karlova**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**Katedra farmaceutickej technológie**



**Štúdium vplyvu veľkosti častíc na sypné a konsolidačné  
chovanie Tablettose 80**

**Study of the influence of particle size on the flow and consolidation  
behaviour of Tablettose 80**

Diplomová práca

Hradec Králové 2018

Monika Hnatková

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

Dátum:

Podpis:

Rada by som na tomto mieste poďakovala doc. PharmDr. Zdeňke Šklubalovej, Ph.D. za odborné vedenie celej diplomovej práce, za jej ochotu, trpezlivosť, cenné rady a čas, ktorý mi venovala po celú dobu tvorenia tejto práce. Ďakujem aj Ing. Hane Hurychovej, Ph.D. za pomoc pri spracovaní diplomovej práce, za jej priateľský prístup, trpezlivosť, ochotu a odborné rady. Poďakovanie patrí aj všetkým pracovníkom Katedry farmaceutickej technológie za poskytnutie pracovných priestorov a prístrojov k vypracovaniu diplomovej práce, za ich vrúcne jednanie a pomoc. Zároveň by som sa chcela poďakovať za finančnú podporu grantu č. 322315/2015 Grantovej agentúre Univerzity Karlovej.

# Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadanie.....	8
4	Zoznam symbolov a skratiek .....	9
5	Úvod.....	11
6	Teoretická časť.....	12
6.1	Sypnosť .....	12
6.2	Tokové chovanie práškov .....	16
6.3	Metódy hodnotenia sypnosti .....	18
6.3.1	Rýchlosť sypania otvorom násypky.....	19
6.3.1.1	Rovnice sypania.....	20
6.3.2	Dynamický sypný uhol .....	22
6.3.3	Metóda šmykovej cely.....	25
6.4	Konsolidácia.....	31
6.5	Uhol vnútorného trenia AIF .....	34
6.6	Laktosa (Lactosum).....	35
6.6.1	Tablettose® 80.....	37
7	Experimentálna časť .....	38
7.1	Použité suroviny.....	38
7.2	Použité prístroje .....	38
7.3	Použité metódy.....	38
7.3.1	Optická mikroskopia.....	38
7.3.2	Sušenie .....	39
7.3.3	Sitová analýza .....	39
7.3.4	Sypná hustota.....	40

7.3.5	Meranie sypného uhla AOR .....	40
7.3.6	Sklepávacia hustota.....	41
7.3.7	Hustota častíc .....	42
7.3.8	Rýchlosť sypania .....	43
7.3.9	Hodnotenie rýchlosti sypania pomocou rovnice sypania .....	44
7.3.10	Hodnotenie priebehu konsolidácie.....	44
7.3.11	Anova.....	45
8	Výsledky .....	46
9	Diskusia .....	59
9.1	Charakterizácia častíc.....	59
9.2	Sitová analýza .....	60
9.3	Sypná hustota .....	61
9.4	Sklepávacia hustota.....	62
9.5	Sypný uhol .....	64
9.6	Porozita vrstvy .....	65
9.7	Rýchlosť sypania.....	66
9.8	Rovnice sypania .....	66
9.9	Dynamika konsolidácie.....	68
10	Záver .....	69
11	Použitá literatúra .....	71

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia

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

Konzultant: Ing. Hana Hurychová, Ph.D.

Poslúchač: Monika Hnatková

Názov diplomovej práce: Štúdium vplyvu veľkosti častíc na sypné a konsolidačné chovanie Tablettose 80

Cieľom tejto diplomovej práce bolo hodnotenie sypného a konsolidačného chovania veľkostných frakcií laktosy pre priame lisovanie - Tablettose® 80 v rozmedzí 80-400  $\mu\text{m}$  získaných pomocou sitovania. Bol detekovaný nelineárny vplyv veľkosti častíc na rýchlosť sypania; najlepšie sa sypali frakcie so stredným rozmerom 245 a 346  $\mu\text{m}$  Tablettose® 80. Vplyv veľkosti otvoru násypky na rýchlosť sypania frakcii bol modelovaný pomocou rovnice sypania Beverloo alebo Jones & Pilpel; posledná menovaná rovnica charakterizovala výsledky lepšie. Hodnotenie zmien objemu gravitačným sklepaním umožnilo sledovať dynamiku konsolidácie a zo zmien porozity vrstvy prášku vyjadriť faktor porozity, ktorý umožnil odhad uhlu vnútorného trenia.

## 2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

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

Consultant: Ing. Hana Hurychová, Ph.D.

Student: Monika Hnatková

Title of Thesis: Study of the influence of particle size on the flow and consolidation behaviour of Tablettose 80

The objective of this diploma thesis was to evaluate the flow and consolidation behaviour of the size fractions of lactose for direct compression - Tablettose® 80 in a range of 80-400  $\mu\text{m}$  obtained by sieving. The nonlinear influence of the particle size on the flow rate was detected; the fractions of Tablettose® 80 with the mean size of 245 and 346  $\mu\text{m}$  showed the best flowability. The influence of the diameter of the hopper opening on the flow rate was modeled using the Beverloo and/or Jones & Pilpel flow equation; the latter described the results better. The assessment of volume changes by gravitational tapping allowed to observe dynamics of consolidation and to express porosity factor for the powder bed, which enabled an estimation of the angle of internal friction.

### 3 Zadanie

Hlavným cieľom tejto diplomovej práce bude zhodnotenie vplyvu veľkosti častíc veľkostných frakcií laktosy Tablettose® 80 na sypné a konsolidačné vlastnosti.

Teoretická časť bude zameraná na dynamické metódy hodnotenia sypnosti a šmykové testovanie, predovšetkým v kontexte hodnotenia priebehu konsolidácie.

V experimentálnej časti bude hľadaná závislosť medzi granulometrickými charakteristikami (veľkosť častíc) a tokovým a konsolidačným chovaním laktosy. Budú hodnotené statické (sypná a sklepvacia hustota, pravá hustota a porozita, uhol sypania) a dynamické (rýchlosť sypania otvorom násypky) sypné vlastnosti laktosy. K modelácii závislosti rýchlosti sypania na priemere otvoru násypky budú využité vhodné matematické modely.

Bude sledovaný priebeh konsolidácie voľne nasypanej vrstvy prášku, a k modelácii priebehu konsolidácie bude využitá porozita vrstvy prášku s cieľom odhadnúť uhol vnútorného trenia.



## 4 Zoznam symbolov a skratiek

skratka	jednotka	význam
A	bezrozmerné	parameter Jones & Pilpel rovnice
AIF	°	uhol vnútorného trenia (angle of internal friction)
AOR	°	sytný uhol (angle of repose)
C	bezrozmerné	koeficient vysypania
D	mm	priemer otvoru
x	µm	stredný rozmer častíc
x <sub>50</sub>	µm	stredný rozmer častíc pre 50% kumulatívnu početnosť
d <sub>b</sub>	g/ml	sytná hustota (volumeter)
d <sub>c</sub>	g/ml	sytná hustota (valec)
d <sub>N</sub>	g/ml	hustota prášku po konečných sklepnutiach
d <sub>p</sub>	g/ml	sytná hustota (kužel)
d <sub>s</sub>	g/ml	pravá hustota (pyknometer)
d <sub>t</sub>	g/ml	sklepávacia hustota
$ff_c$	bezrozmerné	toková funkcia (flow function)
$\sqrt{g}$	m.s <sup>-2</sup>	zrýchlenie gravitácie
HR	bezrozmerné	Hausnerov pomer
K	bezrozmerné	faktor porozity
K <sub>0</sub>	bezrozmerné	zachytenie zobrazenia K proti N
k	bezrozmerné	tvárový koeficient
N	bezrozmerné	počet sklepnutí
n	bezrozmerné	exponent Jones & Pilpel rovnice
P	%	porozita
P <sub>b</sub>	%	porozita určená z d <sub>b</sub> (g/ml)
P <sub>c</sub>	%	porozita určená z d <sub>c</sub> (g/ml)

$\pi$	bezrozmerné	Ludolfovo číslo
Q	g/s	rýchlosť sypania
R	bezrozmerné	koeficient korelácie
r	mm	polomer základne
SD	bezrozmerné	smerodatná odchýlka
Sp	mm <sup>2</sup>	obsah podstavy
$\sigma$	Pa	normálové napätie
$\sigma_c$	Pa	tlaková pevnosť (unconfined yield strength)
$\sigma_t$	Pa	pevnosť v ťahu (tensile strength)
$\tau$	Pa	šmykové napätie
$\tau_c$	Pa	Súdržnosť (cohesion)
V	ml	objem
V <sub>0</sub>	ml	objem voľne nasypaného prášku
V <sub>∞</sub>	ml	objem prášku pri N → ∞
V <sub>add</sub>	ml	pridaný objem
V <sub>N</sub>	ml	objem prášku po konečných sklepnutiach
V <sub>opt</sub>	ml	intergranulárny optimálny objem
V <sub>t</sub>	ml	objem prášku po 1250 sklepnutiach
v	mm	výška kužeľa
$\varphi_e$	°	efektívny uhol vnútorného trenia (effective angle of internal friction)
YL	bezrozmerné	limitná krivka sklzu (yield locus)

## 5 Úvod

Farmaceutické procesy, ako napríklad miešanie, preplňovanie, skladovanie zahŕňajú prácu s tuhými látkami práškového charakteru. Pre dosiahnutie určitej kvality a účinku konečných produktov je potrebné zaistiť vhodné vlastnosti týchto práškových látok. Najčastejšie sa používa popísanie ich sypných vlastností. Sypnosť je vyjadrená ako schopnosť prášku voľne tiecť a je veľmi dôležitou charakteristikou pre správne rozplnenie práškov v príprave a výrobe pevných liekových foriem a tým zachovanie hmotnosti i obsahovej rovnomernosti, a preto musí byť presne špecifikovaná. Dobrá sypnosť práškov zaisťuje nie len kvalitu a bezpečnosť konečných produktov, ale ovplyvňuje aj manipuláciu s nimi. Zároveň môžeme určiť, aké nádoby budú používané na ich skladovanie a zariadenia na ich spracovanie. Pre hodnotenie sypnosti práškových látok sa využívajú kombinácie niekoľkých metód<sup>1</sup>.

Štúdium sypných a konsolidačných vlastností je dôležitou súčasťou charakterizácie práškových materiálov. V tejto práci sú hodnotené sypné a konsolidačné vlastnosti rôznych frakcií laktosy pre priame lisovanie (Tabletosse 80<sup>®</sup>).

## 6 Teoretická časť

Manipulácia s časticovými materiálmi je nevyhnutnou súčasťou rôznych výrobných procesov vo farmaceutickej výrobe. Manipulácia s práškami zahŕňa transport, skladovanie, presievanie, miešanie, pretekánie násypkami a zhusťovanie. Vyhnúť sa technickým problémom vo farmaceutickom spracovaní pevných liekových foriem a aby vyhovovali požiadavkám liekopisu, je obzvlášť dôležité z pohľadu analýzy a charakterizácií toku prášku. Schopnosť časticového materiálu pretekať je priamo ovplyvnená charakteristikami jednotlivých častíc ako je veľkosť a tvar častíc, ich hustota, plocha povrchu, obsah vlhkosti, elektrostatický náboj, atď<sup>2</sup>. Okrem toho, environmentálne faktory, napr. teplota, vlhkosť vzduchu alebo čas skladovania a použitá testovacia metóda a zariadenie môžu výrazne ovplyvniť výsledky testovania prietoku prášku<sup>1</sup>.

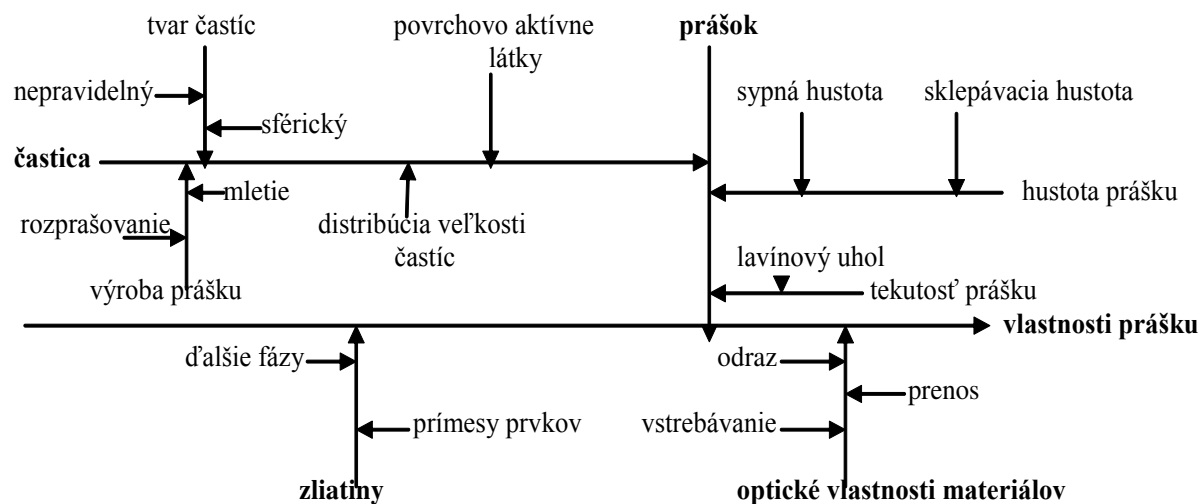
Pri testovaní tekutosti prášku sa používajú rýchle metódy, ako sypná a sklepvacia hustota, Hausnerov pomer alebo index stlačiteľnosti a sypný uhol, ktoré poskytujú hodnotenie toku a konsolidácie prášku. Takéto jednoduché indikátory však nemusia fungovať ako spoľahlivé z dôvodu zložitosti toku, ktorý závisí od materiálu a od vonkajších faktorov<sup>3</sup>. Preto je potrebné študovať dynamické správanie prášku, napríklad vyhodnotením rýchlosti vypúšťania cez otvor alebo je možné použiť lavínové testovanie ako alternatívnu metódu<sup>4,5</sup>.

### 6.1 Sypnosť

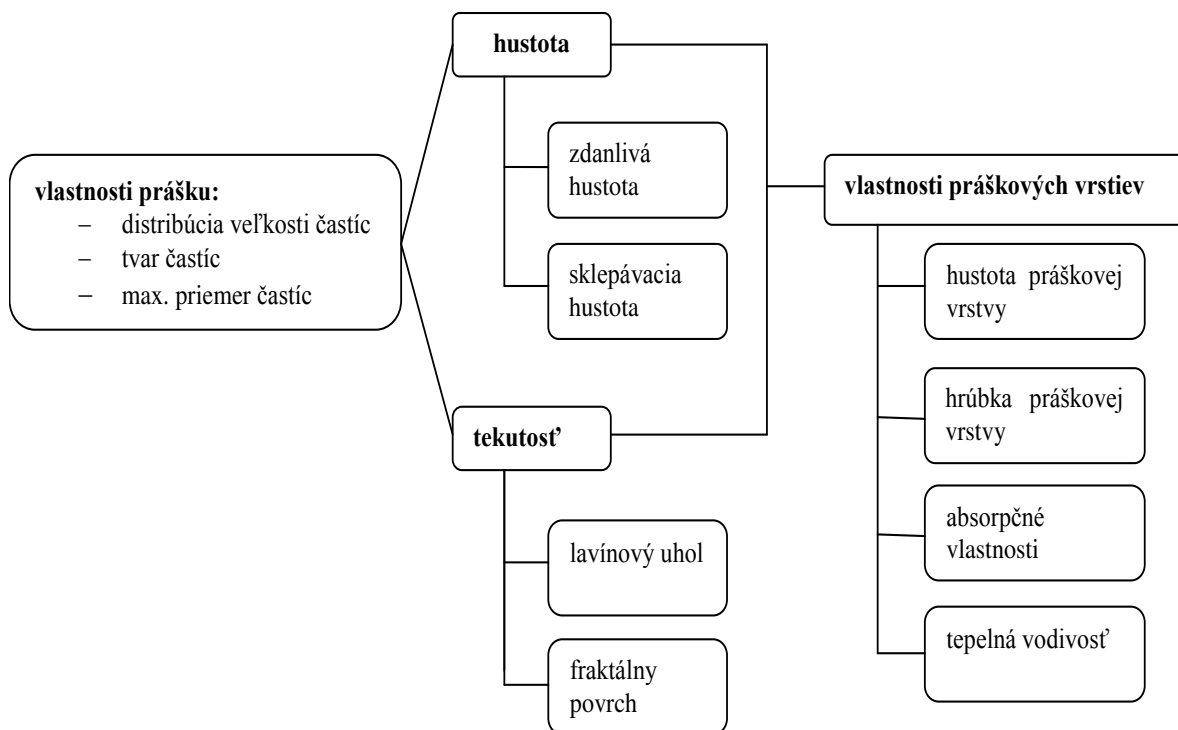
Najjednoduchšou definíciou sypnosti sa uvádza schopnosť prášku tiecť. Môže byť vyjadrená aj ako tok prášku (*flow*). Podľa schopnosti práškov tiecť, sa rozdeľujú od voľne tečúcich (*free-flowing*) po netečúce (*non-flowing*). Vo farmácii je sypnosť veľmi dôležitá vlastnosť, ktorá je výsledkom kombinácií fyzikálnych vlastností látok, ktoré ovplyvňujú tok materiálu a tým i jeho prenos, napr. z násypky, skladovanie, spracovanie do liekovej formy (tabletovanie, lisovanie, miešanie, plnenie do toboliek a pod.)<sup>1,6</sup>.

Vlastnosti práškoveho materiálu, ako sú veľkosť, tvar, povrch častíc, kryštalická mriežka, hustota, pórovitosť, obsah vody a iné, majú najväčší vplyv na sypnosť.

Samostatné vlastnosti práškov zahŕňajú mnoho rôznych aspektov, ako je distribúcia veľkosti častíc a hustota prášku, tekutosť, ktoré priamo ovplyvňujú schopnosť vytvárania vrstiev. Okrem toho, týmito parametrami sú ovplyvnené aj ich optické a tepelné vlastnosti (Obr. 1)<sup>7</sup>.



**Obr. 1:** Ishikawa diagram s parametrami vplyvajúcimi na prášky (upravené podľa<sup>7</sup>)



**Obr. 2:** Vlastnosti vrstvy prášku, závislé od hustoty prášku a tekutosti (upravené podľa<sup>7</sup>)

Veľkosť a tvar práškových častíc ovplyvňujú sypné vlastnosti a platí, že väčšie častice vykazujú lepšie sypné vlastnosti, než drobné častice, ktoré sú viac kohezívne. Hladké častice s pravidelným tvarom (sférické) sa lepšie sypú, než častice s hranatým tvarom, prípadne vláknitým povrchom, ktoré do seba zapadajú. Medzi časticami sa uplatňujú slabé väzbové interakcie ako Van der Waalsove alebo elektrostatické sily<sup>1</sup>.

Sypnosť ovplyvňujú aj podmienky, pri ktorých sa s materiálom zaobchádza alebo pri ktorých sa materiál skladuje. Medzi tieto podmienky patrí vlhkosť, teplota, dĺžka skladovania, typ a materiál skladovacej nádoby a iné. Teplota prostredia pri skladovaní by mala byť konštantná a nemala by byť príliš vysoká. Mohlo by dochádzať k natavovaniu a následnej tvorbe aglomerátov. Dôležité je aj zaobchádzanie s materiálom. Počas manipulácie dochádza v nádobe k pohybu, prípadne vibráciám. To

spôsobuje obrusovanie materiálu a vznik kohezívnych síl medzi časticami materiálu navzájom a medzi časticami a stenou nádoby, a teda dochádza k zmene sypných vlastností<sup>1</sup>.

