

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



**Studium vlivu metody měření na statický sypný úhel
volně sypných pomocných látek**

**The study of influence of the measurement method
on static angle of repose of free-flowable excipients**

Diplomová práce

Hradec Králové 2019

Aneta Mrázková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Poděkování

Na tomto místě bych v první řadě ráda poděkovala doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D., školitelce mé diplomové práce, za odborné vedení, její vstřícnost, ochotu a cenné rady při zpracování mé diplomové práce. Poděkování patří také mé konzultantce Mgr. Žofii Trpělkové za její pomoc a přátelský přístup, stejně tak bych chtěla věnovat poděkování PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za pomoc s částí experimentální práce. Ráda bych také poděkovala paní laborantce Janě Fendrichové za asistenci a pomoc při měření. Chtěla bych též poděkovat za finanční podporu mé práce grantu číslo *1286218/2018* Grantové Agentury Univerzity Karlovy. Na závěr děkuji rovněž své rodině a přátelům, kteří mi po celou dobu studia byli obrovskou oporou a dodávali mi motivaci a energii.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Použité symboly a zkratky	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	11
6.1	Tokové chování látek	11
6.2	Tokové problémy	12
6.2.1	Segregace	12
6.2.2	Konsolidace	13
6.3	Charakterizace částic.....	13
6.3.1	Velikost částic.....	16
6.3.2	Tvar částic.....	17
6.3.3	Vazebnost mezi částicemi.....	18
6.3.4	Porozita	20
6.3.5	Fraktální dimenze	21
6.3.6	Obsah vlhkosti	22
6.4	Sypná hustota	23
6.4.1	Metody stanovení.....	24
6.4.2	Faktory ovlivňující sypnou hustotu	25
6.4.3	Setřesná hustota	26
6.5	Sypný úhel (Angle of Repose; AOR).....	26
6.5.1	Metody měření AOR	28
6.5.2	Faktory ovlivňující AOR	30
6.5.3	Laviny a lavinové chování	31
6.6	Studované látky	32
7	Experimentální část.....	34

7.1	Použité suroviny.....	34
7.2	Použité přístroje	34
7.3	Použité metody.....	34
7.3.1	Optická mikroskopie.....	35
7.3.2	Stanovení sypné hustoty	35
7.3.3	Stanovení sypného úhlu	37
7.3.4	Statistické vyhodnocení	38
8	Výsledky	39
9	Diskuse.....	62
9.1	Granulometrické charakteristiky	62
9.2	Sypná hustota	64
9.3	Sypný úhel (AOR).....	65
9.3.1	Vliv metody měření na hodnotu AOR.....	65
9.3.2	Vliv velikosti otvoru na AOR.....	67
10	Závěry	70
11	Použitá literatura	71

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

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

Konzultant: Mgr. Žofie Trpělková

Posluchač: Aneta Mrázková

Název diplomové práce: Studium vlivu metody měření na statický sypný úhel volně sypných pomocných látek.

Dobré tokové a konsolidační vlastnosti práškových látek představují významnou charakteristiku farmaceutických excipientů a jsou důležité pro další zpracování prášků do pevných lékových forem. V této diplomové práci byly hodnoceny sypné vlastnosti 6 farmaceutických volně sypných pomocných látek. Pozornost byla zaměřena zejména na vliv metody a velikost otvoru konické násypky na statický sypný úhel (AOR). K měření byl využit automatický tester a prototyp pro měření AOR s otvory násypky v rozmezí 6–15 mm. Byl zjištěn významný rozdíl ($P < 0,01$) mezi výsledky AOR poskytnutými oběma metodami. Při zvětšování otvoru se AOR snižoval, významný vliv ($P < 0,01$) však byl zaznamenán pouze u dvou z šesti studovaných látek u automatického testeru. Překvapivě významný vliv průměru otvoru byl zjištěn pro sladidlo Palatinose u prototypu pro měření AOR.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Supervisor: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant: Mgr. Žofie Trpělková
Student: Aneta Mrázková
Title of Thesis: The study of influence of the measurement method on static angle of repose of free-flowable excipients.