Sypné chovanie je veľmi dôležitú taktiež pre miešanie. Miešanie je proces zahrňujúci náhodný pohyb jednotlivých a skupinových častíc alebo ich skupin. Nemalo by sa považovať za samostatnú jednotkovú činnosť, ale za neoddeliteľnú súčasť celého výrobného procesu<sup>8</sup>. Faktory ovplyvňujúce proces miešania sa dajú zhrnúť nasledovne:

- Veľkosť častíc - rozdiely vo veľkosti častíc zmiešaných materiálov môžu viesť k segregácii. Preto správny vývoj formulácie zahŕňa výber materiálov, ktoré majú porovnateľnú veľkosť častíc, vždy, keď je to možné.
- Tvar - sférické a kubicky tvarované častice typicky vykazujú dobré vlastnosti prietoku a preto podporujú miešanie. Avšak ľahko tečúce materiály môžu byť náchylnejšie na segregáciu.
- Hustota - rozdiely v hustote prispievajú k segregácii v kombinácii s inými faktormi, ako sú rozdielne veľkosti častíc.
- Vlhkosť - vlhkosť tiež môže mať významný vplyv na súdržnosť zmesi a vysoká hladina vlhkosti môže urýchliť tvorbu aglomerátov.
- Teplota - v niektorých prípadoch môže zohrievanie spôsobiť zmäkčenie častíc, čo môže následne zvýšiť súdržnosť a viesť k tvorbe aglomerátov. Mäksie častice môžu byť tiež náchylnejšie na lepenie na povrchy zariadenia. Chladenie môže byť potrebné na udržanie teploty materiálu pod kritickými bodmi mäknutia.
- Súdržnosť- veľmi súdržné materiály môžu ťažko vytekať z košov, násypiek a žľabov. Hoci mierne súdržné prášky sa môžu miešať rýchlejšie ako voľne tečúce materiály a dosiahnuť väčší stupeň homogenity, veľmi súdržné prášky sú omnoho zložitejšie ako voľne tečúce materiály.
- Rýchlosť otáčania mixéra - rýchlosť otáčania ovplyvňuje šmykovú rýchlosť a tým aj účinnosť zmiešavania, najmä pri zmiešavaní súdržných materiálov.
- Elektrostatický náboj- keď nabíjanie kontaktu medzi rôznymi materiálmi je sprevádzané energetickým trením, trením, posúvaním, valcovaním a nárazom,

používa sa termín triboelektrifikácia. Náboj sa distribuuje na povrchu rýchlosťou (relaxačným časom), ktorá závisí od permitivity a povrchového odporu materiálov. Vodiče majú rýchle (okamžité) relaxačné časy, zatiaľ čo izolátory môžu mať oveľa dlhší relaxačný čas (minúty alebo hodiny). Triboelektrifikáciu ovplyvňujú veľkosť častíc, tvar, povrchová povaha, čistota, drsnosť a vlastnosti prášku a kontaktného materiálu (veľkosť a tvar častíc, drsnosť povrchu). Elektrostatika môže mať výrazný účinok, najmä pre materiály s nízkou hustotou, a kontrola ich účinkov môže byť náročná<sup>8</sup>.

Spolu, stláčacie, napínacie a šmykové sily vedú k aplikácii trojrozmerného napätia na materiál vnútri miešacej nádoby, čo spôsobuje požadované pohyby náhodných častíc. Ak je šmyková sila, nanosená na práškové lôžko nedostatečná, môžu sa vytvoriť aglomeráty, ktoré sú nežiadúce, pretože sa môžu spolu pohybovať bez toho, aby sa rozptýlili v práškovej vrstve, čo má za následok zlú zmes<sup>8</sup>.

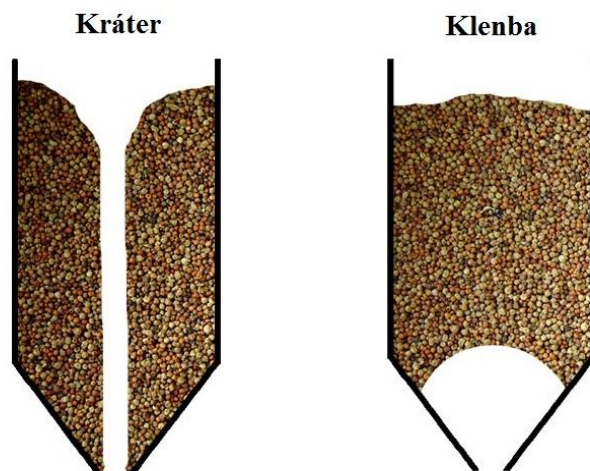
Tiež je možné, že rovnomernosť zmesi sa môže zhoršiť s ďalším časom miešania, čo je situácia známa ako odmiešanie (*demixing*). V takýchto prípadoch zmes prešla tromi etapami: zóna miešania, ustálený stav a zóna odmiešania. Prvé dve etapy opisujú správanie zmiešavacích procesov prvého rádu. V prvom štádiu (zóna miešania) sa zmes stáva homogénnejšou pri konvekčnom a disperznom miešaní. V druhom stupni (stála zmiešaná zóna) dosiahne zmes dynamickú rovnováhu, pri ktorej sa miešanie a rozmiešanie vyskytujú v pomerne rovnakej rýchlosti, výsledkom čoho je homogénnosť zmesi relatívne konštantná. V tretej fáze dominujú segregačné mechanizmy a zmes začína byť menej homogénna. V dôsledku toho sa proces odchyľuje od modelu prvého rádu<sup>8</sup>.

## **6.2 Tokové chovanie práškov**

Pri práci s práškovým materiálom dochádza k jeho transferu, napríklad zo zásobnej nádoby do príslušného prístroja. Tento transfer je zvyčajne riadený gravitáciou, kedy sa materiál premiestni samovoľne. Väčšinou sa využíva veľké množstvo materiálu, kde sa uplatňuje veľké množstvo interakcií medzi časticami, ktoré sú navzájom v kontakte,



a tento stav sa kontinuálne mení. Počas sypania sa môže objaviť niekoľko problémov, ktoré predstavujú určitú nestálosť v toku, a prejavia sa tým, že prášok prestane tiecť. Môže sa vytvoriť tzv. klenba (*arch*) v násypke, čo je stabilná obštrukcia, ktorá sa vytvorí medzi zúženou časťou násypky a materiálom, a tiež často dôjde k zhusteniu materiálu. Tento stav zabraňuje zvyšnému materiálu pokračovať v pohybe. Ďalším problémom je tvorba tzv. kráterov (*rathole*) alebo stabilných tunelov, ktorými materiál voľne preteká, zatiaľ čo je obklopený stagnujúcim materiálom, ktorý sa často uvoľní vonkajším zásahom<sup>1</sup>.



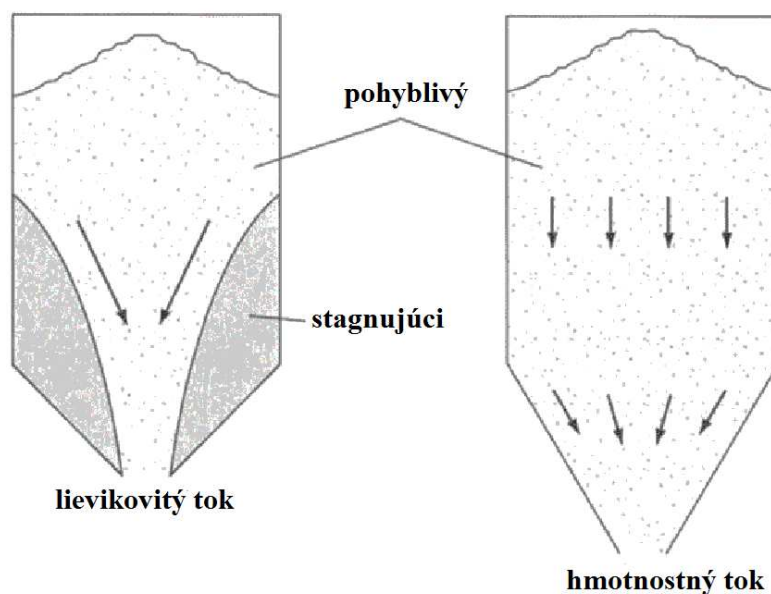
**Obr. 3:** Komplikácie nerovnomerného toku – kráter a klenba<sup>9</sup>

Pri manipulácii, respektíve vyprázdňovaní práškoveho materiálu zo zásobníka, môžu nastať dva modely sypania prášku – hmotnostný tok (*mass flow*) a lievikovitý tok (*funnel flow*).

V prípade hmotnostného toku je celý prášok v pohybe po otvorení násypky. Materiál zo stredu, ale súčasne aj z obvodu sa pohybuje smerom k výstupu. Hmotnostné násypky eliminujú stagnujúci materiál, zabezpečujú stály výtok s rovnomernou objemovou hmotnosťou a tok je jednotný a dobre kontrolovateľný. Podmienky pre dosiahnutie

hmotnostného toku zahŕňajú dostatočne veľký výstup z násypky, aby sa zabránilo tvorbe oblúkov, a hladké a strmé steny pre ľahké prúdenie materiálu<sup>10</sup>.

K lievikovitému toku dochádza, ak v násypke je aktívny prúd práškoveho materiálu obkolesený stagnujúcim, netečúcim materiálom. Pri klesaní hladiny prášku, vrstva netečúceho materiálu sa môže alebo nemusí sklznúť do prietokového kanálu, čo môže spôsobiť formovanie stabilných kráterov. Tento prípad nastáva najčastejšie s plytkou násypkou<sup>10</sup>.



**Obr. 4:** Ilustrácia lievikovitého a hmotnostného toku (upravené podľa<sup>10</sup>)

### **6.3 Metódy hodnotenia sypnosti**

Pre charakterizáciu toku práškov sa vo farmaceutickom priemysle využívajú rôzne metódy, ktoré sú buď statické alebo dynamické. Obvykle sa uvádzajú štyri metódy pre skúšanie toku prášku: sypný uhol (statický a dynamický), index stlačiteľnosti alebo Hausnerov pomer, rýchlosť sypania otvorom a šmyková cela<sup>11</sup>. Omnoho lepšie sú metódy dynamické, ku ktorým patrí rýchlosť sypania otvorom násypky a dynamický sypný uhol.

### 6.3.1 Rýchlosť sypania otvorom násypky

Jednou z najlepších metód pre hodnotenie sypanosti je považované meranie rýchlosti gravitačného sypania. Rýchlosť sypania otvorom není pravou vlastnosťou prášku a je veľmi závislá na použitej metóde. Rýchlosť sypania materiálu závisí na mnoho faktoroch, niektoré z nich sa vzťahujú k časticiam a niektoré k procesu.

Rýchlosť sypania otvorom sa obvykle meria ako hmotnosť materiálu, ktorý sa vysypal za časový interval z niektorého z mnoho typov zásobníkov.

Základné metódy pre meranie sypania otvorom na základe troch dôležitých premenných:

- typ zásobníka na prášok: obvykle sú to valce, nálevky a násypky výrobného zariadenia
- veľkosť a tvar použitého výstupného otvoru: pri stanovení rýchlosti sypania prášku sú priemer a tvar otvoru kritickými parametrami
- metóda merania rýchlosti sypania prášku: sypanie sa môže merať priebežne za použitia elektronických váh, môže sa tiež merať u samostatných oddelených vzorkov (ako čas potrebný pre vysypanie 100 g prášku výstupným otvorom s presnosťou na desatiny sekúnd alebo ako množstvo prášku, ktoré sa vysypalo výstupným otvorom za 10 sekúnd s presnosťou na desatiny gramov)

Okrem uvedených vplyvov (priemer a tvar otvoru), má vplyv aj materiál zásobníka (kov, sklo, plast), priemer a výška vrstvy prášku. Doporučuje sa použiť valcový zásobník, aby steny zásobníka mali iba malý vplyv na tok materiálu. Otvor musí byť kruhový a musí sa zabrániť vibráciám valcového zásobníka. Priemer otvoru valca by mal byť väčší než šesťnásobok priemeru častíc a priemer valca väčší než dvojnásobok priemeru otvoru<sup>11,12</sup>. Pri sypaní prášku z násypky vplyvom gravitácie je tok, na rozdiel od kapalín, nezávislý na výške vrstvy prášku<sup>13</sup>. Rýchlosť sypania prášku sa často zvyšuje, ak je výška vrstvy prášku menšia než dvojnásobok priemeru stĺpca.

Pretože bolo pozorované pulzujúce tokové chovanie i vo voľne tečúcich materiáloch a zmeny v rýchlosti sypania počas vyprázdňovania zásobníka, je stanovenie rýchlosti

sypania preto vhodné iba pre voľne sypné materiály, není vhodné pre kohézne materiály<sup>11</sup>.

### 6.3.1.1 Rovnice sypania

Závislosť rýchlosti sypania na otvore násypky je vyjadrená pomocou **rovníc sypania**, ktoré vyjadrujú závislosť rýchlosti sypania na priemere otvoru, veľkosti častíc a hustote častíc. Všeobecne platí, že čím väčší je otvor násypky, tým rýchlejší tok nastáva. O vybraných rovnicach sypania sa bude hovoriť ďalej.

Častice sú pri prechode otvorom usmernené tlakovým poľom, ktorý sa v otvore vytvára<sup>12</sup>. Rýchlosť sypania je úmerná mocnine  $5/2$  priemeru otvoru násypky. Mocninná závislosť je dostatočne robustná pre rôzne materiály za predpokladu, že veľkosť otvoru je 6x väčšia než rozmer častíc<sup>13</sup>.

Okrem priemeru otvoru môže byť aj jeho dĺžka jedným z dôležitých faktorov ovplyvňujúcich rýchlosť sypania. Testovaním rýchlosti sypania voľne sypných farmaceutických pomocných látok otvorom valcovej násypky s rôznymi dĺžkami v rozmedzí 0,2-1,6 cm bolo zistené, že pri použití krátkych otvorov nebola rýchlosť ovplyvnená, ale jeho postupným predĺžením dochádzalo k významným zmenám v závislosti na typu materiálu a jeho vlastnostiach<sup>14</sup>. Pri postupnom predĺžení otvoru je centrifugálny prúd prášku prechádzajúceho otvorom usmernený stenami otvoru, čo tok najprv zrýchľuje, až nakoniec po dosiahnutí určitej dĺžky dôjde k jeho zlyhaniu. U veľmi dlhých otvorov sa už zvýrazňuje trenie medzi časticami a materiálom steny a rýchlosť sypania sa znižuje<sup>14,15</sup>.

Vzťah medzi veličinami ovplyvňujúcimi rýchlosť sypania, ktoré sú spomenuté vyššie, popisujú rovnice sypania. V tejto práci boli využité Beverloo rovnica a Jones & Pilpel rovnica.

### **Beverloo rovnica**

Beverloo a kol<sup>16</sup> študoval tok granulovaných pevných látok v závislosti na priemere otvoru násypky. Odvodil vzťah:

$$Q = C \cdot d_b \cdot \sqrt{g} \cdot (D - k \cdot x)^{\frac{5}{2}} \quad (1)$$

kde Q (g/s) je rýchlosť sypania, C je koeficient vysypania,  $d_b$  (g/ml) je sypná hustota, g ( $\text{m}\cdot\text{s}^{-2}$ ) je zrýchlenie gravitácie, D (mm) je priemer otvoru, k je tvarový koeficient a x ( $\mu\text{m}$ ) je veľkosť častíc. Pričom C závisí na sypnej hustote  $d_b$  a jeho hodnota je  $0,55 < C < 0,65$ . Hodnota k je  $1 < k < 2$ , výnimkou je napr. tok piesku, kde sa hodnota parametru blíži 2,9. Táto hodnota je nezávislá na veľkosti častice a závisí na vlastnostiach častíc a násypky<sup>12,13</sup>. Vzťah závislosti zmeny rýchlosti sypania na  $5/2$  mocnine priemeru vysypacieho otvoru násypky môže byť fyzikálne vysvetlený predpokladom, že tok je riadený chovaním častíc v blízkosti vysypacieho otvoru. Podľa tohto predpokladu existuje nad vysypacím otvorom zóna voľného pádu ohraničená klenbou. Nad klenbou sú častice zhluknuté a ich rýchlosti sú zanedbateľné, zatiaľ čo pod klenbou je pohyb častíc zrýchľovaný voľne vplyvom gravitácie<sup>13</sup>.

Rovnica Beverloo bola zistená jak pre rôzne typy častíc nezávislé na ich hustote, vlastnostiach povrchu či tvaru pre  $D \gg x$ . Rovnica bola navrhnutá a testovaná pre monodisperzné granuláty s veľkosťou častíc x väčšou než 0,5 mm a priemerom otvoru D natoľko veľkým, aby sa zabránilo intermitentnému toku. To znamená, že tok otvorom, tak aby bola splnená Beverloo rovnica, je možný iba pre častice, pre ktoré platí, že D mnohonásobne prevyšuje x, ako už bolo uvedené vyššie<sup>13,16</sup>.

### **Jones & Pilpel rovnica**

Vo farmaceutickej technológii je závislosť rýchlosti sypania (g/s) na veľkosti otvoru kónickej násypky modelovaná tiež rovnicou Jones-Pilpel<sup>17</sup>:

$$D = A \cdot \left( \frac{4 \cdot Q}{\pi \cdot d_b \cdot \sqrt{g}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (2)$$

kde  $D$  (mm) je priemer otvoru,  $Q$  (g/s) je rýchlosť prietoku,  $d_b$  (g/ml) je sypná hustota,  $g$  ( $\text{m}\cdot\text{s}^{-2}$ ) je zrýchlenie gravitácie,  $A$  a  $n$  sú parametry rovnice.

Rovnica Jones & Pilpel sa používa vo farmaceutickej technológii k charakterizácii sypnosti, pretože není limitovaná konštantnou transformáciou priemeru otvoru  $5/2$ . Exponent rovnice je premennou.

Jones & Pilpel rovnicu môžeme aplikovať na jednozložkové a viaczložkové zmesi s veľkosťami častíc v rozmedzí 0,003 – 0,2 cm.

V snahe rozšíriť aplikovateľnosť predchádzajúcej rovnice na veľkostné rozmedzie 0,003 – 0,3 cm boli skúšané tokové charakteristiky jednozložkových a viaczložkových zmesí granulovaného horčíka, z ktorých záverov merania plynie, že na ich základe môžeme vyčleniť štyri oblasti veľkostných rozmedzí častíc. Oblasť I zahrňuje častice väčšie než 0,02 cm. Materiál tohto typu je popísaný ako nekohézivný a voľne tečúci vďaka tomu, že interpartikulárne sily sú nižšie než sily gravitačné. Častice veľkosti 0,01 – 0,02 cm popisuje oblasť II, kde začína byť tok ovplyvnený interpartikulárnym trením a kohéziou. V oblasti III sa vyskytujú častice veľkosti 0,003 – 0,01 cm. V tejto oblasti sú sily medzi časticami oveľa väčšie než sily gravitačné. Tok je stále ešte voľný. Posledná je oblasť IV, ktorá popisuje častice o veľkosti nižšej než 0,003 cm. Interpartikulárne sily sú sily Van der Waalsova typu a sú mnohonásobne vyššie než gravitačné sily. Prášok sa stáva kohézivným<sup>17</sup>.

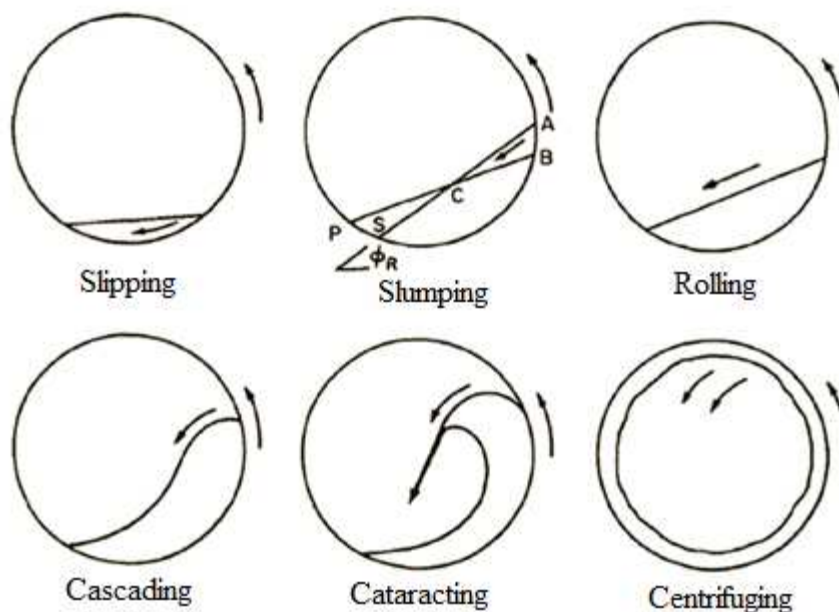
### 6.3.2 Dynamický sypný uhol

Ďalšiu dynamickú metódu hodnotenia sypnosti predstavuje dynamický sypný uhol. Je to uhol (vzťahujúci sa k vodorovnej rovine), ktorý tvorí prúdiaci prášok. Stanoví sa plnením valca s priehľadným plochým krytom na jednom konci (bubienkom) a jeho rotáciou podľa predpísanej rýchlosti<sup>11</sup>.

Lavína nastane, keď je rovnováha medzi súdržnosťou prášku a gravitáciou narušená. Počas tejto fázy, vlastnosti prášku (tj. veľkosť, morfológia, hustota častíc a ich distribúcia) spôsobia, že sa budú správať rôzne<sup>18</sup>.

Základné typy lavínového prúdenia práškov boli definované nasledujúco:

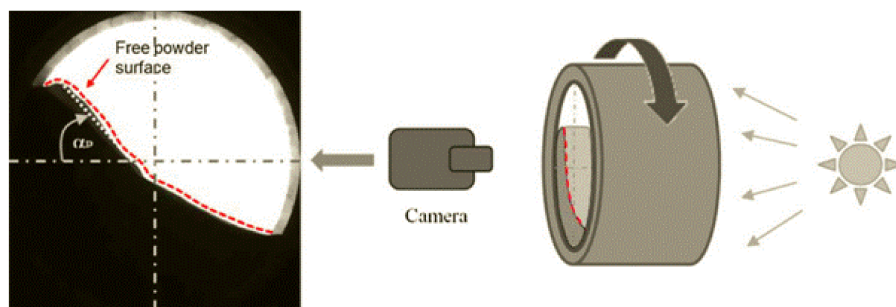
Kĺzavý režim (*slipping*) nastáva v prípade, kedy vrstva prášku kĺže pozdĺž kontaktnej steny rotujúceho valca. V prípade, že prášková vrstva je dopravovaná pozdĺž steny nahor, kde sa stáva nestabilnou, dôjde ku sklznutiu po stene rotujúceho valca, a hovoríme o tzv. zosuvnom prúdení (*slumping*). Pri vyšších rýchlostiach sa vrstva prášku dostáva do režimu prevaľovania (*rolling*); prášková vrstva je rozdelená na dve oblasti, kedy jedna vrstva materiálu prúdi smerom dole a druhá hore. Pri stále vyšších rýchlostiach podiel stúpa pozdĺž steny valca nahor a dochádza ku kaskádovému posunu častíc (*cascading*). Ešte vyššie rýchlosti spôsobujú miešanie častíc so vzduchom, pričom dôjde k prepade častíc, tzv. lavínové prúdenie (*cataracting*). Pri kritickej rotačnej rýchlosti sú častice pritlačené k stene bubna a dochádza k odstredivému chovaniu (*centrifuging*)<sup>19</sup>.



**Obr. 5:** Klasifikácia pohybu častíc v rotačných bubnoch<sup>19</sup>

Vplyv na lavínové prúdenie má, okrem rýchlosti otáčok bubna, aj trvanie merania, veľkosť častíc materiálu a jeho množstvo, kohezivita častíc a tekutosť prášku<sup>20</sup>.

Práškový analyzátor pracuje podľa Obr. 6. Skladá sa z rotujúceho, transparentného bubna s vnútorným priemerom 100 mm a šírkou 35 mm, pokrytého na oboch stranách s priehľadným sklom a naplneného určitým množstvom prášku. Fotoaparát zaznamenáva snímky bezprašného povrchu a prierezovú oblasť prášku vo vnútri rotačného bubna (0 až 200 min<sup>-1</sup>) pred podsvietením. Záznam je čiernobiely obraz prášku a lavín<sup>7</sup>.



**Obr. 6:** Schéma princípu rotačného práškového analyzátor<sup>7</sup>

Pre kvantitatívne meranie prietokových charakteristík kohéznych práškov v rotačnom bubne bol vyvinutý špeciálne reometer (gravitational displacement rheometer GDR), tvorený valcom, ktorý je spolu s pohonným mechanizmom pripevnený na rám. Valec má vnútri kaskádovitý profil a otáča sa určenou rýchlosťou. Prášok, ktorý je v ňom umiestnený, sa pohybuje po stupňovitom povrchu dole. Tento pohyb má vplyv na zmenu ťažiska prášku vnútri valca a tak môže byť meraná sila, ktorou udáva zaťaženie cely. Pri tejto metóde je dôležité nastavenie času a rýchlosti otáčania. Veľkosť a frekvencia prepádov (lavín) je použitá na charakterizáciu súdržnosti prášku<sup>21</sup>.



### 6.3.3 Metóda šmykovej cely

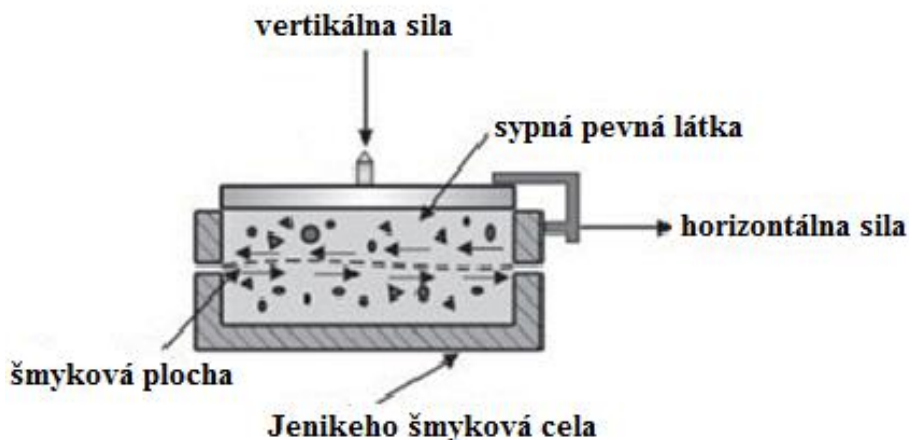
Najlepšie výsledky hodnotenia tokových a ďalších vlastností práškových materiálov poskytuje **metóda šmykovej cely** (*shear cell*). Použitím týchto metód sa môže získať mnoho rôznych parametrov, napr. medze toku (*yield loci, YL*), ktoré reprezentujú závislosť medzi normálovým (*shear stress,  $\sigma$* ) a šmykovým (*shear strain,  $\tau$* ) napätím, uhol vnútorného trenia (*angle of internal friction,  $\phi_i$* ), tlaková pevnosť (*unconfined yield strength,  $\sigma_c$* ), pevnosť v ťahu (*tensile strength,  $\sigma_t$* ) a ďalšie odvodené parametre, ako je tokový faktor (*flow factor,  $ff_c$* ) a iný tokový ukazovateľ. Všeobecne je táto metóda pomerne časovo náročná, vyžaduje veľké množstvo materiálu a dobre vyškoleného pracovníka<sup>11</sup>.

#### Základné metódy pre meranie šmykovou celou

Cela je tvorená dolnou nepohyblivou časťou a horným pohyblivým prstencom, v ktorých je navrstvená konsolidovaná vrstva prášku. V princípe sa meria sila, ktorá je potrebná k posunu vrstvy prášku v pohyblivom prstenci v horizontálnom smere po vrstve prášku v spodnej miske. Najznámejšími prístrojmi sú: translačný Jenikeho šmykový prístroj a Schulzov rotačný šmykový prístroj<sup>5,22</sup>. Z novších prístrojov možno spomenúť tiež Freemanov práškový reometer<sup>23</sup>.

- **Jenikeho šmyková cela**

Jedným z typov šmykovej cely je translačná šmyková cela (Jenike), ktorá je vodorovne rozdelená a vytvára tak rovinu šmyku medzi dolnou nepohyblivou základňou a horným pohyblivým krúžkom šmykovej cely. Po konsolidácii vrstvy prášku v šmykovej cele sa stanovuje sila potrebná ku šmyknutiu vrstvy prášku v horizontálnom smere, na ktorú pôsobí normálová vertikálna sila, jak znázorňuje Obr. 7.



**Obr. 7:** Jenikeho šmyková cela (upravené podľa<sup>24</sup>)

### **Princíp šmykovej skúšky**

Pred šmykovou skúškou sa cela naplní vrstvou prášku a konsoliduje. Navrch sa umiestni šmykové veko, ktoré je zaťažené vertikálnou silou, tzv. normálovým napätím. Meria sa horizontálna šmyková sila, ktorá pôsobí na konzolu cez snímací hrot posúvaný vpred konštantnou rýchlosťou v rozmedzí 1 - 4 mm/min. Šmykový krúžok sa počas priebehu šmykovej skúšky pohybuje z pôvodnej excentrickej polohy do opačnej excentrickej polohy. Takto môže šmykový krúžok uraziť maximálnu vzdialenosť, ktorá zodpovedá súčtu hrúbky steny šmykovej misky a šmykového krúžku, tj. cca 6 mm<sup>5</sup>.

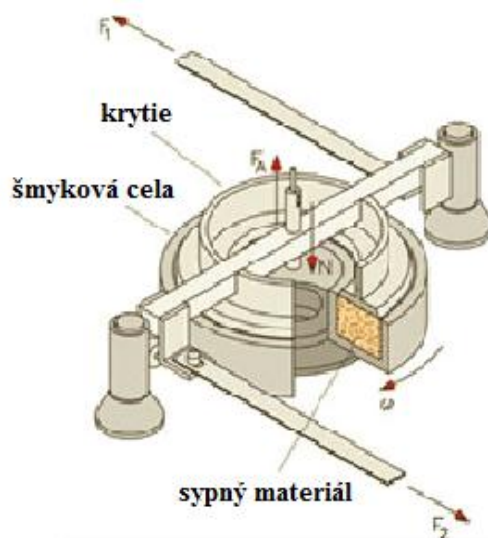
Pri meraní sa postupne znižuje záťaž (vertikálna sila). Čím je menšia vertikálna sila použitá, tým jednoduchšie sa vrstva prášku uvedie do pohybu. Z grafického záznamu sa potom získava limitná krivka sklzu (*yield locus*), jak bude uvedené ďalej.

- **Prstencová šmyková cela (*annular shear cell*)**

Postup merania na rotačnom šmykovom prístroji je veľmi podobný postupu u Jenikeho šmykového prístroja. Šmyková cela prstencového tvaru je tvorená spodným kruhom a prítlačným viečkom a je naplnená vzorkou partikulárnej látky. Závažie zavesené na

závese na viečku vytvára voliteľnú normálovú silu. Spodný kruh šmykovej cely poháňa motor v smere naznačenom na Obr. 8 konštantnou uhlovou rýchlosťou<sup>25,26</sup>.

Meranie na rotačnom šmykovom prístroji prináša niektoré výhody oproti valcovým, vrátane menšej spotreby materiálu. U rotačného šmykového prístroja môže byť použité menšie napätie, je časovo menej náročné a jednoduchšie na obsluhu stroja, nie je potrebné vykonávať twistovanie. To vedie k dobrej reprodukovateľnosti v porovnaní s inými testovacími prístrojmi. Nevýhodou však je, že šmyk vrstvy prášku není rovnomerný, pretože materiál na vonkajšej strane prstenca je šmykaný viac než materiál vo vnútornej časti prstenca<sup>25,26</sup>.

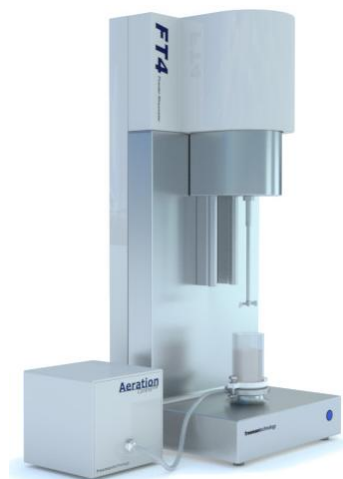


**Obr. 8:** Prstencový šmykový prístroj typu Schulze (upravené podľa<sup>7</sup>)

- **Freemanov reometer FT4**

Najnovšie zariadenie pre meranie šmykových vlastností je Freemanov práškový reometer FT4. Je to univerzálne zariadenie, ktoré umožňuje merať tiež sypné vlastnosti (sypná hustota, stlačiteľnosť, priepustnosť vrstvy prášku pre vzduch) a dynamické vlastnosti súvisiace s manipuláciou vzorky (aerace, deaerace, oter alebo stabilita pri

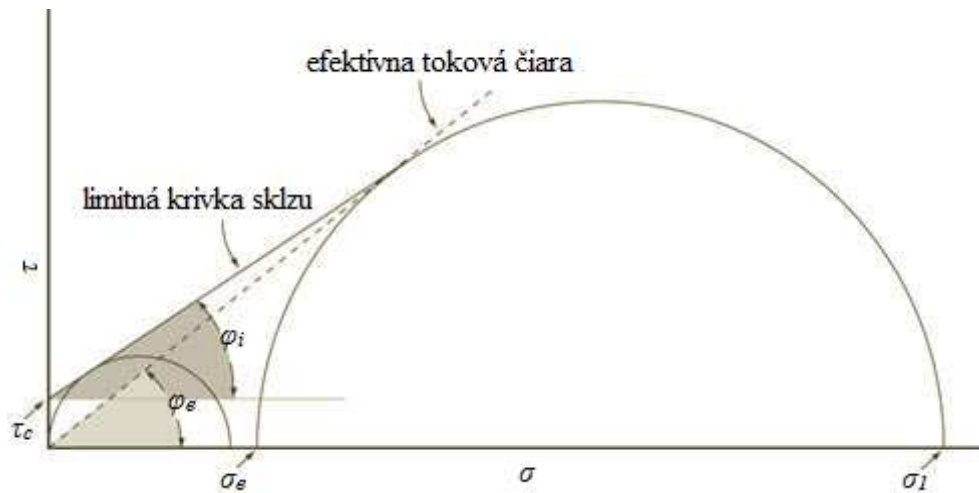
opakovanom testovaní). Výhodou je automatizované meranie a vyhodnotenie výsledkov, neobmedzená šmyková dráha, ľahká obsluha a nižšia spotreba vzorku vďaka malým objemom meracích cel<sup>27,28</sup>.



**Obr. 9:** Freemanov reometer FT4<sup>29</sup>

### **Vyhodnotenie šmykovej skúšky**

Všetky vyššie uvedené metódy nám umožňujú získať parametry analýzou Mohrových kružníc ako je zobrazené na Obr. 10 po zostrojení limitnej krivky sklzu (*yield locus*, YL) v diagrame  $\sigma - \tau$ <sup>5,25</sup>.



**Obr. 10:** Konštrukcia limitnej krivky sklzu (*yield locus*, YL) a diagram Mohrových kružníc (upravené podľa<sup>20</sup>)

Prvá (väčšia) kružnica prechádza bodom predšmyku a dotýka sa limitnej krivky sklzu (*yield locus*). Priesečník tejto kružnice s osou  $\sigma$  udáva hlavné normálové napätie, pričom väčšie hlavné napätie je označované  $\sigma_1$  (nachádza sa vpravo), menšie hlavné napätie  $\sigma_2$  (vľavo). Tieto veličiny charakterizujú vzorku.

Druhá (menšia) kružnica vychádza z počiatku a takisto sa dotýka limitnej krivky sklzu. Priesečník tejto kružnice s osou  $\sigma$  dáva hodnotu  $\sigma_c$  (*unconfined yield strength*), ktorá charakterizuje tlakovú pevnosť<sup>5,25</sup>.

Uhol, ktorý zvierá limitná krivka sklzu s osou  $\sigma$ , sa označuje ako uhol vnútorného trenia  $\varphi_i$  (*angle of internal friction*)<sup>25</sup>.

Priamka (efektívna toková čiara, *effective yield locus*, EYL), vedená zo začiatku diagramu  $\sigma - \tau$ , dotýkajúca sa väčšej Mohrovej kružnice, uzatvára s osou *normálového napätia* uhol, ktorý určuje efektívny uhol vnútorného trenia  $\varphi_e$  (*effective angle of internal friction*). Vzhľadom k tomu, že najväčšia Mohrova kružnica opisuje ustálený stav toku, môžeme efektívny uhol vnútorného trenia  $\varphi_e$  považovať za ukazovateľa miery vnútorného trenia v rovnovážnom stave toku. Tento pojem definoval Jenike<sup>25</sup>.

Efektívny uhol vnútorného trenia  $\varphi_e$  udáva pomer menšieho hlavného napätia  $\sigma_2$  k väčšiemu hlavnému napätiu  $\sigma_1$  v rovnovážnom stave toku: umožňuje vyhodnotiť sypné správanie látok vo vzťahu k zariadeniu, napr. tvar násypky a veľkosť výpustného otvoru<sup>25</sup>.

Sypnosť materiálu je numericky charakterizovaná veličinou tokovej funkcie  $ff_c$  (*flow function*), ktorá je daná pomerom väčšieho hlavného napätia  $\sigma_1$  a tlakovej pevnosti  $\sigma_c$ <sup>25</sup>.

Čím väčšia je hodnota  $ff_c$ , tým je materiál viac tečúci. Podľa tohto pomeru možno definovať sypnosť materiálu takto:

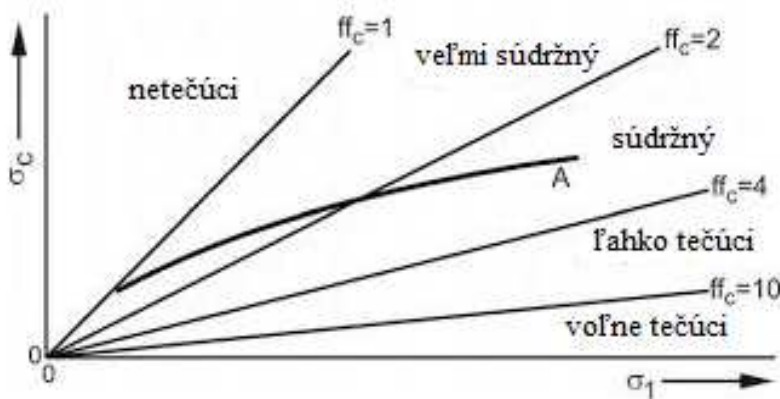
$ff_c < 1$  netečúci materiál (*not flowing*)

$1 < ff_c < 2$  veľmi súdržný materiál (*very cohesive*)

$2 < ff_c < 4$  súdržný materiál (*cohesive*)

$4 < ff_c < 10$  ľahko tečúci materiál (*easy-flowing*)

$10 < ff_c$  voľne tečúci materiál (*free-flowing*)



**Obr. 11:** Sypnosť materiálu vyjadrená pomerom  $\sigma_1/\sigma_c$ , krivka A – ilustratívna toková funkcia partikulárneho materiálu A (upravené podľa<sup>25</sup>)

Z limitnej krivky sklzu sa dajú určiť ešte ďalšie dve dôležité veličiny - súdržnosť  $\tau_c$  (cohesion) a pevnosť v ťahu  $\sigma_t$  (*tensile strength*). Súdržnosť  $\tau_c$  (kohézia) je hodnota

šmykového napätia, kde limitná krivka sklzu pretína os  $\tau$ , teda pri normálovom napätí  $\sigma = 0 \text{ Pa}$ . Súdržnosť  $\tau_c$  a tlaková pevnosť  $\sigma_c$  (*unconfined yield strength*) sú na sebe závislé. Pevnosť v ťahu  $\sigma_t$  je normálové napätie na ľavom konci limitnej krivky sklzu v záporných hodnotách<sup>25</sup>.

## 6.4 Konsolidácia

Prášok je všeobecne sústava heterogénnych pevných častíc dispergovaných v plynnej fáze, kde prebieha veľké množstvo interakcií (Van der Waalsove, elektrostatické sily, ai.). Chovanie granulárnych systémov závisí na vnútorných vlastnostiach materiálu (tvar, veľkosť, distribúcia veľkosti častíc, porozita, kryštalinita, ai.), vlastnostiach súvisiacich s práškovou vrstvou (homogenita, schopnosť segregovať, ai.) a interakciách medzi časticami navzájom a medzi časticami a prostredím (vlhkosť, teplota, aj.)<sup>30</sup>.

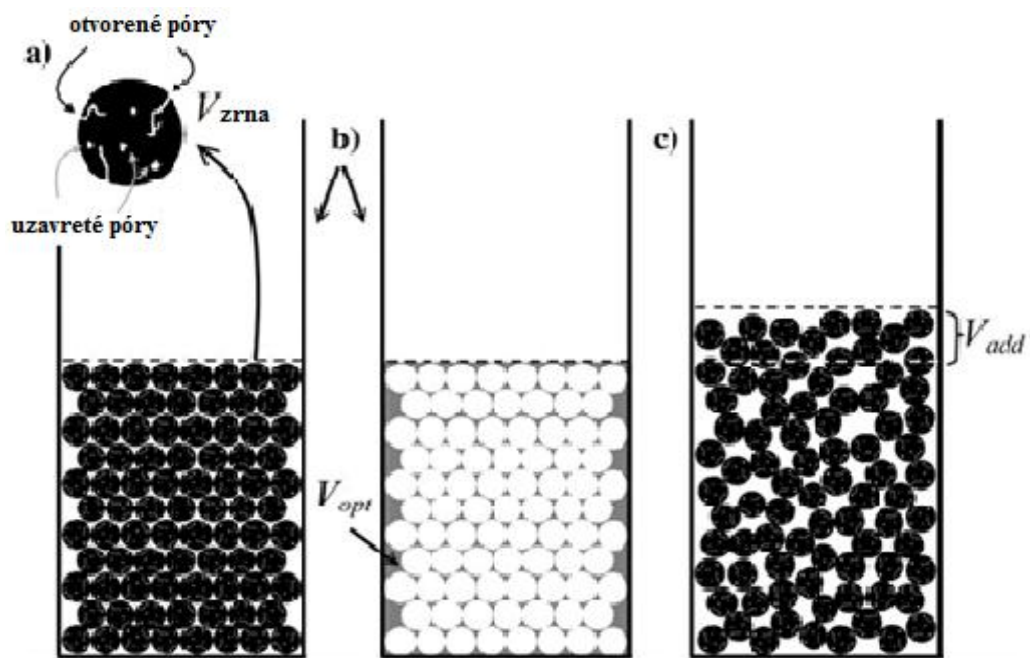
V prípade niektorých práškov dochádza počas skladovania k zvyšovaniu ich súdržnosti a znižovaniu objemu. Tento jav sa nazýva konsolidácia alebo tzv. spekanie (*caking*). Je výsledkom zvyšovania adhezívnych síl rôznym mechanizmom medzi jednotlivými časticami práškovej látky z dôvodu ich nehybnosti. Pri pohybe častíc vzájomne voči sebe môže dochádzať k oslabovaniu týchto síl a zároveň môžu byť znovu obnovené pri ďalšom skladovaní prášku. Tento dej sa posilňuje vplyvom vlhkosti a gravitácie<sup>22</sup>.