Good flow and consolidation properties of powders represent significant characteristics of pharmaceutical excipients. They are important for manufacturing of powders into solid dosage forms. Flow behavior of 6 free flowing excipients was evaluated in this diploma thesis. The main target was a study of the influence of the measurement method and the orifice size of a conical hopper on static angle of repose (AOR). The automatic tester and the prototype for measuring AOR having orifice sizes in a range of 6-15 mm were used for the measurement. A significant difference between the results of these two methods ($P < 0.01$) was observed. The decrease in AOR was detected when increased the orifice diameter, the effect was significant ($P < 0.01$) only in automatic tester for two out of six measured powders. Surprisingly, the significant influence of the orifice size on AOR was registered for a sweetener Palatinose with prototype equipment.

3 Zadání

Diplomová práce studuje sypné chování farmaceutických volně sypných pomocných látek. V teoretické části bude proto zpracován přehled faktorů, ovlivňujících chování prášků ve vrstvě, a metod pro stanovení sypného úhlu.

Experimentální část se bude systematicky věnovat měření sypného úhlu (angle of repose, AOR). Částice budou charakterizovány pomocí optické mikroskopie a sypné hustoty. Bude studován vliv použitého přístroje na výslednou hodnotu AOR; k měření bude využit automatický komerčně dostupný tester a prototyp pro měření AOR. Kromě porovnání metod bude také studován vliv velikosti otvoru násypky na výslednou hodnotu AOR. Výsledky budou statisticky vyhodnoceny pomocí analýzy rozptylu (ANOVA).

4 Použité symboly a zkratky

Zkratka	Jednotka	Význam
ECP	-	Excipress® GR150
A200	-	Avicel® PH200LM
IL	-	InhaLac® 120
DC	-	DI-CAFOS® A150
M200	-	Merisorb® 200
n	-	Počet částic (optická mikroskopie)
F _{MAX}	µm	Maximální Feretův průměr
F _{MIN}	µm	Minimální Feretův průměr
P	µm	Perimetr (obvod částice)
SF	-	Tvarový faktor (shape factor)
SPH	-	Sféricita (sphericity)
AR	-	Aspect ratio (poměr stran)
FD	-	Fraktální dimenze
x ₅₀	µm	Střední rozměr částic
d _b	g/ml	Sypná hustota (volumetr)
d _c	g/ml	Sypná hustota (odměrný válec)
d _p	g/ml	Sypná hustota kužele (prototyp)
AOR _E	°	Sypný úhel (Erweka)
AOR _P	°	Sypný úhel (prototyp)
D	mm	Průměr otvoru násypky
SD	-	Směrodatná odchylka
API		Aktivní farmaceutická substance (Active Pharmaceutical Ingredient)
DPI	-	Inhalátor suchých prášků (Dry Powder Inhaler)

5 Úvod

Prášky a partikulární materiály se vyskytují v přírodě i v mnoha odvětvích průmyslu, jsou široce užívány také ve farmacii a potravinářství. Studium vlivu tokových vlastností na samotný tok práškových systémů má význam pro jejich efektivní zpracování a kvalitu výsledných produktů. V oblasti farmacie jsou dobré tokové a konsolidační vlastnosti prášků nezbytným předpokladem pro jejich zpracování zejména do pevných lékových forem. Sypné vlastnosti nejsou vnitřní charakteristiky prášků, jejich hodnoty se proto mění v závislosti na podmínkách přípravy, zpracování a uchovávání, tj. manipulace s nimi.

Měření sypného úhlu v rámci charakterizace tokového chování práškových látek představuje relativně snadnou a finančně nenáročnou metodu stanovení sypnosti při vývoji pevných lékových forem. Studie zaměřené na stanovení sypného úhlu potvrzují, že mezi hodnotou AOR a sypností práškového materiálu existuje dobrá korelace. Spolehlivost metody bez nutnosti speciálně vyškoleného personálu byla potvrzena i v případech měření mimo oficiální laboratoře.¹

6 Teoretická část

6.1 Tokové chování látek

Farmaceutický průmysl je v podstatě závislý na zpracování partikulárních pevných látek, a to především s odkazem na fakt, že více než 80 % jeho produkce představují různé formy tablet. Farmaceutické přípravky podléhají obzvláště přísným kvalitativním požadavkům týkajícím se obsahové stejnoměrnosti a homogenity, vzhledové stálosti a stability, což souvisí i s jejich účinností a bezpečností pro pacienta. Technologii výroby však také komplikuje skutečnost, že prášky jsou často směsí několika různých, jak účinných API (*Active Pharmaceutical Ingredient*), tak pomocných látek.² Jelikož se využívání práškových materiálů v průmyslu hojně rozšířilo, vznikla potřeba specifikovat různé metody a postupy pro charakterizaci jejich toku.³

Partikulární materiál je komplexní systém, který je vystavován významným přechodům mezi statickým, zdánlivě statickým a dynamickým stavem. Ve skutečnosti se tak shluk částic může chovat jako pevná látka či „tekutina“ podle působení různých faktorů a namáhání.⁴

Sypnost je v podstatě schopnost prášků či granulátů volně téci, přeskupovat se. Na základě sypnosti lze pevné práškové látky dělit do dvou základních skupin, a to na volně sypné a kohezivní prášky. Používaná fráze „dobré tokové vlastnosti či chování“ práškové látky obvykle tedy znamená, že prášek teče snadno, příliš nekonsoliduje, sype se otvorem násypky prostým působením gravitační síly a nevyžaduje žádné zařízení pro uvedení do pohybu. Práškové materiály mají naopak nízkou sypnost, jestliže se setkávají s různými překážkami při toku či konsolidují při skladování či transportu.⁵

Sypnost však nelze nikdy vyjádřit pouze jednou hodnotou či indexem. Ve skutečnosti totiž není vlastní charakteristikou prášků. Proto může tatáž prášková látka otvorem o určitém průměru protékat velmi dobře, zatímco jiným otvorem může protékat jen stěží nebo dokonce vůbec. Je proto přesnější charakterizovat sypnost prášků jako jejich schopnost plasticky se deformovat a protéci požadovaným

způsobem specifickou částí použitého testovacího zařízení, tedy nejčastěji zvoleným otvorem násypky.^{5,6}

Tokové vlastnosti práškových materiálů jsou výsledkem kombinace vlivu mnohých vnitřních i vnějších faktorů.⁷ Schopnost prášků téci je přímo ovlivněna fyzikálními vlastnosti jednotlivých částic daných látek, mezi které patří velikost a tvar částic, jejich hustota, povrch, obsah vzdušné vlhkosti, elektrostatické síly a další. Sypné vlastnosti jsou rovněž určeny schopností materiálu rozptýlit pohlčený vzduch, jelikož prášková látka obecně představuje dvoufázový systém, tedy systém pevná látka-vzduch. Jsou to ale i faktory zevního prostředí, které sypnost mohou výrazně ovlivnit. Mezi ně pak patří především teplota vnějšího prostředí, vlhkost a skladovací podmínky.⁶

Je nezbytné v souvislosti s experimentální charakterizací sypných vlastností práškových látek také zmínit vliv použité testovací metody a zařízení, jelikož výsledky měření ovlivňují celkem významně.⁸ Různé metody stanovení tokových vlastností jsou totiž založené na různých principech, a nemusí tak vzájemně korelovat.⁹

Momentálně tedy neexistuje žádný univerzální model, pomocí kterého by bylo možné předpovědět tokové chování práškových materiálů v jednotlivých situacích.⁶