Objem voľne nasypaného prášku v sebe všeobecne zahŕňa objem práškových častíc a objem pórov medzi týmito časticami, ktoré môžu byť rôznej povahy. Prvou z nich je intragranulárna porozita častíc prášku, ktorá zahŕňa otvorené a uzavreté póry. Druhá, intergranulárna, je tvorená medzičasticovými priestormi.

Všeobecne sa dajú rôzne typy pórov popísať ako vnútorné a vonkajšie dutinky a kanálky v akomkoľvek materiálu v pevnom stave alebo ako voľný priestor (napr. medzery, štrbinky) medzi pevnými časticami vo vrstve, aglomerátoch. Porozita je pojem, ktorý sa často používa k označovaniu poréznej povahy podstaty pevného materiálu a je oveľa presnejšie definovaná ako pomer objemu dostupných pórov a štrbín k celkovému

objemu zaujímanému daným množstvom pevnej látky<sup>31</sup>. Okrem dostupných pórov môže pevná látka ešte obsahovať uzavreté póry, ktoré sú izolované od vonkajšieho povrchu a do ktorých nesú schopné vniknúť kvapaliny.

V prípade, že je prášok v optimálnom stave, t. z. v stave kedy sú častice prášku poukladané najtesnejšie pri sebe, je medzičasticový priestor minimálny. Ak prášok nie je v optimálnom stave (voľne navrstvené častice prášku), je možné zaznamenať tzv. zdanlivý objem  $V_{add}$  (*additional porous volume*), ktorý odpovedá nadmernému vzduchu medzi časticami prášku. Vyjadruje rozdiel medzi objemom voľne nasypanej vrstvy prášku a objemom toho istého prášku v optimálnom stave<sup>30</sup>. Túto situáciu najlepšie ilustruje Obr. 12 pre guľovité častice.



**Obr. 12:** a) intragranulárne otvorené a uzavreté póry, b) intergranulárny optimálny objem  $V_{opt}$  pri optimálnom navrstvení prášku, c) zdanlivý („pridaný“) objem  $V_{add}$ , ktorý vzniká reálnym navrstvením prášku<sup>30</sup>



Ak prášková vrstva adsorbuje vzduch, môže ho zadržovať čiastočne, kompletne alebo vôbec, čo závisí na kohézii častíc. Nekohézivný, t. z. voľne sypný, zadržuje malé množstvo vzduchu, zatiaľ čo kohézivný, zadržuje veľké množstvo vzduchu<sup>30</sup>. Porozita je percentuálne vyjadrenie vzduchu, teda vyjadruje koľko percent medzičasticového priestoru predstavuje vzduch. Je to rozdiel objemu, ktorý zaujíma prášok, a objemu, ktorý zaujíma rovnaký prášok, ak by bol ideálne navrstvený. Je predstavovaný objemom vzduchu, ktorý vyplňuje póry medzi zrnkami prášku. Je to charakteristika prášku a má rozsah hodnôt od 10 do 90 %, pričom žiadny materiál nemá tak veľký rozsah.

Porozita práškovej vrstvy s perfektne sférickým tvarom častíc není závislá na ich veľkosti. U reálnej práškovej vrstvy porozita rastie s klesajúcou veľkosťou častíc, pretože všetky častice nemajú rovnakú veľkosť a nie všetky sú sférické<sup>32</sup>. V reálnom systéme musí byť porozita určená experimentálne.

Porézne materiály môžu byť vo forme jemného alebo hrubého prášku, extrudátov, poťahov alebo monolitov. Ich charakterizácia väčšinou zahŕňa stanovenie celkového objemu pórov alebo porozity. Je preukázané, že vlastnosti poréznej látky (napr. jej sila, reaktivita, permeabilita alebo adsorpčná sila) závisia na štruktúre ich pórov. Z toho dôvodu bolo vyvinutých mnoho metód pre stanovenie porozity<sup>31</sup>. Výsledky jednotlivých metód sa môžu líšiť, a preto je najvýhodnejšie metódy kombinovať.

Liekopisnou metódou pre stanovenie porozity je **ortuťová porozimetria** - porovnávací skúška, obvykle deštruktívna, v ktorej je objem ortuti prenikajúci do pórov alebo dutín funkciou použitého hydrostatického tlaku, ktorý sa môže vzťahovať k rozmeru pórov. Porozita vo vnútri častíc a medzi nimi sa môže stanoviť, ale metóda není schopná rozlíšenia medzi týmito porozitami, ak sa vyskytujú súčasne. Metóda je založená na meraní objemu ortuti prenikajúcej do poréznej štruktúry pevnej látky ako funkcia použitého tlaku. Meranie zahŕňa iba tie póry, do ktorých môže ortuť za použitého tlaku preniknúť<sup>31</sup>.

Pyknometrická hustota je pravdepodobne najbližšia hodnota k pravej hustote  $d_s(\text{g/ml})$  vypočítanej z molekulárnej hmotnosti a kryštalickej mriežky prášku. K stanoveniu pyknometrickej, teda pravej hustoty sa používa **héliový pyknometer**, ktorý poskytuje určité výhody merania: jednoduchosť, rýchlosť, automatizovateľnosť. Héliový pyknometer sa okrem stanovenia pravej hustoty môže využiť i pre stanovenie kryštalickej štruktúry, detekcií defektov, stanoveniu porozity<sup>33</sup>. Stanovenie héliovým pyknometrom je založené na meraní objemu, ktorý zaujíma prášok o známej hmotnosti. Tento objem odpovedá objemu plynu nahradeného práškom.

Pravá hustota je vlastnosť materiálu závislá na jeho kryštalickej štruktúre. Vyjadruje presný objem, ktorý zaujíma materiál bez porozity. K takému stanoveniu sa využíva hélium, ktorý penetruje do najmenších pórov a štrbín a tým umožňuje zistiť pravú hustotu. Meranie nezahrňuje objem zaujímaný otvorenými pórmí, avšak zahrňuje sa objem zaujímaný uzatvorenými pórmí pre plyn nedosiahnuteľnými<sup>33</sup>.

## **6.5 Uhol vnútorného trenia AIF**

Hodnoty vnútorné trenia sú dôležité pri charakterizovaní tokových vlastností prášku. Takéto trenie je spôsobené tým, že tuhé častice tečú proti sebe a je vyjadrené ako uhol vnútorného trenia AIF ( $^\circ$ )<sup>1</sup>.

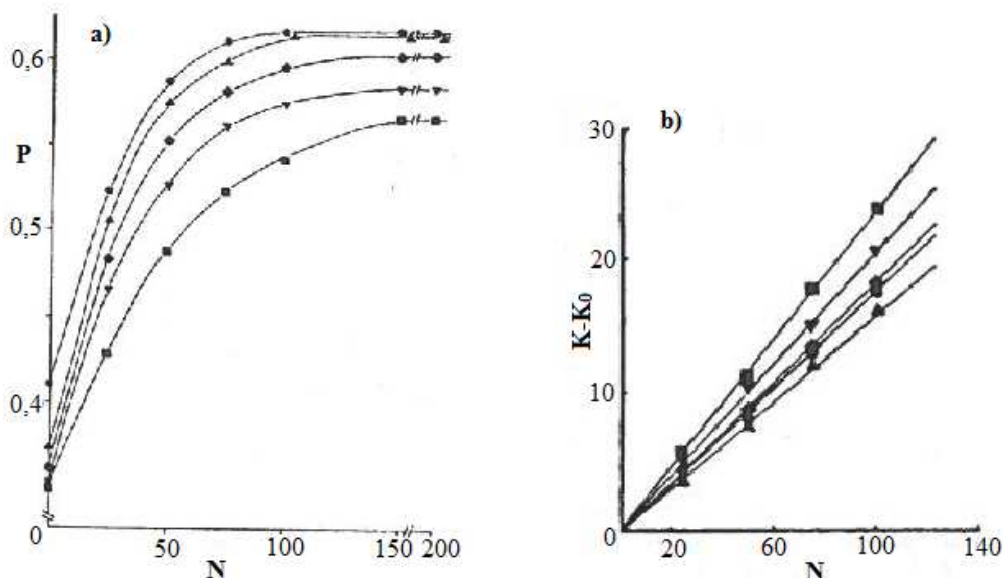
Okrem už zmienenej metódy šmykovej cely a určenia AIF pomocou analýzy Mohrových kružníc je možné uhol vnútorného trenia určiť odhadom z vlastností vrstvy prášku behom jej gravitačnej konsolidácie. Vypočíta sa pomocou vzťahu medzi porozitou  $P$  a počtom sklepnutí  $N$ <sup>6,34</sup>:

$$K = P^2 \cdot N / (1 - P) \quad (3)$$

kde  $K$  je faktor porozity,  $P$  je porozita a  $N$  je počet sklepnutí.

VARTHALIS a PILPEL študovali práškové zmesi a ich konsolidáciu. Zistili, že medzi pórovitosťou  $P$  a počtom sklepnutí  $N$  existuje vzťah. Obr. 13a) zobrazuje ako sa porozita  $P$  zmesí mení s počtom sklepnutí  $N$ . Krivky sa stali asymptotickými po 100 – 150 sklepnutí. Vynesením faktoru porozity  $K$  proti  $N$  sa získala séria priamok, ktorých úsek

na osi definovali ako  $K_0$ . Potom vynesím  $(K-K_0)$  proti  $N$  sa získali priamky znázornené na Obr. 13b), ktorých smernice využili k určení uhlu vnútorného trenia ako  $\tan$  uhlu  $\theta^{6,34}$ .



**Obr. 13:** a) zobrazenie porozity  $P$  na počte sklepnutí  $N$ , b) zobrazenie  $(K-K_0)$  na počte sklepnutí  $N^{34}$

## 6.6 Laktosa (*Lactosum*)

Laktosa je disacharid zložený z dvoch cukerných jednotiek D - glukosy a D - galaktosy spojených  $\beta$  1 - 4 glykosidickou väzbou. Nachádza sa výhradne v materskom mlieku cicavcov, preto sa nazýva aj mliečny cukor<sup>35</sup>. Môže sa vyskytovať v dvoch izomerických formách, ako  $\alpha$  - laktosa alebo  $\beta$  - laktosa.

Kryštalická  $\alpha$  - laktosa sa vyskytuje v podobe monohydrátu a anhydrátu, kryštalická  $\beta$  - laktosa existuje iba ako anhydrát. Čistá amorfna laktosa není komerčne dostupná.  $\beta$  - polymorf sa získava kryštalizáciou pri teplote nad  $93,5$  °C ako nehygroskopická bezvodá forma.  $\alpha$  - polymorf sa získava kryštalizáciou pri nižších teplotách ako monohydrát,

ktorý môže byť ďalej dehydratovaný do stabilnej nehygroskopickej bezvodnej formy pri teplote nad 130 °C<sup>36</sup>.

Kryštalický monohydrát  $\alpha$  - laktosy sa modifikoval procesom sprejového sušenia. Proces sprejového sušenia umožnil vytvoriť sférické agregáty s výbornou sypnosťou, obsahujúci zmes kryštálov monohydrátu  $\alpha$  - laktosy a amorfnej laktosy, ktorá zlepšuje lisovateľnosť. Ďalšou možnosťou modifikácie laktosy pre priame lisovanie je jej aglomerácia<sup>36</sup>.

Granulovaná alebo aglomerovaná laktosa sa pripravuje granuláciou  $\alpha$  - laktosy monohydrátu vodou alebo roztokom laktosy vo fluidnom granulátore. Počas granulácie vznikajú aglomeráty obsahujúce  $\alpha$  - i  $\beta$  - laktosu, ale na rozdiel od sprejového sušenia tu není žiadna amorfná laktosa a častice majú menej pravidelný tvar<sup>36</sup>.

Anhydrát  $\beta$  - laktosy sa pripravuje valcovým sušením roztoku laktosy nad teplotou 93,5 °C a týmto postupom získaný produkt obsahuje najvyšší podiel  $\beta$  - laktosy zo všetkých priamo lisovateľných laktos, konkrétne 75 - 85 %. Vďaka menej pravidelnému tvaru častíc má táto laktosa horšiu sypnosť než sprejovo sušená laktosa, fragmentáciou pri lisovaní podlieha však ľahšie než  $\alpha$  - laktosa monohydrát a vzniknutý väčší špecifický povrch zaisťuje lepšiu väzbu a následne pevnejšie tablety<sup>36</sup>.

Laktosa je biely alebo takmer biely kryštalický prášok dobre rozpustný vo vode a prakticky nerozpustný v liehu<sup>37</sup>.

Uchovávaním za nevhodných podmienok (vlhkosť, teplo) dochádza k hnedému sfarbeniu, preto by mala byť uskladnená v dobre uzavretej nádobe, na chladnom a suchom mieste<sup>38</sup>.

Používa sa vo farmácii hlavne ako konštitutívna pomocná látka perorálnych práškov a zásypov, ako plnivo a rozvoľňovadlo v tabletách a kapsulách, obmedzene i v lyofilizovaných výrobkoch a kojeneckých formulách a tiež ako nosič liečiva u suchých práškov k inhalácii.

### **6.6.1 Tablettose® 80**

Produkt Tablettose® 80 je vyrábáňý kontinuálnym rozprašovacím procesom aglomerácie, kde voda sa používa ako spojivo a nastriekava sa na fluidné jemne mleté častice laktosy, vytvárajúce kvapalné mostíky vo forme aglomerovanej laktosy. Z tohto dôvodu je špeciálne navrhnutá pre priame lisovanie, spája tekutosť hrubých kryštálov laktosy a dobrú stlačiteľnosť jemne mletej laktosy.

MEGGLEs Tablettose® 80 bol prvý dostupný aglomerovaný monohydrát  $\alpha$  - laktosy svojho druhu. Jeho aglomeráty majú veľkosť v rozmedzí od 0 do 630  $\mu\text{m}$ .

Výhodou Tablettosy® 80 je dobrá sypnosť, stabilita, nízka hygroskopickosť a rýchly čas rozpadu. Používa sa hlavne ako plnivo kapsúl, šumivých tabliet, orodispergovateľných tabliet a ako umelé sladidlo<sup>39</sup>.

## **7 Experimentálna časť**

### **7.1 Použité suroviny**

Tablettose® 80

Materiál: laktosa

Spoločnosť: Meggle, Nemecko

### **7.2 Použité prístroje**

Laboratórne váhy Acculab Atilon ATL – 4202 - I, d = 0,01 g (Sartorius, Nemecko)

Analytické váhy Acculab Atilon, d = 0,0001 g (Sartorius, Nemecko)

Analyzátor vlhkosti XM 60, d = 0,0001 (Precisa, Švajčiarsko)

Digitálny teplomer/vlhkomer Hygrometer 680 - H1 (Testo, Austrália)

Analytický sitovací prístroj AS 200 basic (Retsch, Nemecko)

Mikroskop Olympus BX 51 s digitálnou kamerou (Olympus, Nemecko) + software:

analySIS auto, version 5.1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Nemecko)

Héliový pyknometer AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., Spojené štáty americké)

Scottov volumeter (Copley Scientific, Veľká Británia)

Tapped Density Tester SVM - 102, (Erweka GmbH, Nemecko) + software OriginPro,

version 7.5 (OriginLab Corporation, Spojené štáty americké)

Granulate Tester Type GTB (Erweka GmbH, Germany)

Prototyp na meranie sypaného uhla (Faf, Česká republika)

### **7.3 Použité metódy**

#### **7.3.1 Optická mikroskopia**

Pozorovala som častice v prechádzajúcom svetle pomocou optickej mikroskopii.

Postupovala som podľa pokynov Českého lékopisu<sup>40</sup>. Najprv som malé množstvo suchého prášku rovnomerne nasýpala na podložné sklíčko a pozorovala s 10násobným

zvážšením. Použila som software, v ktorom som zvolila najväčšie rozlíšenie kamery a fotoaparátu (kamera: 1360x1024, fotoaparát: 4140x3096). Potom som pozorovala frakcie spolu s médiom. Ako médium som použila polysorbát 80. Približne 500 µg prášku som zmiešala s asi 1 ml polysorbátu 80, kvapla na podložné sklíčko a pozorovala s 10násobným zvážšením. Každú frakciu som vyfotila, výsledky sú uvedené na Obr. 14.

### **7.3.2 Sušenie**

Pomocou analyzátoru obsahu vlhkosti som zisťovala obsah vlhkosti. Postupovala som podľa pokynov Českého lékopisu<sup>31</sup>. Otvorila som veko prístroja a do držáku vložila vytarovanú hliníkovú misku. Na misku som navážila približne 4,0 g vzorky. Vzorku som na miske rovnomerne rozprestrela. Sušenie prebiehalo pri 105 °C. Meranie bolo automatické a ukončené, ak sa už nezmenila hmotnosť vzorky po odparení vody.

Obsah vlhkosti som stanovovala 5x pre každú látku. Výsledky sú uvedené ako úbytok hmotnosti odpareného rozpúšťadla v % s presnosťou na 0,01%.

Tento postup som využila tiež na prípravu vzorky pre meranie v pyknometrii; vysušenú vzorku som skladovala v dobre uzavretej nádobe.

### **7.3.3 Sitová analýza**

Pre hodnotenie distribúcie veľkosti častíc som použila sitovú analýzu podľa pokynov Českého lékopisu<sup>41</sup>. Pre túto metódu som použila sita s veľkosťami otvorov: 80 µm, 125 µm, 200 µm, 300 µm, 400 µm, 500 µm a 630 µm. Každé sito som zvažila s presnosťou na 0,1 g a zostavila tak, aby najhrubšie sito bolo hore a najmenšie dole. Na horné sito som nasypala 100,0 g vzorky a celú sadu sít som upevnila pomocou veka. Zostavenú sadu sít som trepala 20 minút s amplitúdou 30.

Po prvom sitovaní som sita i dno opatrne rozložila a zvažila hmotnosť jednotlivých frakcií práškov. Potom som sita opäť zostavila a sitovala ďalších 5 minút. Po každom sitovaní nasledovalo váženie. V sitovaní som pokračovala dovtedy, kým sa hmotnosť na jednotlivých sitách líšila o viac než 5%.

Distribúciu častíc som vyhodnotila pomocou grafu závislosti kumulatívnej početnosti na veľkosti otvorov sita.

Výsledky sú uvedené v Tab. 1 a na Obr. 15.

Rovnakým postupom som získala frakcie pre ďalšie hodnotenie. Frakcie som zbierala do označených nádob. Veľkostné frakcie častíc  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) som označila geometrickým priemerom použitého rozmedzia sít. Pre rozmedzia sít 0 - 80, 80 - 125, 125 - 200, 200 - 300, 300 - 400 sú geometrické priemery TB 9, TB 100, TB 158, TB 245, TB 346.

### 7.3.4 Sypná hustota

Sypnú hustotu som merala vo volumetri. Postupovala som podľa pokynov Českého lékopisu<sup>42</sup>. Zostavila som volumeter podľa návodu a na hornú časť nasadila sitko. Zvážila som prázdnu a suchú záchytnú nádobu o definovanom objeme 25,0 ml na analytických váhach s presnosťou na 0,1 mg.

Meranú vzorku som sypala na zvolenú veľkosť sita. Pre frakciu TB 9 som použila 2 mm sito, pre ostatné frakcie TB 100, 158, 245 a 346 som použila 1 mm sito. Snažila som sa sypať po menších častiach, aby sa sito nezapchalo a materiál sa nehromadil v hornej násypke.

Meranú vzorku som sypala do záchytnej nádoby v nadbytku. Prebytok prášku som opatrne odstránila hladkým pohybom hrany karty tak, aby sa zabránilo stlačeniu alebo odstráneniu prášku z nádobky. Pomocou štetca som odstránila materiál zachytený na bočných stenách nádobky. Naplnenú záchytnú nádobku som zvážila s presnosťou na 0,1 mg a zapísala hmotnosť prášku. Meranie som opakovala 10krát pre každú frakciu.