6.2 Tokové problémy

6.2.1 Segregace

Prášky a jiné tekoucí pevné látky vykazují tendenci segregovat, pokud se částice, jež je tvoří, liší například ve velikosti, tvaru a/nebo hustotě. Většina segregujících materiálů je volně tekoucích či nepatrně kohezivních; tak se částice jednoduše separují jedna od druhé. Naproti tomu, tokové chování špatně tekoucích pevných látek, tedy zejména materiálů obsahujících velmi jemné částice či vlhkost, je řízeno primárně interpartikulárními adhezivními silami, které snižují pohyblivost jednotlivých částic, a tím pádem omezují i zmiňovanou tendenci k segregaci.⁵ Obvykle je žádoucí se vyhnout nebo alespoň redukovat segregaci částic ve směsích, především v procesech, které vyžadují výsledný produkt konstantního složení. To je

zásadní zejména pro látky, které jsou ve směsi ve velmi malých množstvích. Mimoto může segregace vyústit v nepřesné objemové dávkování z důvodu kolísající sypné hustoty.

Pochopitelně obvykle není možné modifikovat již existující produkt, proto by již v průběhu vývoje nového produktu měla být uvažována možnost segregáčních problémů práškových materiálů a měla by být potlačována vhodnými opatřeními. Jednou z možností je redukce rozdílů týkajících se velikosti, tvaru či hustoty částic. Snížení sypnosti zvýšením mezičásticových adhezivních sil rovněž zmírní segregaci.⁵

6.2.2 Konsolidace

Stupeň konsolidace má bez jakýchkoliv pochybností významný dopad na sypnost látek. Může také značně ovlivnit výsledky měření tokových vlastností prášků.

Konsolidace znamená proces redukce pórů v práškovém loži, přičemž dochází zároveň k tvorbě interpartikulárních vazeb.

V průběhu stlačování podléhají práškové látky komplexnímu namáhání, struktura práškového lože se mění a následná konsolidace je způsobena především přeuspořádáním částic, plastickou deformací či fragmentací. Deformace farmaceutických materiálů je časově závislá, přičemž tato závislost souvisí s mechanismem konsolidace částic včetně dynamiky vlastního procesu konsolidace. Konsolidace neboli slučování prášků zapříčiní, že se částice daného prášku dostávají do těsné blízkosti, čímž elementární síly mezi nimi, což jsou především van der Waalsovy síly, jiné dipólové interakce, vodíkové můstky či Londonovy disperzní síly mohou začít působit efektivněji za účelem tvorby silných interakcí typu částice-částice. Toto částicové přeuspořádání a elastické či plastické deformace materiálů mohou vytvořit rozsáhlé prostory těsných kontaktů mezi částicemi.¹⁰

6.3 Charakterizace částic

Velikost částic, jejich tvar a struktura či distribuce velikosti částic mohou mít velmi významný dopad na zpracování práškových materiálů ve farmaceutickém průmyslu. Toto platí nejen pro pomocné farmaceutické látky, ale i pro samotné účinné látky

(API) či konečné formulace, tedy směsi a granuláty. Rovněž mechanické vlastnosti, tedy takové vlastnosti, které podléhají vlivu působícího namáhání, například tvrdost, tažná síla, kompaktilita a jiné jsou neméně důležité pro vývoj a zpracování pevných lékových forem, především pak tablet.¹⁰

Např. v průběhu tabletování je rozhodující právě tok prášku. Prášek se musí sypat snadno a stejnoměrně do lisovacích matic pro zajištění hmotnostní stejnoměrnosti tablet a zabezpečení jejich následné produkce s konzistentními vlastnostmi.

Prášek protéká násypkou právě tehdy, když se stanou gravitační síly větší než síly interakcí mezi částicemi. Tření a koheze jsou majoritní síly těchto interakcí typu částice-částice. Tření působí v kontaktních místech mezi částicemi. Tvar částic a morfologie jejich povrchu tento kontakt ovlivňují, a proto se při zvětšení kontaktních ploch mezi částicemi zvyšuje i tření.¹¹

K charakterizaci částic se využívají různé mikroskopické techniky zahrnující širokou škálu od relativně snadné stereomikroskopie po polarizovanou světelnou mikroskopii či elektronovou mikroskopii.¹²

Optická mikroskopie se využívá primárně ke stanovení velikosti a tvaru částic vzorků práškových látek. Představuje jedinou přímou metodu pozorování částic větších než 1 μm . Proto je vedle velikosti a tvaru možné s využitím optického mikroskopu určit například stupeň agregace a jiné charakteristiky, což je velmi užitečné a výhodné v porovnání s nepřímými metodami charakterizace, jež jsou uvedeny níže. Optická mikroskopie vyžaduje pro stanovení jen malé množství vzorku prášku a může být využita pro rychlé stanovení optických charakteristik částic, což je nespornou výhodou této metody. Jako další výhodu lze uvést, že mikroskopie rovněž přispívá k identifikaci původu dané částice, pomáhá například identifikovat nečistoty.

Ačkoliv je s mikroskopii spjata spousta významných pozitivních aspektů, je žádoucí zmínit i určité nevýhody. Konkrétně je mikroskopie relativně zdlouhavá a jednotvárná metoda. Spočítat 200-500 částic, což je nezbytný počet částic pro statisticky platnou analýzu, může trvat velmi dlouho. Některé s těchto nedostatků byly zredukovány vývojem automatického počítání částic vzorku využívajícího

automatický mikroskop se softwarem pro analýzu obrazu. U těchto automatizovaných mikroskopů je vytvořený obrázek z fotografie vzorku převeden do počítačového systému, poté je počet pixelů tvořících daný obrázek částice spočten automatickou analýzou obrazu. Velikost každého pixelu je s využitím tohoto softwaru konvertována do mikrometrů, což je využito ke stanovení průměrné velikosti částic, distribuce velikosti částic a tvaru částic. Nicméně v závislosti na výši úrovně automatizace a sofistikace softwaru mohou být takové systémy velmi drahé. Navíc data získaná touto analýzou silně závisí na matematickém modelu a parametrech zvolených operátorem, z toho důvodu zde může být opět určitý problém s reprodukovatelností výsledků při užití několika různých systémů a operátorů.

Role operátora je pochopitelně velmi významná, jelikož pokud operátor není řádně vyškolen, mohly by se projevit individuální, subjektivní lidské vjemové tendence. Stejně tak je nezbytné zmínit důležitost pečlivé přípravy vzorku, jelikož i nepřesnosti v přípravě preparátu pro mikroskopování negativně ovlivňují její výsledky. Vzorek na podložním sklíčku by měl být reprezentativní z hlediska distribuce velikosti částic, měl by obsahovat minimum agregátů částic pro dostatečné rozlišení jednotlivých částic a měla by být rovněž zajištěna náhodná orientace částic.^{13,14}

Analýza obrazu s využitím optického či skenovacího elektronového mikroskopu tedy představuje velmi užitečnou metodu stanovení velikosti a tvaru částic.¹²

Pro charakterizaci velikosti částic je možné využít i nepřímé metody stanovení. Příkladem nepřímé metody je síťová analýza. Síťová analýza je fundamentální metoda klasifikace prášků a představuje metodu volby pro granulární či hrubé prášky. Jedná se o celkem snadnou metodu stanovení velikostních frakcí práškové látky zachycených na sítích různé velikosti ok, která napomáhá odhadnout celkovou distribuci velikosti částic.¹⁵

Metoda laserové difrakce se těší stále větší preferenci při stanovování velikosti částic prášků ve farmacii. Částice kontinuálně protékají měřicí celou, přičemž při průtoku dochází k difrakci laserového paprsku na částicích. Vzniká difrakční obraz, který poskytuje požadované informace o velikosti a tvaru částic studované látky. Pro vyjádření distribuce velikosti částic jsou využity objemy ekvivalentních koulí.