Z objemu nádoby a hmotností prášku som vypočítala sypnú hustotu  $d_b$  (g/ml). Výsledky sú uvedené v Tab. 2.

### 7.3.5 Meranie sypného uhla AOR

Sypný uhol (AOR) som stanovovala podľa pokynov Českého lékopisu<sup>11</sup>. Základňu o priemere 10,0 cm som upevnila do vodorovnej polohy, naplnila materiálom



a zarovnala do roviny. Na kónicku 200 ml násypku som nasadila koncovku s otvorom a vložila do držáku do vodorovnej polohy (pre frakcie TB 346, TB 245, TB 158 som použila otvor s rozmerom 6 mm a pre frakciu TB 100 otvor s rozmerom 8 mm). Násypkou som zišla tesne nad povrch materiálu.

Naplnila som ju dostatočným množstvom materiálu. Zapla som meradlo a pomaly pohybovala násypkou smerom nahor, pričom vznikol kužeľ. Ak došlo k presypaniu vzorky cez okraj okolo celej základne, ukončila som sypanie a z meradla odčítala hodnotu výšky v mm s presnosťou na 0,01 mm.

Zo zistenej výšky a polomeru základne som vypočítala sypný uhol AOR (°):

$$\operatorname{tg} \text{ AOR} = \frac{v}{r} \quad (4)$$

kde  $v$  je výška kužeľa (cm) a  $r$  je polomer základne kužeľa (cm).

Navrstvený kužeľ som použila k určení sypnej hustoty  $d_p$  (g/ml) prášku. Kužeľ som stiahla do záchytnej nádoby a zvážila s presnosťou na 0,01 g. Z hmotnosti a objemu kužeľa som vypočítala hustotu, pričom objem kužeľa som vypočítala ako:

$$\frac{1}{3} \cdot S_p \cdot v \quad (5)$$

kde  $S_p$  je obsah podstavy (cm<sup>2</sup>) a  $v$  je výška kužeľa (cm).

Zo zistených hodnôt som vypočítala priemery sypnej hustoty  $d_p$  (g/ml), priemery sypného uhla AOR (°) a smerodatné odchýlky.

Meranie som pre každú vzorku opakovala 10x a výsledky zapísala do Tab. 3 a Tab. 6.

### 7.3.6 Sklepávacía hustota

Sklepávaciu hustotu som merala v odmernom valci podľa pokynov Českého lékopisu<sup>42</sup>.

Vybrala som odmerný valec s objemom 100,0 ml (s delením po 0,5 ml).

Prázdny, suchý odmerný valec som vytarovala. Valec som opatrne plnila vzorkou pomocou kornútka z filtračného papiera, ktorý som vsunula do valca až nad dno a postupne vysunovala s pribúdajúcim materiálom. Behom sypania nesmeli dôjsť

k stlačení vzorky. Odmerný valec som naplnila po rysku 60,0 ml a zapísala hmotnosť vzorky vo valci s presnosťou na 0,1 g. Pre frakciu TB 9 som zvolila valec s objemom 50,0 ml, do ktorého som naplnila 30,0 ml vzorky. Z počiatočného objemu a hmotnosti vzorky som určila sypnú hustotu vo valci  $d_c$  (g/ml).

Odmerný valec som upevnila na sklepvacie zariadenie. Po každom sklepnutí som zaznamenala objem s presnosťou na 0,1 ml. Volila som 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 130, 200, 500 a 1250 sklepnutí. Meranie som opakovala 5krát pre každú látku.

Z hmotnosti vzorky vo valci a počiatočného objemu som vypočítala sypnú hustotu  $d_c$  (g/ml).

Priebežné objemy pri jednotlivých sklepnutiach som použila pre výpočet jednotlivých sklepvacej hustoty  $d_N$  (g/ml). Z hmotnosti vzorky vo valci a finálneho objemu po 1250 sklepnutiach som vypočítala sklepvaciu hustotu  $d_t$  (g/ml).

Nakoniec som vypočítala Hausnerov pomer HR pre jednotlivé hodnoty sklepnutia podľa vzorca:

$$HR = \frac{d_N}{d_c} \quad (6)$$

kde  $d_N$  je sklepvacia hustota po každom sklepnutí a  $d_c$  je sypná hustota. Výsledky sú uvedené v Tab. 5 a na Obr. 17, Obr. 18 a Obr.19.

### 7.3.7 Hustota častíc

Pravú hustotu častíc  $d_s$  (g/ml) som merala v héliovom pyknometri v súlade s pokynmi Českého lékopisu<sup>43</sup>. Vzorku som si predtým vysušila v sušiacich váhach.

Plniaci tlak prístroja som nastavila na 134,45 kPa, prietok hélia na 0,0345 kPa/min. Na prístroji som nastavila 10 preplachov hélia a 5 opakovaní merania hustoty. Héliový pyknometer som nakalibrovala pomocou kalibračných guľičiek o známom objeme. Pri každej práci s pyknometrom som používala gumové rukavice, aby nedošlo k znečisteniu

meracej nádobky alebo kalibračných guľičiek. Nádobku som vybrala z prístroja, vytarovala na analytických váhach a umiestnila pod násypku volumetra.

Pomocou volumetra som rovnomerne naplnila nádobku približne 0,5 - 1 cm pod okraj, oprášila štetcom a zvážila s presnosťou na 0,1 mg. Nádobku som umiestnila do pyknometra, dôkladne uzavrela a nastavila podmienky merania: 10 preplachov hélíom, 5 opakovaní merania hustoty.

Pre každú látku som meranie opakovala 5x, vypočítala priemer a smerodiatnú odchýlku. Zo získaných hodnôt pravej a sypnej hustoty som vypočítala porozitu (%) podľa nasledujúcej rovnice<sup>32</sup>:

$$P = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (7)$$

kde  $d_b$  (g/ml) je sypná hustota z volumetra a  $d_s$  (g/ml) je pravá hustota z pyknometra.

Priemerné hodnoty, smerodatné odchýlky a hodnoty porozity som zaznamenala do Tab. 7.

### 7.3.8 Rýchlosť sypania

Postupovala som podľa pokynov Českého lékopisu<sup>11</sup>.

Pri meraní hmotnostnej rýchlosti sypania som merala čas prietoku (s presnosťou na 0,1 s) vzoriek s hmotnosťou 100,0 g. Použila som nerezovú kónickú násypku s objemom 480,0 ml, na ktorú som nasadila zvolený otvor. Používala som otvory s rozmermi 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 a 15,0 mm.

Násypku som upevnila do prístroja a na váhy, ktoré sú súčasťou prístroja, umiestnila záchytnú nádobu. Do kadičky som navážila 100,0 g meranej vzorky s presnosťou na 0,1 g. Násypku som plnila tak, aby vzorka nebola zbytočne veľmi prevzdušnená.

Meranie som opakovala 10krát s každým otvorom pre každú látku. Výnimkou bola frakcia s geometrickým priemerom 9, pretože tá sa nesypala žiadnym otvorom, a frakcia s geometrickým priemerom 100, pretože sa nesypala otvorom s rozmerom 6,0 mm.

Hodnoty časov s presnosťou na 0,01 s som zapísala do tabuľky a z hmotnosti prášku a jednotlivých časov som vypočítala rýchlosť sypania  $Q$  (g/s), priemer rýchlostí a smerodátne odchýlky. Hodnoty rýchlosti  $Q$  (g/s) som uviedla do Tab. 8 a graf závislosti rýchlosti  $Q$  (g/s) na priemere otvoru  $D$  (mm) znázornila na Obr. 21.

### 7.3.9 Hodnotenie rýchlosti sypania pomocou rovnice sypania

Rovnicu Beverloo a kol<sup>16</sup> (1) a Jones - Pilpel rovnicu (2)<sup>17</sup> som upravila do tvaru, ktorý je vhodný pre grafické znázornenie a výpočet parametrov.

Upravená rovnica Beverloo:

$$D = C^{-\frac{2}{5}} \cdot \left( \frac{Q}{31,32 \cdot d_b} \right)^{\frac{2}{5}} + k \cdot x \quad (8)$$

umožňuje vynesím komplexnej premennej získať lineárnu regresiu, z ktorej som zistila parametry: koeficient vysypania  $C$  (bezrozmerný), tvarový koeficient  $k$  (bezrozmerný) a hodnotu spoľahlivosti  $R$ . Tie sú uvedené v Tab. 9.

Podobne som pomocou upravenej rovnice Jones & Pilpel:

$$Q = \left( \frac{D}{A} \right)^n \cdot d_b \cdot 24,6 \quad (9)$$

vynesím komplexnej premennej získala mocninnú regresiu, z ktorej som zistila parametry: koeficient  $A$  (bezrozmerný) a  $n$  (prevrátená hodnota exponentu) a zaznamenala som ich do Tab. 10

Z aktuálnych parametrov pre jednotlivé veľkostné frakcie TB som zistila presnosť spätného odhadu rýchlosti sypania  $\Delta Q$  (%). Výsledky pre daný otvor som uviedla do Tab. 9 a Tab. 10.

### 7.3.10 Hodnotenie priebehu konsolidácie

Pre štúdium dynamiky sklepvania vplyvom gravitácie som hodnotila som relatívnu zmenu objemu práškovej vrstvy  $(V_0 - V_\infty)/(V_N - V_\infty)$ , kde  $V_0$  je počiatkový objem vo valci,

$V_N$  je objem vo valci po jednotlivých sklepnutiach a  $V_\infty$  je konečný objem po 1250 sklepnutiach.

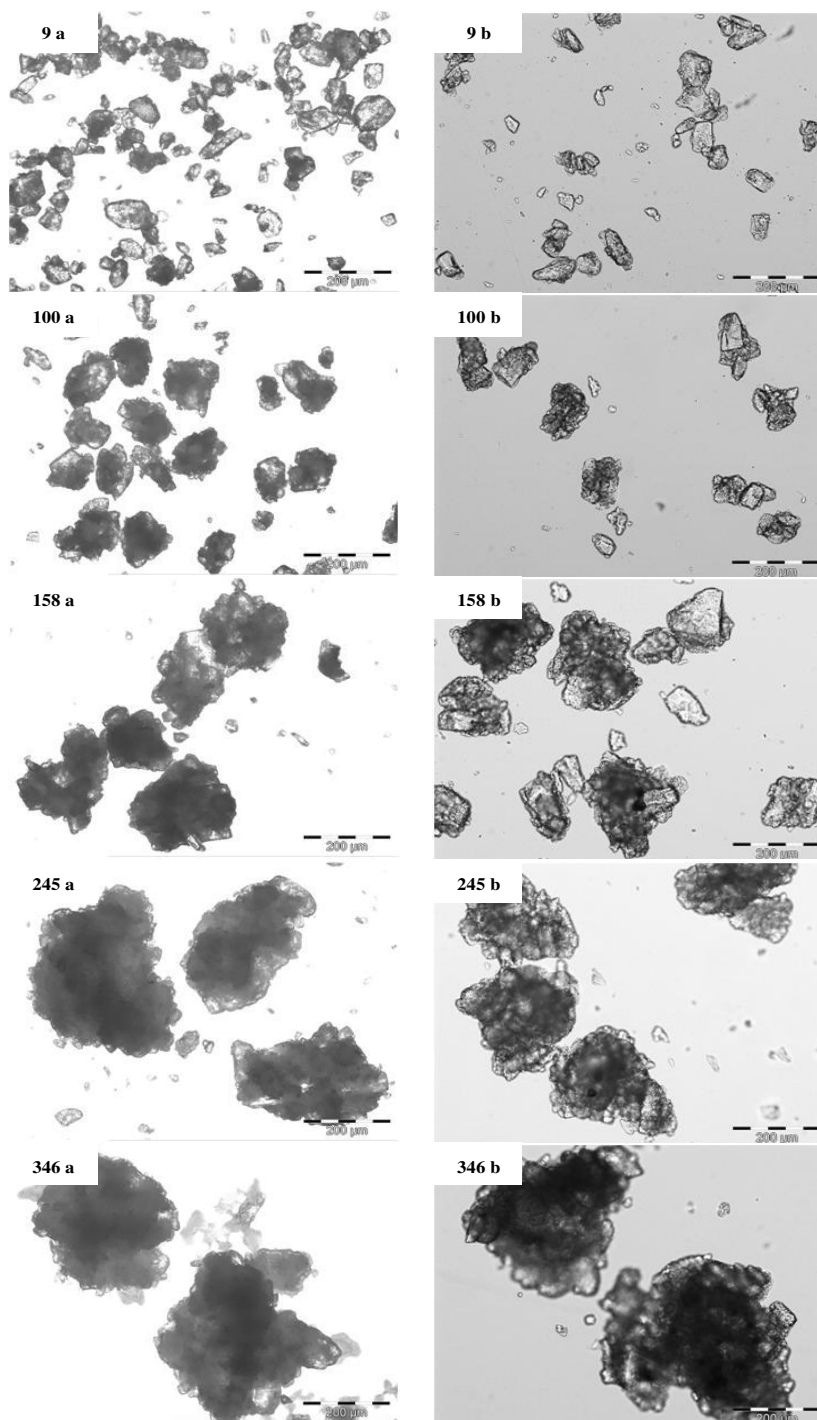
Po vynesení v závislosti na  $N$  (počet sklepnutí) v priebehu konsolidácie som z grafu lineárnej regresie zistila parametry uvedené v Tab. 11.

Podobne som postupovala v prípade sledovania zmien porozity. Podľa rovnice 3 som vypočítala faktor porozity  $K$ , ktorý popisuje zmeny porozity vplyvom počtu sklepnutí  $N$ <sup>11,34</sup>. Z grafickej závislosti  $K$  na  $N$  som zistila rovnicu lineárnej regresie, ktorej parametry sú uvedené v Tab. 11. Zo smernice priamky som vypočítala uhol vnútorného trenia AIF ( $^\circ$ )<sup>11,34</sup>.

### **7.3.11 Anova**

Vplyv veľkosti častíc a vplyv metódy na sypnú hustotu veľkostných frakcii Tabletty 80 som hodnotila pomocou dvojfaktorovej analýzy rozptylu (ANOVA) pomocou programu Excel. Výsledky sú uvedené v Tab. 4.

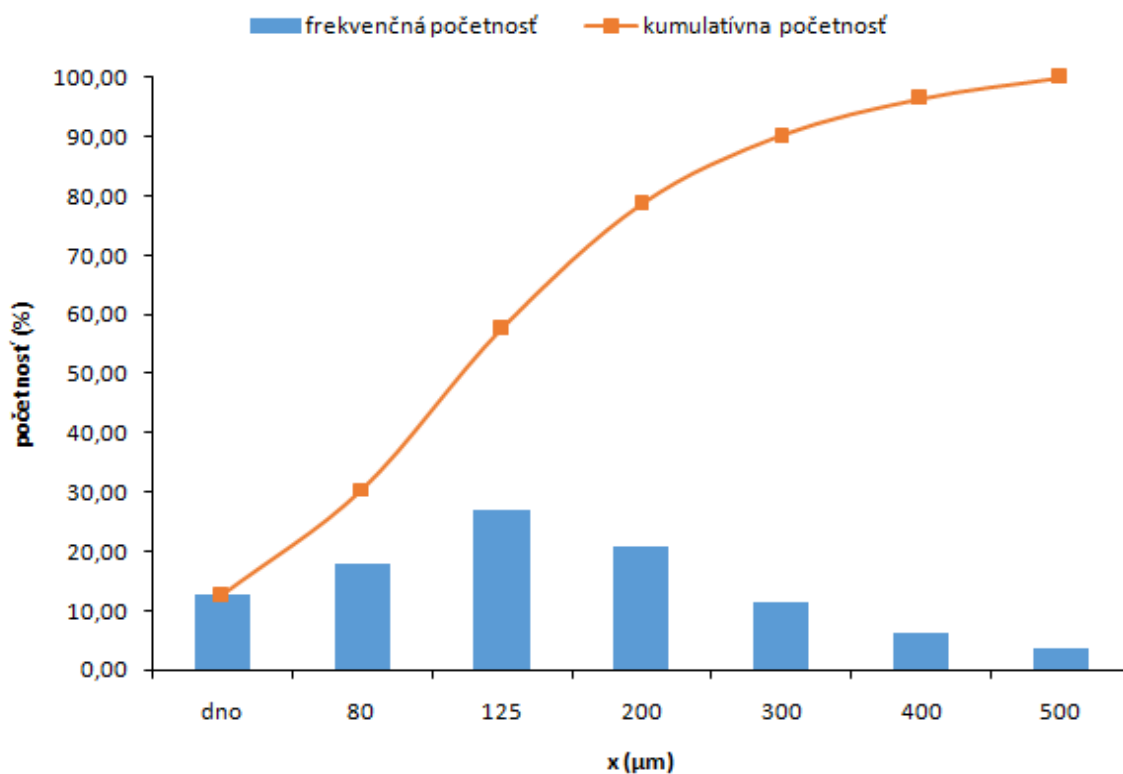
## 8 Výsledky



**Obr. 14:** Optická mikroskopia – vzhľad častíc veľkostných frakcií Tabletossy 80: bez média (a), s médiom (b)

**Tab. 1:** Výsledky sitovej analýzy veľkostných frakcií vzorky Tabletose 80

dolná hranica sita	m (g)	frekvenčná početnosť (%)	kumulatívna početnosť (%)
<b>Dno</b>	12,722	12,64	12,64
<b>80</b>	18,056	17,94	30,58
<b>125</b>	27,216	27,04	57,63
<b>200</b>	21,084	20,95	78,58
<b>300</b>	11,608	11,53	90,11
<b>400</b>	6,398	6,36	96,47
<b>500</b>	3,552	3,53	100,00



**Obr. 15:** Závislosť kumulatívnej a frekvenčnej početnosti veľkostných frakcií Tabletose 80 na veľkosti otvorov sita

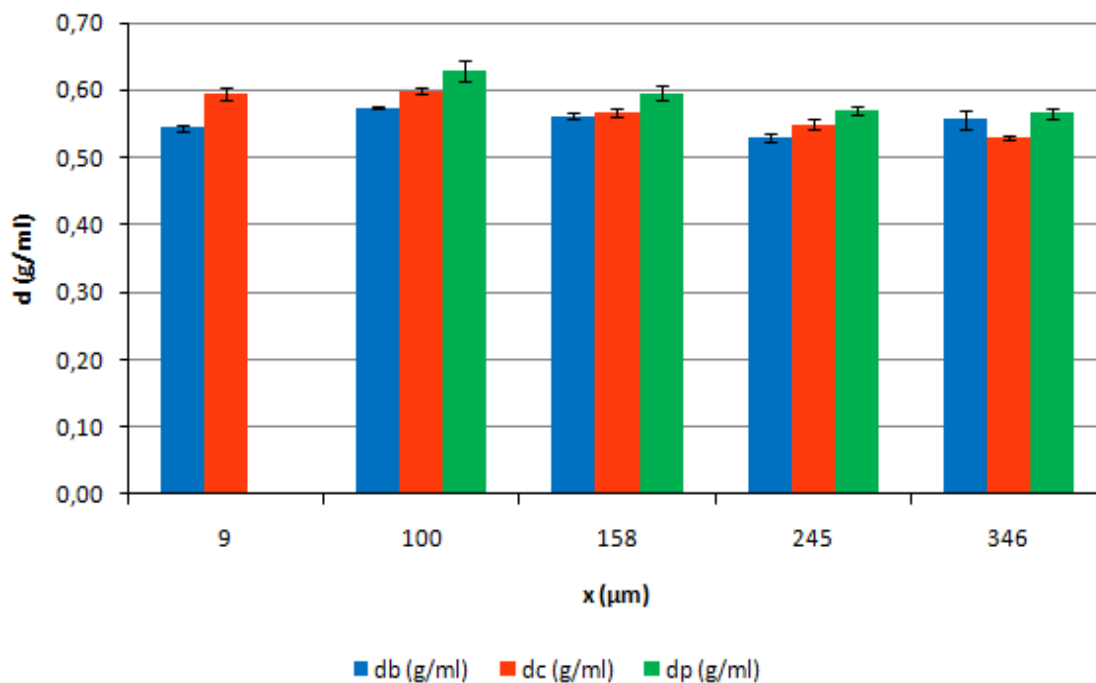
**Tab. 2:** Výsledky sypnej hustoty  $d_b$  (g/ml) veľkostných frakcií Tablettose 80

<b>x (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>158</b>	<b>245</b>	<b>346</b>
1.	0,5380	0,5722	0,5704	0,5432	0,5821
2.	0,5419	0,5703	0,5674	0,5341	0,5784
3.	0,5473	0,5732	0,5665	0,5269	0,5571
4.	0,5438	0,5753	0,5607	0,5308	0,5442
5.	0,5412	0,5767	0,5636	0,5288	0,5459
6.	0,5440	0,5758	0,5586	0,5301	0,5459
7.	0,5512	0,5742	0,5589	0,5345	0,5522
8.	0,5413	0,5723	0,5574	0,5270	0,5453
9.	0,5476	0,5755	0,5582	0,5228	0,5536
10.	0,5470	0,5787	0,5574	0,5258	0,5572
<b><math>d_b</math> (g/ml)</b>	0,5443	0,5744	0,5619	0,5304	0,5562
<b>SD</b>	0,0039	0,0025	0,0048	0,0058	0,0136



**Tab. 3:** Výsledky merania sypnej hustoty  $d_p$  (g/ml) veľkostných frakcií Tablettose 80

<b>x (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>100</b>	<b>158</b>	<b>245</b>	<b>346</b>
1.	0,6458	0,6028	0,5757	0,5611
2.	0,6265	0,5982	0,5668	0,5775
3.	0,6185	0,6007	0,5721	0,5616
4.	0,6215	0,6001	0,5806	0,5601
5.	0,6230	0,5789	0,5668	0,5578
6.	0,6308	0,5915	0,5694	0,5684
7.	0,6174	0,5994	0,5715	0,5691
8.	0,6373	0,5873	0,5532	0,5795
9.	0,6115	0,5777	0,5664	0,5574
10.	0,6654	0,6121	0,5742	0,5647
<b><math>d_p</math> (g/ml)</b>	0,6298	0,5949	0,5697	0,5657
<b>SD</b>	0,02	0,01	0,01	0,01



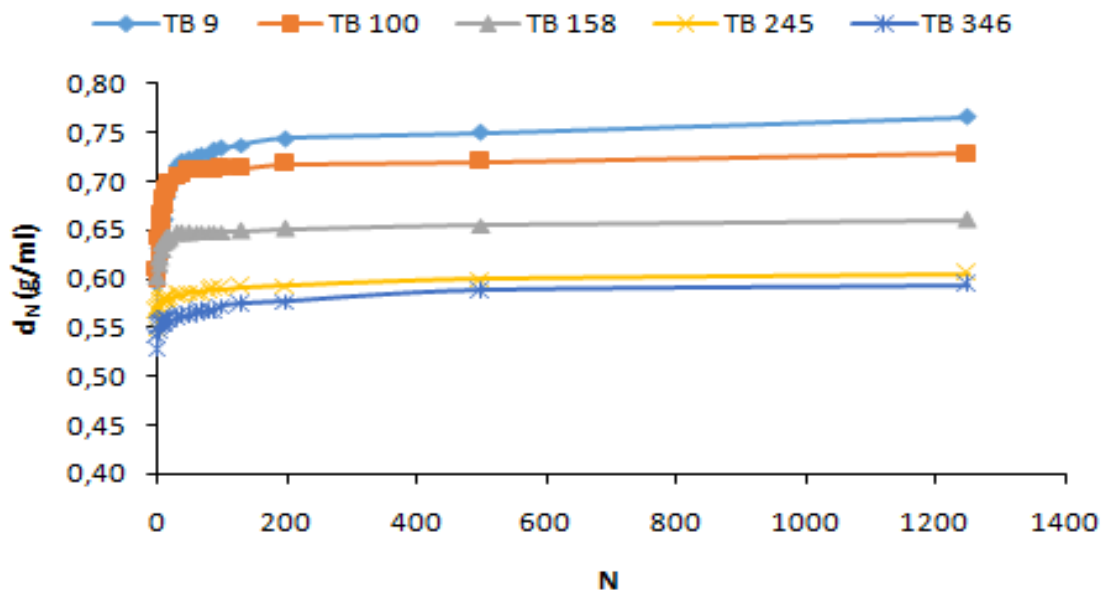
**Obr. 16:** Vplyv metódy stanovenia na sypnú hustotu veľkostných frakcií Tabletose 80

**Tab. 4:** Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pre hodnotenie vplyvu veľkosti častíc a vplyvu metódy na sypnú hustotu veľkostných frakcií Tabletose 80

Zdroj variability	Súčet štvorcov	Stupne voľnosti	Priemerný štvorec	F	Hodnota P	F krit
Frakcia	0,05328	3	0,01776	252,2	p<0.01	2,69
Sypná hustota	0,02706	2	0,01353	192,1	p<0.01	3,08
Interakcia	0,00950	6	0,00158	22,5	p<0.01	2,18
Dohromady	0,00760	108	0,0000704			
Celkom	0,09745	119				

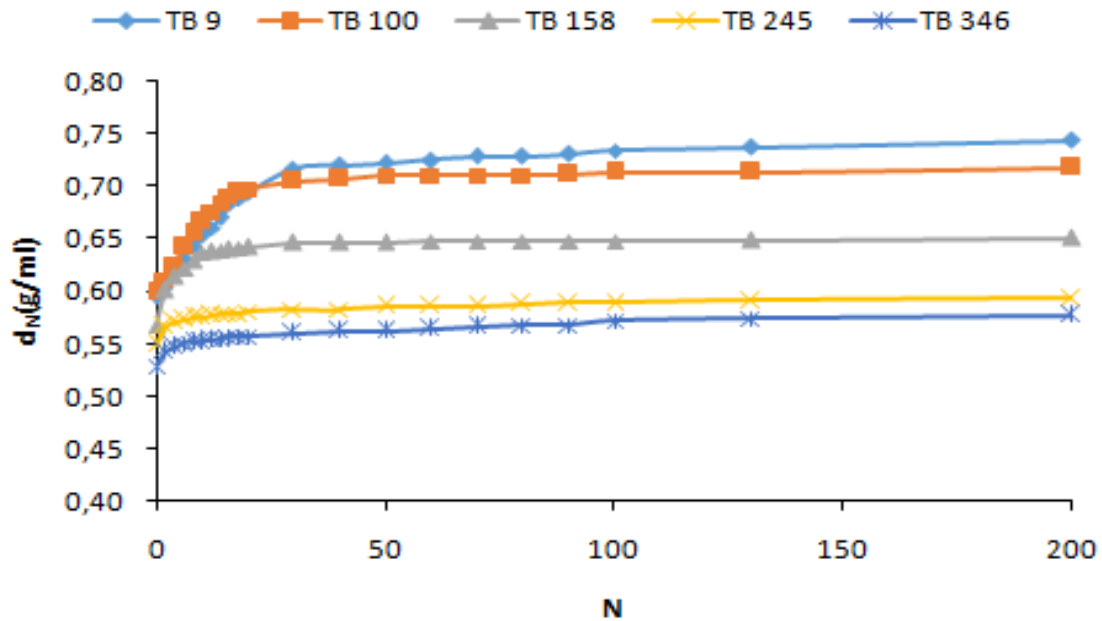
**Tab. 5:** Vplyv počtu sklepnutí na sklepvaciu hustotu veľkostných frakcií Tabletose 80

<b>x (μm)</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>158</b>	<b>245</b>	<b>346</b>
<b>N</b>					
0	0,5947	0,5990	0,5677	0,5497	0,5290
2	0,6047	0,6112	0,6018	0,5667	0,5426
4	0,6195	0,6262	0,6148	0,5706	0,5472
6	0,6304	0,6430	0,6216	0,5726	0,5501
8	0,6418	0,6547	0,6296	0,5755	0,5520
10	0,6535	0,6656	0,6366	0,5755	0,5520
12	0,6607	0,6756	0,6378	0,5776	0,5530
14	0,6706	0,6846	0,6390	0,5786	0,5549
16	0,6835	0,6912	0,6402	0,5786	0,5568
18	0,6889	0,6938	0,6415	0,5786	0,5568
20	0,6942	0,6979	0,6427	0,5806	0,5568
30	0,7166	0,7047	0,6464	0,5827	0,5598
40	0,7195	0,7075	0,6464	0,5827	0,5618
50	0,7225	0,7103	0,6464	0,5858	0,5618
60	0,7253	0,7103	0,6476	0,5858	0,5648
70	0,7283	0,7103	0,6476	0,5858	0,5668
80	0,7283	0,7103	0,6476	0,5879	0,5678
90	0,7313	0,7117	0,6476	0,5889	0,5678
100	0,7342	0,7131	0,6476	0,5889	0,5719
130	0,7372	0,7131	0,6488	0,5910	0,5740
200	0,7435	0,7174	0,6513	0,5932	0,5771
500	0,7496	0,7203	0,6550	0,5996	0,5878
1250	0,7657	0,7275	0,6601	0,6051	0,5933
<b>d<sub>c</sub> (g/ml)</b>	0,5947	0,5990	0,5677	0,5497	0,5290
<b>SD</b>	0,0099	0,0038	0,0060	0,0076	0,0035
<b>d<sub>t</sub> (g/ml)</b>	0,7657	0,7275	0,6601	0,6051	0,5933
<b>SD</b>	0,0057	0,0035	0,0075	0,0058	0,0039
<b>HR</b>	1,29	1,21	1,16	1,10	1,12



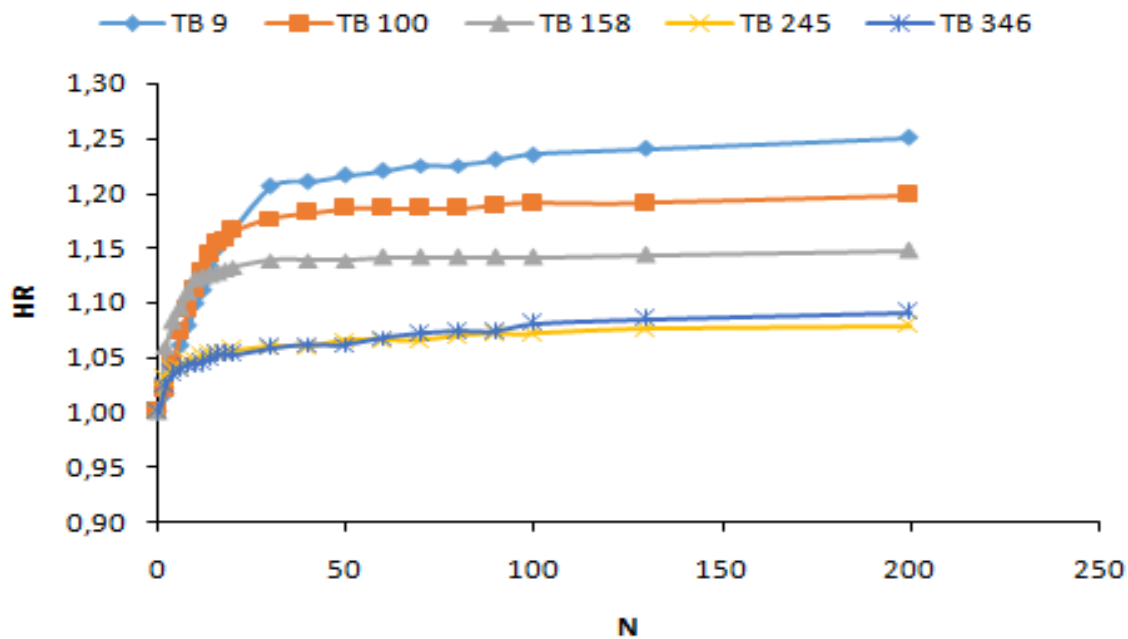
Obr. 17: Vplyv počtu sklepnutí na sklepvaciu hustotu veľkostných frakcií Tablettose

80



Obr. 18: Vplyv počtu sklepnutí na sklepvaciu hustotu veľkostných frakcií Tablettose

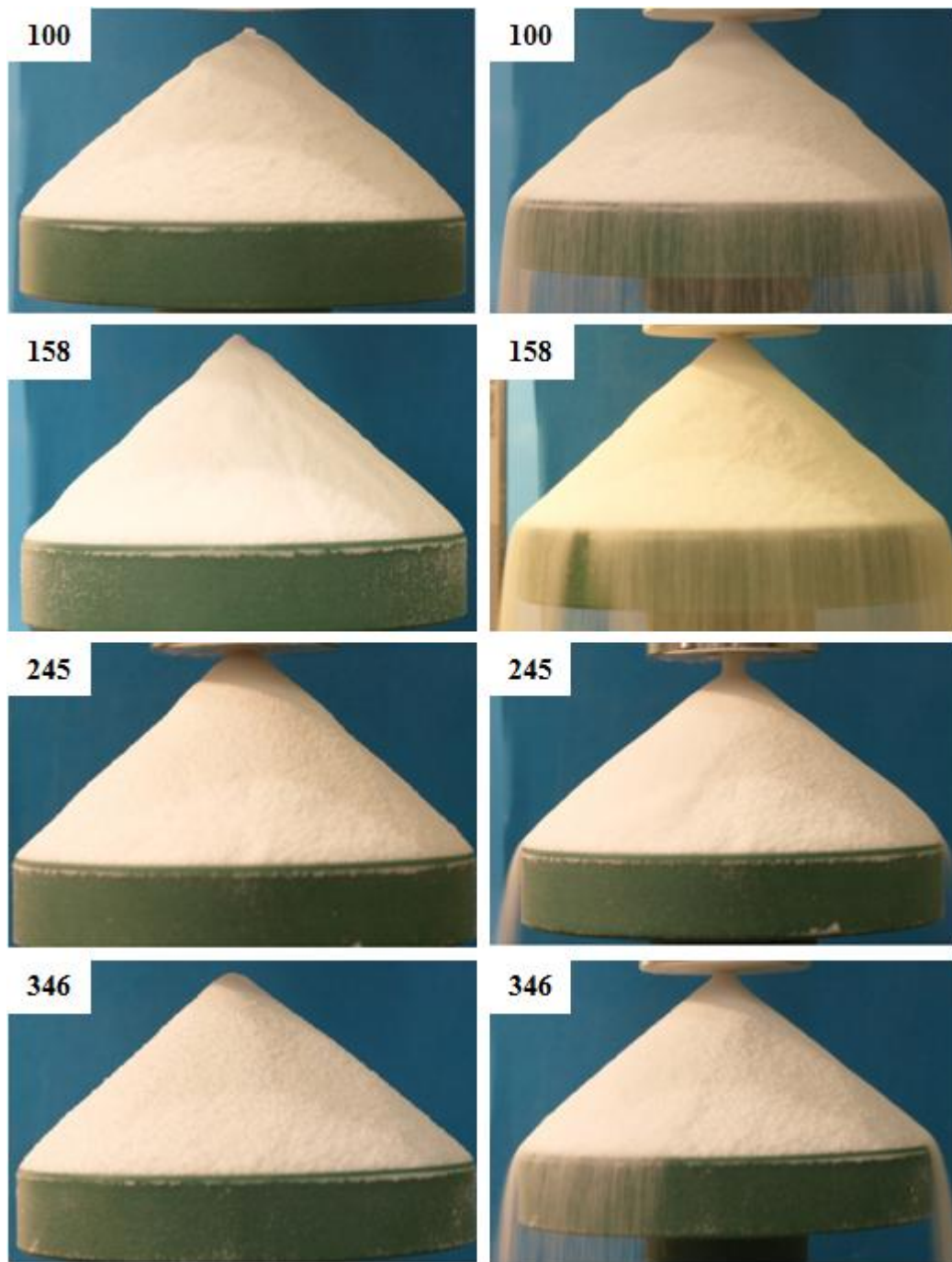
80 (detail)



Obr. 19: Vplyv počtu sklepnutí na Hausnerov pomer veľkostných frakcií Tabletose 80

Tab. 6: Výsledky merania sypného uhla AOR (°) veľkostných frakcií Tabletose 80

x (μm)	100	158	245	346
1.	34,43	34,54	33,92	35,57
2.	34,66	34,89	34,67	35,35
3.	34,68	34,64	34,29	35,40
4.	34,89	34,55	33,96	35,14
5.	34,47	34,80	34,50	35,33
6.	34,20	34,95	34,18	35,15
7.	34,18	34,30	34,36	35,19
8.	33,72	34,76	34,93	35,28
9.	34,91	34,72	34,21	35,35
10.	33,96	34,38	34,62	35,54
<b>AOR (°)</b>	<b>34,41</b>	<b>34,65</b>	<b>34,36</b>	<b>35,33</b>
<b>SD</b>	<b>0,39</b>	<b>0,21</b>	<b>0,32</b>	<b>0,15</b>



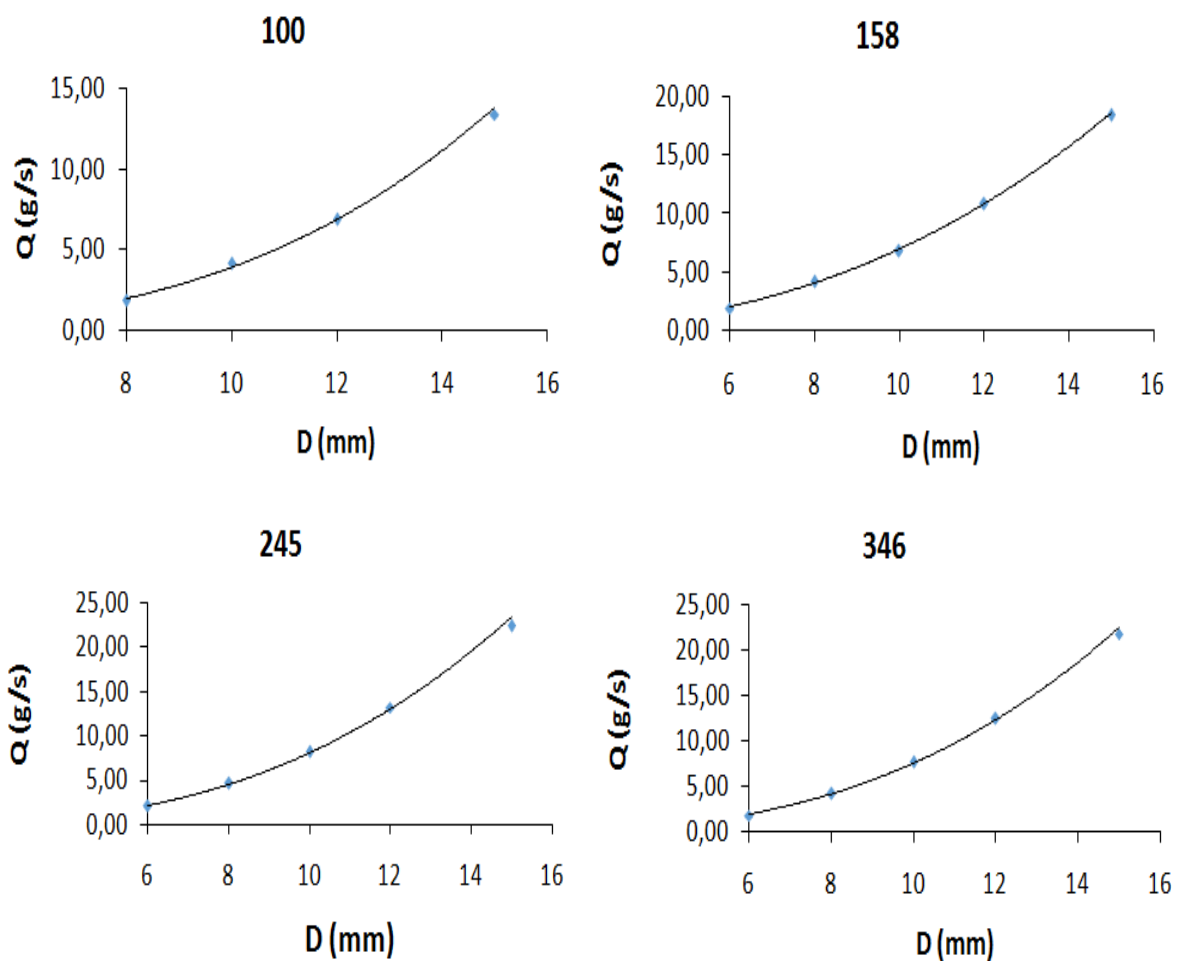
**Obr. 20:** Stanovenie sypného uhla a ilustrácia lavinového chovania veľkostných frakcií  
Tablettose 80

**Tab. 7:** Pravá hustota  $d_s$  (g/ml) a P (%) porozita veľkostných frakcií Tablettose 80

x ( $\mu\text{m}$ )	$d_s$ (g/ml)	SD	$d_b$ (g/ml)	$P_b$ (%)	$d_c$ (g/ml)	$P_c$ (%)
9	1,5388	0,0003	0,5443	64,63	0,5947	61,36
100	1,5376	0,0003	0,5744	62,64	0,5990	61,04
158	1,5383	0,0003	0,5619	63,47	0,5677	63,10
245	1,5384	0,0003	0,5304	65,52	0,5497	64,27
346	1,5388	0,0001	0,5562	63,86	0,5290	65,62

**Tab. 8:** Rýchlosť sypania Q (g/s) veľkostných frakcií Tablettose 80 v závislosti na priemere otvoru D (mm)

x ( $\mu\text{m}$ )	100	158	245	346
D (mm)	Q (g/s)			
6		1,96	2,00	1,82
8	1,82	4,14	4,62	4,27
10	4,10	6,85	8,19	7,66
12	6,89	10,76	13,22	12,53
15	13,41	18,41	22,42	21,84



**Obr. 21:** Závislosť rýchlosti sypania  $Q$  (g/ml) na priemere otvoru  $D$  (mm) veľkostných frakcii Tabletose 80



**Tab. 9:** Parametry rovnice Beverloo a presnosť odhadu rýchlosti sypania  $\Delta Q$  (%) pre veľkostné frakcie Tablettose 80

x ( $\mu\text{m}$ )	C	k	R	$\Delta Q$ (%)
100	0,40	21,50	0,9995	2,24
158	0,36	-1,96	0,9995	1,45
245	0,53	1,43	0,9990	2,84
346	0,51	1,76	0,9995	2,08
120	0,41	1,25	0,9995	
			<b>priemer</b>	<b>2,15</b>

**Tab. 10:** Parametry rovnice Jones & Pilpel a presnosť odhadu rýchlosti sypania  $\Delta Q$  (%) pre veľkostné frakcie Tablettose 80

x ( $\mu\text{m}$ )	A	n	R	$\Delta Q$ (%)
100	1,509	3,17	0,9980	3,66
158	1,330	2,43	0,9995	1,25
245	1,202	2,65	0,9990	3,20
346	1,246	2,72	0,9990	2,83
120	1,320	2,53	0,9995	
			<b>priemer</b>	<b>2,74</b>

**Tab. 11:** Parametry lineárnej regresie hodnotenia dynamiky sklepvania pomocou zmien objemu alebo porozity pre veľkostné frakcie Tablettose 80

x ( $\mu\text{m}$ )	objem			porozita			AIF ( $^{\circ}$ )
	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	R	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	R	
<b>9</b>	0,052	1,386	0,9649	0,560	1,329	0,9989	29,3
<b>100</b>	0,079	2,026	0,9241	0,615	0,707	0,9995	31,6
<b>158</b>	0,062	2,934	0,8438	0,790	0,316	1,0000	38,3
<b>245</b>	0,022	1,565	0,9545	0,986	0,503	0,9995	44,6
<b>346</b>	0,018	1,316	0,9793	1,054	0,845	0,9995	46,5

## 9 Diskusia

Sypnosť patrí k jednému z dôležitých požiadavok na farmaceutické prášky. Je to komplexná vlastnosť a je ťažko charakterizovaná len jednou metódou<sup>11</sup>. K metódám, ktoré sa využívajú, patrí sypný uhol, sypná a sklepvacia hustota práškov, meranie prietoku prášku cez otvor, šmykové testovanie<sup>11</sup>. Pretože sypnosť závisí aj od objemových (bulk) vlastností vrstvy prášku, z ktorých niektoré sa môžu zmeniť v dôsledku nárazov počas manipulácie, relatívnej vlhkosti vzduchu, teploty a podmienok skladovania<sup>2</sup>, je pre reálny popis vlastností materiálu potrebné kombinovať výsledky viacerých metód.

V tejto diplomovej práci som sa zamerala na sypné chovanie veľkostných frakcii laktosy - Tablettose 80. Kvôli svojim dobrým vlastnostiam, ako sú veľmi dobrá tekutosť a lisovateľnosť, nízka hygroskopicitá, výborná stabilita, sa využíva napr. pri plnení kapsúl, výrobe šumivých tabliet, umelých sladidel a orodispergovateľných tabliet. Môže sa využívať aj pre priame lisovanie, pretože má rýchly čas rozpadu<sup>39</sup>. Sledovala som sypné a konsolidačné chovanie piatich veľkostných frakcii v rozmedzí do 400  $\mu\text{m}$ , ktoré som si označila stredným rozmerom ako geometrickým priemerom rozmedzia použitých sít, tj. TB 9, TB 100, TB 158, TB 245 a TB 346.

### 9.1 Charakterizácia častíc

Optická mikroskopia je metóda charakterizácie častíc všeobecne použiteľná pre častice o veľkosti 1  $\mu\text{m}$  a väčšie. Obzvlášť je využiteľná pri charakterizácii častíc, ktoré nemajú guľovitý tvar<sup>40</sup>. Pre mikroskopovanie som použila mikroskop s digitálnou kamerou, na ktorom som si nastavila zväčšenie objektívu (10x) a rozlíšenie pre fotoaparát (4140x3096 pixel) a kameru (1360x1024 pixel). Preparáty som si pripravila najprv zo suchých práškov, na podložné sklíčko som pomocou presitovania naniesla vzorky prášku tak, aby nedošlo k tvorbe zhlukov. Potom som si pripravila preparáty spolu s médiom, kde som približne 500  $\mu\text{g}$  prášku zmiešala s asi 1 ml polysorbátu 80, naniesla

na podložné skličko a priklopila krycím skličkom. Keďže Tablettose 80 sa pripravuje granuláciou, tak je zrejmé, že častice sú pravidelné s nerovným povrchom. Vzhľad častíc dokumentuje Obr. 14.

Vlhkosť je jedna z vlastností častíc prášku, ktorá ovplyvňuje jeho schopnosť tiecť. Čím je vlhkosť prášku vyššia, tým je vyššia jeho kohezivita, tj. súdržnosť a jeho schopnosť tiecť sa znižuje<sup>1</sup>. Pre stanovenie vlhkosti TB 80 som použila metódu straty sušením do konštantnej hmotnosti na sušiacich váhach, pri teplote 105 °C. Výsledné priemerné hodnoty vlhkosti sú pre TB 9 0,72 %, TB 100 1,12 %, TB 158 1,14 %, TB 245 1,09 % a pre TB 346 1,35 %. Tablettose 80 sa považuje za látku s nízkou hygroskopicitou<sup>11</sup>, čo potvrdzuje i experimentálne zistený nízky obsah vlhkosti.

Každé meranie v tejto experimentálnej diplomovej práci prebiehalo za štandardných laboratórnych podmienok pri teplote miestnosti v rozmedzí 23 ± 2 °C a relatívnej vlhkosti vzduchu 30 ± 5 %.

## **9.2 Sitová analýza**

Veľkosť častíc a ich zastúpenie v jednotlivých veľkostných frakciách je dôležité pre hodnotenie a predpoveď ďalších vlastností, hlavne sypnosti. Pre testovanie som použila sitovú analýzu a sústavu sít s veľkosťami 80, 125, 200, 300, 400, 500 a 630 μm. Sitová analýza je vhodná vtedy, ak väčšina častíc prášku je väčšia než 75 μm<sup>44</sup>. Na sito som umiestnila vždy 100,0 g vzorky a sitovala do dosiahnutia ustálenej hmotnosti na jednotlivých sitách. Výsledky frekvenčnej a kumulatívnej početnosti (%) frakcií sú zhrnuté v Tab. 1. Z Obr. 15 vyplýva, že distribúcia častíc je pomerne široká, najväčšie množstvo zaberajú frakcie 80 – 125 μm a 125 – 200 μm s frekvenčnou početnosťou 27,04 %, resp. 21 %. Stredný rozmer častíc pre kumulatívnu početnosť 50 % (medián) bol odhadnutý cca 120 μm.

### **9.3 Sypná hustota**

Sypná hustota prášku (g/ml) je charakteristika práškového materiálu, ktorý vyjadruje objem vrstvy voľne nasypaného prášku o určitej hmotnosti. Sypná hustota je tzv. zdanlivá hustota prášku, ktorá zahrňuje i vzduch medzi časticami materiálu. Usporiadanie častíc v práškovej vrstve je preto závislé na metóde vrstvenia<sup>45</sup>. I pri najmenšom narušení práškovej vrstvy a jej konsolidácii, napr. vplyvom vibrácií pri transporte, môže dôjsť k zmene sypnej hustoty. Preto, sypnú hustotu prášku je často veľmi náročné presne zmerať. Pre stanovenie sypnej hustoty som použila 3 rôzne metódy: meranie vo volumetri, meranie v odmernom valci<sup>42</sup> a kužeľ získaný pri meraní sypného uhlu.

Na meranie sypnej hustoty  $d_b$  (g/ml) vo volumetri som použila Scottov volumeter. Je to metóda, kedy sa vzorka vstvie do nádobky cez sito a sústavu sklíčok volumetru<sup>42</sup>. Problémom pri tejto metóde môže byť neochota prášku prechádzať cez 1,0 mm sitko, čo som pozorovala u vzorky TB 9. Pre túto vzorku bolo potrebné použiť 2,0 mm sitko. Príčinou tohoto problému je tendencia látky vytvárať zhluky, čo súvisí aj s veľkosťou jej častíc. Počas merania som pozorovala aj lepenie častíc na sklenené prepážky, na ktorých sa tvorili zhluky prášku, čo ukazuje na vysoké adhezívne vlastnosti látky. Príčinou môže byť vznik elektrostatického náboja pri prechode volumetrom.

Výsledky merania sú uvedené v Tab. 2. Hustota frakcií  $d_b$  (g/ml) sa pohybovala v rozmedzí 0,5304 – 0,5744 g/ml, pričom najnižšia priemerná hustota bola pri TB 245 a TB 9, najvyššia pri TB 100. Nižšia hustota TB 245 než TB 346 mohla byť ovplyvnená pravidelnými časticami, ktorých usporiadanie vo vrstve je skôr voľnejšie, než napr. pre nepravidelné častice, kde menšie častice môžu vyplňovať medzipriestory a tým hustotu zvyšovať.

Pri meraní sypnej hustoty v odmernom valci je dôležitá technika plnenia valca materiálom. Pretože, kým pri volumetri dochádza k postupnému prevzdušneniu prášku a rozvoľneniu zhlukov vďaka jeho pretekaniu cez sklenené prepážky, tak v odmernom

valci je prášok priamo sypaný cez sitko, čo môže spôsobiť zhustenie práškovej vrstvy (konsolidácia), ak by prášok dopadol z výšky alebo pri náhodnom vplyvu otrasov. Preto som prášok rovnomerne vstvila do odmerného valca pomocou kornútka vytvoreného z papiera. Ďalším nedostatkom je nepresné odčítanie objemu, pretože prášok nie je vždy vodorovne s ryskou.

Výsledky merania sypnej hustoty  $d_c$  (g/ml) veľkostných frakcií TB sú uvedené v Tab. 5. Hustota frakcií sa pohybovala v rozmedzí 0,5290 – 0,5990 g/ml. Podobne ako v predchádzajúcom prípade, bola najvyššia priemerná hustota pri TB 100, zatiaľ čo najnižšia pri TB 346.

Pri meraní sypného uhla (AOR) sa prášok pomaly vrství do prirodzeného kužeľa. Je teda možné považovať túto vrstvu ako voľne navrstvenú a využiť vzniknutý kužeľ aj pre stanovenie sypnej hustoty. Pri tvorení kužeľa je dôležité, aby tok prášku bol plynulý a násypka bola tesne nad tvoriacim sa kužeľom. V prípade TB 9 nebola sypná hustota z kužeľa stanovená, pretože vzorka sa nesypala žiadnym otvorom násypky.

Po ukončení merania AOR som z výšky kužeľa vypočítala objem kužeľa (rovnica 5) a po zvážení som vyjadřila sypnú hustotu  $d_p$  (g/ml). Výsledky sú zhrnuté v Tab. 3. Podobne ako v predchádzajúcich prípadoch, najnižšia priemerná hustota bola pri TB 346 ( $d_p = 0,5657$  g/ml) a najvyššia opäť pri TB 100 ( $d_p = 0,6298$  g/ml).

Na Obr. 16 sú zobrazené rozdiely sypných hustot získané tromi metódami. Analýzou rozptylu (ANOVA) bol zistený medzi hodnotami sypných hustot významný rozdiel ( $p < 0,01$ ,  $\alpha = 0,05$ ), čo svedčí o význame techniky vrstvenia materiálu. Každý výsledok sypnej hustoty je nevyhnutné špecifikovať akou metódou bol stanovený. Tiež vplyv veľkosti častíc bol významný.

#### **9.4 Sklepávacía hustota**

Jedným z dôležitých faktorov hodnotenia vlastností práškových látok je sledovanie zmien objemu či hustoty vrstvy prášku v závislosti na počte sklepnutí. Tieto zmeny nastávajú vplyvom reorganizácie jednotlivých častíc prášku behom gravitačného

sklepávania, čo je dej veľmi podobný plneniu toboliek alebo počiatku lisovania v matrici<sup>30</sup>. Zároveň získavame informácie o zmene sypných vlastností práškov, ktoré môžu nastať vplyvom rôznych vonkajších otrasov počas ich skladovania či manipulácie. Pri stanovovaní hustoty po sklepnutí  $d_t$  (g/ml) som vychádzala vždy z počiatočného objemu  $V_0$  (ml) = 60,0 ml. Jedinou výnimkou bol pri TB 9  $V_0 = 30,0$  ml, vzhľadom k obmedzenému množstvu materiálu. Následne som sledovala zmenu objemu na základe počtu sklepnutí  $N$  a vyjadrila som zmenu hustoty. Sklepávacia hustota  $d_t$  (g/ml) pre  $N = 1250$  sa pohybovala v rozmedzí 0,5933 – 0,7657 g/ml, pričom najvyššiu hustotu mala TB 9 a najnižšiu TB 346. Výsledky som zaznamenala do Tab.5.

Zo zistených hodnôt sypnej hustoty  $d_c$  (g/ml) a konečnej hustoty po sklepnutí  $d_t$  (g/ml) som vypočítala Hausnerov pomer (HR) podľa rovnice 6. Čím je Hausnerov pomer HR nižší, tým je sypnosť materiálu lepšia. Hodnoty HR sú uvedené v Tab. 5. Najväčší rozdiel medzi  $d_c$  a  $d_t$  mala frakcia 9. Podľa stupnice toku prášku v tabuľke ČL 2009<sup>11</sup> hodnota HR pre TB 9 odpovedá priemernému toku, pre TB 100 primeranému toku, pre TB 158 a TB 346 dobrému toku a pre TB 245 odpovedá výbornému toku.

I keď Hausnerov pomer HR nepatrí medzi pravé vlastnosti prášku, sledovanie jeho zmeny v závislosti na počte sklepnutí  $N$  nám dáva dôležité informácie o chovaní prášku počas konsolidácie, pretože dáva do súvislosti sypnú hustotu  $d_c$  (g/ml) aj konečnú hustotu po sklepnutí  $d_t$  (g/ml). Bolo však zistené, že iba porovnanie počiatočnej a konečnej hustoty (tj. HR) necharakterizuje materiál dostatočne, pretože nezachycuje zmenu vo vrstve prášku behom sklepvania<sup>30</sup>. Je teda dôležité sledovať tiež dynamiku zmien.

V tejto práci som závislosť zmeny hustoty po sklepnutí  $d_N$  (g/ml) na počte sklepnutí  $N$  sledovala preto podrobne v rozmedzí  $N = 0 - 200$ . Ako môžeme vidieť na Obr. 17 a Obr. 18 (detail), k najväčšej zmene hustoty látok došlo v úvode sklepvania (prvých 20 sklepnutí), kedy dochádza k najväčšiemu uvoľňovaniu vzduchu z vrstvy prášku. Zmenu Hausnerovho pomeru HR na počte sklepnutí  $N$  v rozmedzí 0 – 200 znázorňuje Obr. 19. Pretože HR charakterizuje priebežnú zmenu vzhľadom k pôvodnému objemu vrstvy

prášku, je pre posúdenie dynamiky vhodnejší než len záznam zmeny objemu alebo hustoty práškovej vrstvy.

## **9.5 Sypný uhol**

Sypný uhol AOR ( $^{\circ}$ ) je konštantný priestorový uhol kužeľa k vodorovnej základne, ktorý sa predpokladá, že vznikne nasypáním materiálu. Používa sa ku charakterizácii tokových vlastností pevných látok a k predvídaní výrobných problémov. Charakteristicky sa vzťahuje k treniu častíc prášku medzi sebou alebo k odporu v pohybu častíc medzi sebou. Výsledky merania sypného uhlu sú závislé na použitých metódach. Experimentálne problémy môžu vznikáť vtedy, ak by pri tvorení kužeľa materiálu dochádzalo k jeho segregácii a konsolidácii alebo k prevzdušňovaniu prášku. Podľa všeobecne akceptovanej stupnice podľa Carra, prášok so sypným uhlom pod  $30^{\circ}$  vykazuje dobrú sypnosť,  $30^{\circ}$ -  $45^{\circ}$  určitú súdržnosť,  $45^{\circ}$ -  $55^{\circ}$  skutočnú súdržnosť a nad  $55^{\circ}$  veľmi vysokú súdržnosť a veľmi obmedzenú sypnosť<sup>46</sup>.

K meraniu sypného uhla som využívala prototyp zariadenia pre meranie AOR s 200 ml kónickou nerezovou násypkou. Pre správne vrstvenie a vznik kužeľa je dôležité pred meraním na základňu s okrajom navrstviť a zarovnať vrstvu skúmaného materiálu. Tým sa zaistí, že sa pri vrstvení uplatnia interpartikulárne sily materiálu. Pri tvorení kužeľa je dôležité pohybovať násypkou smerom nahor, aby tok prášku bol plynulý a násypka bola tesne nad tvoriacim sa kužeľom. Použila som vždy najmenší priemer otvoru, ktorým sa materiál ešte sypal bez porúch. U TB 158, TB 245 a TB 346 som použila 6,0 mm otvor. V prípade TB 100 (otvor 8,0 mm) dochádzalo k miernym poruchám toku a blokáde otvoru násypky. V tomto prípade sa to dalo odstrániť občasným poklepaním na násypku. V prípade TB 9 nemohol byť uhol sypania stanovený, pretože vzorka sa nesypala žiadnym otvorom násypky.

Pomocou mikrometrického meradla som odčítala výšku vzniknutého kužeľa a určila AOR ( $^{\circ}$ ) podľa rovnice 4. Prehľad výsledkov je v Tab. 6. Podľa tokových vlastností



v ČL 2009<sup>11</sup> boli rozdiely medzi frakciami veľmi malé a všetky frakcie boli zaradené do skupiny s dobrými tokovými vlastnosťami (AOR 31 - 35° = dobrá sypnosť).

## **9.6 Porozita vrstvy**

Pri stanovení hustoty pevných látok (pravej hustoty)  $d_s$  (g/ml) som pracovala s prístrojom AccuPyc II 1340, ktorý ako zdroj plynu využíva hélium pre jeho vysokú schopnosť preniknúť do malých otvorených pórov. Pracovala som s vysušenými vzorkami, ktoré som si vopred pripravila pri stanovení vlhkosti. Hodnoty  $d_s$  (g/ml) sú uvedené v Tab. 7.

Hustota pevných látok  $d_s$  (g/ml) je aproximáciou pravej hustoty  $d_{true}$  (g/ml), ktorá je vnútornou charakteristikou práškov a závisí na ich chemickej povahe a kryštalickej štruktúre<sup>47</sup>. Voľný priestor v reálnych práškoch všeobecne stúpa so snižujúcou sa veľkosťou častíc a dá sa vyjadriť pomocou porozity<sup>32</sup>. Jej hodnota závisí na viacerých faktoroch, najmä na veľkosti a tvare častíc. Vyjadruje sa v percentách voľného priestoru v prášku vyplneného vzduchom a obvykle sa pohybuje od 10 % do 90 %<sup>34</sup>. Hodnoty v Tab. 7. ukazujú, že na výslednú hodnotu porozity má vplyv metóda určenia sypnej hustoty. Získané hodnoty z volumetra  $P_b$  (%) a z odmerného valca  $P_c$  (%) sú vypočítané zo sypnej hustoty určenej vo volumetri  $d_b$  (g/ml), v odmernom valci  $d_c$  (g/ml) a hustoty pevných látok (g/ml) podľa rovnice 7.

Porozita systémov s dokonale sférickými časticami je nezávislá na ich veľkosti. V reálnych práškových systémoch sa však voľné priestory všeobecne zvyšujú pri znižovaní veľkosti častíc; so vzrastajúcou veľkosťou častíc porozita práškovej vrstvy klesá<sup>32</sup>. Výsledky merania porozity dobre korelovali s výsledkami hustoty. Ukázalo sa, že ako u sypnej hustoty z volumetra  $d_b$  (g/ml), tak aj u sypnej hustoty z odmerného valca  $d_c$  (g/ml) mala najnižšiu hodnotu porozity  $P$  (%) vzorka so stredným rozmerom častíc 100  $\mu\text{m}$  a najvyššiu hodnotu vzorka so stredným rozmerom častíc 245  $\mu\text{m}$  pri meraní z volumetra a 346 z odmerného valca.

## 9.7 Rýchlosť sypania

Meranie rýchlosti sypania otvorom násypky sa môže použiť iba pre materiály s určitou schopnosťou tiecť (syvať sa), není vhodné pre kohézne materiály. Kohezivita častíc prispieva k blokáde otvoru a poruchám sypania<sup>11</sup>. Kohézivne sily sú tým väčšie, čím sú častice menšie.

Rýchlosť sypania som testovala na prístroji Erweka a používala som 480 ml nerezovú kónickú násypku s otvormi s priermi  $D = 6$  mm,  $D = 8$  mm,  $D = 10$  mm,  $D = 12$  mm a  $D = 15$  mm. Pri stanovovaní som merala čas, za ktorý pretečie 100,0 g daných frakcií TB. Tento čas som následne použila pre výpočet hmotnostnej rýchlosti sypania  $Q$  v g/s. Hodnoty  $Q$  sú zaznamenané v Tab. 8.

U TB 158, TB 245 a TB 346 sa rýchlosť sypania dala stanoviť pomocou otvorov so všetkými uvedenými priermi bez nejakých problémov, sypali sa rovnomerne v režimu hmotnostného toku (*mass flow*)<sup>10</sup>. Problémy nastali u TB 100 a TB 9. Frakcia TB 100 sa nesypla otvorom s priemerom 6,0 mm a pri otvore s priemerom 8,0 mm nebol tok prášku úplne plynulý, počas sypania dochádzalo k občasnej tvorbe kráterov a miestnym blokádám toku, pričom som musela poklepkávať o násypku. Táto blokáda môže nastať vplyvom tvorby kryštálových mostíkov medzi časticami. TB 9 sa nesypla žiadnym z uvedených otvorov.

Ako znázorňuje Obr. 21, rýchlosť sypania  $Q$  (g/s), sa nelineárne znižuje so zmenšujúcim sa otvorom. Túto závislosť je možné popísať mocninnou rovnicou, čo bude diskutované ďalej.

## 9.8 Rovnice sypania

Rovnica sypania popisuje matematicky závislosť medzi rýchlosťou sypania otvorom násypky a priemerom otvoru. Zahrňuje tiež hustotu častíc a obvykle i ich rozmer. Jednu z najrozšírenejších rovníc využívanú predovšetkým v technickom sypaní, navrhol Beverloo a kol<sup>16</sup>. Rovnica 1 je známa ako Beverloo rovnica a jeho platnosť bola

testovaná na granulátoch s rozmerom častíc  $x$  väčším než 0,5 mm a vhodným priemerom otvoru  $D$ , aby sa zabránilo prerušovaniu toku. To znamená, že Beverloo rovnica platí len vtedy, keď  $D \gg x$ .

Rovnica má dva parametry. Parameter  $C$  (koeficient vysypania, *discharge coefficient*) závisí na sypnej hustote  $d_b$  a jeho hodnota je obvykle v rozmedzí  $0,55 < C < 0,65$ . Druhý parameter  $k$  (tvarový faktor, *shape factor*) máva hodnotu  $1 < k < 2$ <sup>12,13</sup>. Po úprave rovnice 1 do tvaru pre grafické vyjadrenie som z rovnice priamky (rovnica 8) získala parametre  $C$  (smernica) a  $k$  (úsek na ose). Výsledky sú uvedené v Tab. 9.

S výnimkou frakcií 245 a 346  $\mu\text{m}$ , ktoré sa blížia dolnej hranice, sú hodnoty parametru  $C$  menšie (0,36 - 0,53) než uvedené rozmedzie<sup>13</sup>. Podobne tiež hodnoty parametru  $k$  pre TB 100 a TB 158 sú mimo rozmedzie. Preto je zrejmé, že fixný exponent 5/2 nepredstavuje vhodný model pre študované veľkostné frakcie Tablettose 80, hoci koeficienty korelácie boli relatívne vysoké (0,9990 – 0,9995).

Okrem korelačného koeficientu je vhodným ukazovateľom použiteľnosti rovnice sypania spätný odhad rýchlosti sypania  $Q$  a posúdenie jeho presnosti. K odhadu som využila aktuálne parametry (Tab. 9) pre jednotlivé frakcie. U monodisperzných vzoriek sa presnosť  $\Delta Q$  (%) pohybovala v rozmedzí 1,45 – 2,84 %, s priemerom 2,15 %. Pre účely porovnania som určila aj hodnoty parametrov rovnice pro polydisperznú vzorku s dosadenou hodnotou stredného rozmeru 120  $\mu\text{m}$  a priemernou hodnotou rýchlosti sypania. Vysoká odchýlka cca 30 % potvrdzuje vhodnosť využitia rovnice sypania iba pre úzku veľkostnú frakciu častíc.

Ďalšiu rovnicu sypania navrhli Jones & Pilpel (rovnica 2)<sup>17</sup>. Rovnica využíva parameter  $A$  a exponent  $1/n$ , ktoré sú funkciou veľkosti častíc a predpovedajú tokovú rýchlosť prášku. Rovnicu 2 som upravila, podobne ako rovnicu Beverloo, do tvaru pre grafické vyjadrenie vzťahu  $a$  z mocninnej regresie som získala parametry  $A$  a  $n$  (prevrátená hodnota exponentu). Výsledky sú uvedené v Tab. 10. Hodnoty parametru  $A$  sú

v rozmedzí 1,202 – 1,509 a hodnoty exponentu  $n$  majú rozmedzie od 2,43 do 3,17. Koeficienty korelácie sa pohybovali v rozmedzí hodnôt od 0,9980 do 0,9990.

Podobne ako aj v Beverloo rovnici, som vyjadrila presnosti odhadu rýchlosti sypania  $Q$ , k čomu som využila parametre z Tab. 10. Monodisperzné vzorky mali presnosť  $\Delta Q$  (%) v rozmedzí 1,25 – 3,66 %, s priemerom 2,74 %. Pri zrovnateľnej presnosti rovnica JP lepšie modeluje študované frakcie. Analogicky som tiež určila priemernú rýchlosť sypania a odhad pre polydisperznú vzorku. I tu hodnota cca 27% ukazuje nevyhnutnosť použitia rovnice u práškov s úzkou distribúciou častíc.

## **9.9 Dynamika konsolidácie**

Pre hodnotenie dynamiky konsolidácie a posúdenie zmien vrstvy prášku som využila relatívnu zmenu objemu práškovej vrstvy  $(V_0 - V_\infty)/(V_N - V_\infty)$  v závislosti na počte sklepnutí  $N$ . Z grafu priebehu konsolidácie som zistila parametre lineárnej regresie uvedené v Tab. 11. Koeficienty korelácie sú nižšie a ukazujú, že táto modelácia není optimálna. Preto som využila tiež závislosť faktoru porozity  $K$  na počte sklepnutí  $N$ , ktorý definoval Varhališ & Pilpel<sup>34</sup>. Vynesением  $K$  vs  $N$  som získala priamku, ktorej parametre sú zhrnuté v Tab. 11. Zo sklonu priamky (smernice) je možné odhadnúť uhol vnútorného trenia  $AIF$  ( $^\circ$ )<sup>11,34</sup>.  $AIF$  sa obvykle zisťuje šmykovým testovaním konsolidovanej práškovej vrstvy z krivky šmykovej sily proti normálovému zaťaženiu (alebo namáhaniu) a je mierou interakcií medzi časticami<sup>2</sup>.

V Tab. 11 sú uvedené hodnoty  $AIF$  ( $^\circ$ ), ktoré boli odhadnuté z priebehu gravitačnej konsolidácie. S rastúcou veľkosťou častíc sa veľkosť  $AIF$  zvyšovala od 29,3° pre frakciu TB 9 až do 46,5° pre veľkostnú frakciu TB 346. Rast  $AIF$  súvisí predovšetkým s metódou prípravy častíc Tabletossy 80 (granulácia). S rastúcou veľkosťou častíc boli pozorované častice s nepravidelnejším tvarom (Obr. 14). Čím väčšia nepravidelnosť, tým vyššie trenie medzi časticami môžeme očakávať.

## 10 Závěry

Z výsledkov merania sypného a konsolidačného chovania veľkostných frakcií Tablettose® 80 v rozmedzí 9 – 346  $\mu\text{m}$ , ktoré boli vykonané v tejto diplomovej práci, môžeme konštatovať niekoľko záverov:

1. Hodnota sypnej hustoty je ovplyvnená použitou metódou. Výsledky dvojfaktorovej analýzy rozptylu preukázali významný vplyv metódy a veľkosti častíc na hladine pravdepodobnosti  $\alpha = 0,05$  na hodnotu sypnej hustoty. Najvyššia priemerná hustota bola vždy zistená pri TB 100.
2. Hodnoty sypného uhla AOR neumožnili bližšie špecifikovať sypné chovanie frakcií; s rozmedzím  $34,4 - 35,3^\circ$  zaradujeme všetky frakcie Tablettose® 80 do skupiny s dobrými tokovými vlastnosťami. U frakcie TB 9 nebolo možné AOR z technických dôvodov (blokáda toku) stanoviť.
3. Hodnoty Hausnerovho pomeru HR lepšie špecifikujú sypné chovanie; výborné tokové vlastnosti mala TB 245 (HR = 1,10), priemerné tokové vlastnosti mala frakcia TB 9 s hodnotami Hausnerovho pomeru HR = 1,29.
4. Pre štúdium kinetiky sklepania je vhodnejšie vyjadrenie zmeny Hausnerovho pomeru HR na počte sklepnutí N, než zmeny hustoty po sklepnutí. K najväčším zmenám Hausnerovho pomeru HR dochádza pri prvých 20 sklepnutiach, pričom najpomalšia zmena bola u TB 9 a najrýchlejšia u TB 346.
5. Hodnoty porozity voľne nasypanej vrstvy v rozmedzí 61,04 - 65,62% dobre korelovali s hodnotami sypnej hustoty zistenej vo volumetri.
6. Závislosť rýchlosti sypania na priemere otvoru násypky D v rozmedzí 6,0 – 15,0 mm bola modelovaná pomocou rovnice Beverloo. Keďže parametre C a k neodpovedajú rozmedziu aké sa obvykle uvádza pre Beverloo rovnicu, je možné uzavrieť, že konštantný exponent  $5/2$  není pre frakcie Tablettose® 80 vhodný. Hodnoty presnosti (%) spätného odhadu rýchlosti sypania z aktuálnych parametrov pre monodisperznú vzorku boli v priemere 2,15 %.

7. Rovnica Jones & Pilpel, ktorej exponent je parametrom rovnice, je pre frakcie Tablettosy® 80 výhodnejšia. Priemerné hodnoty presnosti (%) pre spätný odhad rýchlosti sypania boli porovnateľné 2,74 %.
8. Pre hodnotenie dynamiky konsolidácie sa doporučuje závislosť faktoru porozity K na počte sklepnutí N. Smernica priamky umožňuje odhad uhlu vnútorného trenia (AIF). Vyšší AIF majú väčšie častice s drsnějším povrchom.

## 11 Použitá literatura

---

- <sup>1</sup> PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On powder flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 10, s. 60-82, ISSN 0147-8087.
- <sup>2</sup> JULIANO, P., BARBOSA-CÁNOVAS, G. V.: Food powders flowability characterization: Theory, Methods, and Applications. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 2010, 1, 211-239, doi: 10.1146/annurev.food.102308.124155, ISSN 1571-0297.
- <sup>3</sup> HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z., VRANÍKOVÁ, B., SVĚRÁK, T.: The influence of stevia on the flow, shear and compression behavior of sorbitol, a pharmaceutical excipient for direct compression. *Pharm Development and Technology*, 2018, 23 (2), 125-131, ISSN 1083-7450.
- <sup>4</sup> HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2018, 13 (1), s. 15-26, doi: 10.1007/s12247-017-9302-0, ISSN 1939-8042.
- <sup>5</sup> SCHWEDES, J.: Review of testers for measuring flow properties of bulk solids. *Granular Matter* 5, 2003, s. 1-43, ISSN 1434-5021.
- <sup>6</sup> ADEOYE, O., ALEBIOWU, G.: Flow, packing and compaction properties of novel coprocessed multifunctional directly compressible excipients prepared from tapioca starch and mannitol. *Pharm Development and Technology*, 2014, 19 (8), s. 901-910, ISSN 1097-9867.
- <sup>7</sup> SPIERINGS, A. B., VOEGTLIN, M., BAUER, T., WEGENER, K.: Powder flowability characterisation methodology for powder-bed based metal additive manufacturing. *Progress in Additive Manufacturing*, 2016, 1 (1-2), s. 9-20, doi: 10.1007/s40964-015-0001-4, ISSN 2363-9520.
- <sup>8</sup> AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W. (Ed.): *Pharmaceutical dosage forms: Tablets; 3rd ed., 2008*. New York: Informa Healthcare, 1552 s., ISBN 978-1-4200-6386-8. GARCIA, T. P., PRESCOTT, J. K.: *Blending and blend uniformity*. s. 112-119.

- 
- <sup>9</sup> UNITED STATES SYSTEMS: *Hoppers, bins, silos, vessels, and tanks* (online), k 18.7.2018. <http://unitedstatesystems.com/hoppers-bins-tanks-vessels-silos/>.
- <sup>10</sup> LEE, P. W., TRUDEL, Y., IACocca, R., GERMAN, R. M., FERGUSON, B. L., EISEN, W. B., MOYER, K., MADAN, D., SANDEROW, H.: *Powder Metal Technologies and Applications. 7, 1998*. United States: ASM International, 950 s., ISBN 978-0-87170-387-3. CARSON, J. W., PITTENGER, B. H.: *Bulk Properties of Powders*. s. 287-301.
- <sup>11</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 433-436, kap. 2. 9. 36 Tok prášku.
- <sup>12</sup> NEDDERMAN, R. M., TÜZÜN, U., SAVAGE, S. B., HOULSBY, G. T.: The flow of granular materials-I: Discharge rate from hoppers. *Chemical Engineering Science*, 1982, 37 (11), 1597-1609, doi: 10.1016/0009-2509(82)80029-8, ISSN 0009-2509.
- <sup>13</sup> MANKOC, C., JANDA, A., ARÉVALO, R., PASTOR, J. M., ZURIGUEL, I., GARCIMARTÍN, A., MAZA, D.: The flow rate of granular materials through an orifice. *Granular Matter*, 2007, 9 (6), s. 407-414, ISSN 1434-7636.
- <sup>14</sup> ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z. The influence of orifice height on flow rate of powder excipients, *Pharmazie*, 2011, 64 (12), s. 953-955, doi: 10.1691/ph.2011.1074, ISSN (online) 0031-7144.
- <sup>15</sup> ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z. Flow rate and flow equation of pharmaceutical free-flowable powder excipients, *Pharm. Dev. Technol.*, 2013, 18 (1), s. 106-111, doi: 10.3109/10837450.2011.640686, ISSN (online) 1097-9867.
- <sup>16</sup> BEVERLOO, W. A., LENIGER, H. A., VAN DE VELDE, J.: The flow of granular solids through orifices. *Chemical Engineering Science*, 1961, 15 (3-4), s. 260-269, doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.031, ISSN 0009-2509.
- <sup>17</sup> JONES, T. M., PILPEL, N.: The flow of granular magnesia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1966, 18 (7), s. 429-442, ISSN 2042-7158.



- 
- <sup>18</sup> LAVOIE, F., CARTILIER, L., THIBERT, R.: New methods characterizing avalanche behaviour to determine powder flow. *Pharmaceutical Research*, 2002, 19 (6), s. 887-893, ISSN 0724-8741.
- <sup>19</sup> JAGGI, V., LEAPER, M., INGHAM, A.: Measuring the flow properties of small powder samples using an avalanche tester. *Drying Technology*, 2016, 34 (6), s.723-728, doi: 10.1080/07373937.2015.1072093, ISSN 0737-3937.
- <sup>20</sup> QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G. G. Z, LIU, L., PORTER, W. R. (Eds): *Developing Solid Oral DosageForms*, 2009. United States: Academic Press, s. 907, ISBN 978-0-444-53242-8. AMIDON, G. E., SECREAST, P. J., MUDIE, D.: *Particle, Powder, and Compact Characterization*, s. 163-186.
- <sup>21</sup> NALLURI, V. R., KUENTZ, M.: Flowability characterisation of drug–excipient blends using a novel powder avalanching method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2010, 74, s. 388 – 396, ISSN 0939-6411.
- <sup>22</sup> SCHULZE, D.: *Powders and Bulk Solids*. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2008, s. 510, ISBN 978-3-540-73767-4.
- <sup>23</sup> FREEMAN, R.: Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders — A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell. *Powder Technology*, 2007, 174, s. 25–33, ISSN 0032-5910.
- <sup>24</sup> LOPES NETO, J. P. L., SILVA, R., NASCIMENTO, J. W. B., COSTA, C. A.: Powder flow criteria for design of vertical silo walls. *Scientific papers*, 2013, 33 (3), ISSN 0100-6916.
- <sup>25</sup> SCHULZE, D.: Flow Properties of Powders and Bulk Solids, k 20.7.2018. <http://dietmar-schulze.de/grdle1.pdf>.
- <sup>26</sup> SCHULZE, D.: *Powders and Bulk Solids - Behavior, Characterization, Storage and Flow*. Springer Berlin Heidelberg New York, 2008, 519 s., ISBN 978-3-540-73768-1.
- <sup>27</sup> FREEMAN, R. E., COOKE, J. R., SCHNEIDER, L. C. R.: Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated

---

and non-consolidated powders. *Powder Technology*, 2009, 190 (1-2), s. 65-69, doi:10.1016/j.powtec.2008.04.084, ISSN 0032-5910.

<sup>28</sup> FU, X., HUCK, D., MAKEIN, L., ARMSTRONG, B., WILLEN, U., FREEMAN, T.: Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology*, 2012, 10 (2), s. 203-208, doi: 10.1016/j.partic.2011.11.003, ISSN 1674-2001.

<sup>29</sup> FREEMAN TECHNOLOGY: Powder Testing with the FT4 Powder Rheometer, k 7.8.2018. <http://www.freemantech.co.uk/powders/ft4-powder-rheometer-universal-powder-tester>.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2012*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 442-444, kap. 2. 9. 32 Stanovení porozity a distribuce velikosti pórů pevných látek rtuťovou porozimetrií.

<sup>32</sup> GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): *Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics, 2005*. Boca Raton: CRC Press, s. 564, ISBN 0-415-28863-0. JAMBHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritis and Rheology, Kapitola C. Properties of Powders*, s. 146-149.

<sup>33</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 409-410, kap. 2. 9. 23 Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem.

<sup>34</sup> VARTHALIS, S., PILPEL, N.: Anomalies in some properties of powder mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1976, 28 (5), 415-419, doi: 10.1111/j.2042-7158.1976.tb04645.x, ISSN 2042-7158.

<sup>35</sup> JIAN-HWA GUO: Lactose in Pharmaceutical Applications, *Drug Development & Delivery*, 2004. <http://drug-dev.com/lactose-in-pharmaceutical-applications/>.

- 
- <sup>36</sup> MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M., FASCHINGBAUER, H.: Aglomerovaný monohydrát  $\alpha$  - laktosy a bezvodá  $\beta$  - laktosa v přímém lisování tablet, k 20.7.2018. [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012\\_01\\_36-40.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012_01_36-40.pdf).
- <sup>37</sup> CHALABALA, M. et al.: Technologie léků. *Praha: Galén*, 2001, s. 408, ISBN 80-7262-128-9.
- <sup>38</sup> HOFMANOVÁ, T.: *Stanovení lisovatelnosti plniv a mastku*. Diplomová práce. 2011. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 67 s.
- <sup>39</sup> MEGGLE: *Lactose-Tabletose 80* (online), k 12.7.2018. <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tabletose80.html>.
- <sup>40</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 437-438, kap. 2. 9. 37 Optická mikroskopie.
- <sup>41</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 438-441, kap. 2. 9. 38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním.
- <sup>42</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 431-433, kap. 2. 9. 34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků.
- <sup>43</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 394-395, kap. 2. 9. 23 Stavování hustoty pevných látek plynovým pyknometrem.
- <sup>44</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2016*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. s. 433, kap. 2. 9. 35 Jemnost prášků.
- <sup>45</sup> SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M.: 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.

---

<sup>46</sup> GELDART,D., ABDULLAH, E. C., HASSANPOUR, A., NWOKE, L. C., WOUTERS, I.: Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology*, 2006, 4 (3-4), 104-107, doi: 10.1016/S1672-2515(07)60247-4, ISSN 1672-2515.

<sup>47</sup> VIANA, M., JOUANNIN, P., PONTIER, C., CHULIA, D.: About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57, s. 583-593, ISSN 0039-9140.