Jelikož tato metoda neposkytuje přímý obraz částice, ale obraz difrakční, je žádoucí k výsledku přiložit snímky z mikroskopu.¹⁶

Coulterův princip (*electrical-zone method*) je běžně užívaná metoda v mnoha odvětvích. Pomocí této metody lze určit distribuci velikosti částic či kapek suspendovaných v elektrolytu. Přístroje jako je Coulterův přístroj využívají 2 elektrody, jednu uvnitř a jednu vně otvoru, pracující na základě vylití suspenze známého objemu tímto otvorem. Nevodivé částice procházející otvorem vyvolají elektrický impuls. Počet impulsů pak určí počet částic ve známém objemu suspenze.¹⁷

Za zmínku stojí i další metody, jako je dynamický rozptyl světla, optické čítání částic či adsorpční techniky.

Nevýhodou nepřímých metod v porovnání s mikroskopickou obrazovou analýzou je, že mohou občas vést k chybným výsledkům. Například velmi drobné částice mohou podléhat odírání v průběhu síťové analýzy nebo nepravidelné částice mohou poskytovat nesprávné výsledky při aproximaci na kouli u laserové difrakce.

6.3.1 Velikost částic

Práškové látky jsou s výjimkou některých abrazivních materiálů tvořeny zrny různých velikostí.⁴ **Velikost** částic stejně jako distribuce velikosti částic tak hrají důležitou roli v ovlivnění sypnosti, ale i dalších vlastností prášků, jako je sypná hustota, sypný úhel či stlačitelnost sypných pevných látek. Bylo zjištěno, že velikost částic je dokonce jeden z nejvýznamnějších faktorů určujících strukturu kompaktního prášku, pevnost této struktury pak určují mezičásticové síly. Velikost těch nejmenších zrn prášků je klíčovým parametrem pro celkovou charakterizaci těchto materiálů.⁴ Obecně platí, že zmenšování velikosti částic vede ke snížení, tedy zhoršení sypnosti daného prášku. Jinak řečeno, s rostoucí velikostí částic práškové látky se její sypnost zvyšuje. Je známo, že i nepatrná změna ve velikosti částic může vést k významným rozdílům ve výsledné sypnosti.^{5,7}

S velikostí částic rovněž souvisí pevnost práškové látky v tahu (*tensile strenght*). Platí, že se snižující se velikostí částic se pevnost prášku zvyšuje, čímž se snižuje jeho sypnost. Pro úplnost je třeba zmínit, že existují i některé výjimky od tohoto

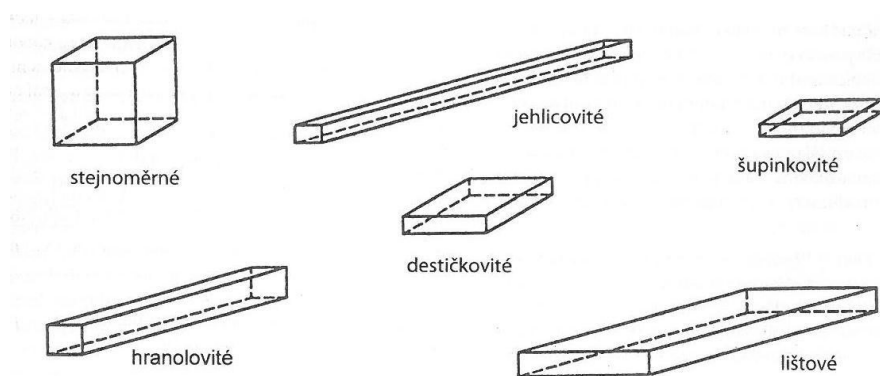
pravidla. Například když je jemně zrnitá pevná prášková látka smíchána s malým množstvím ještě jemnějšího prášku, tj. kluznou látkou. To redukuje interpartikulární adhezivní síly díky obalení částic jemným materiálem a zlepšuje sypnost.⁵

6.3.2 Tvar částic

Částice sypných práškových látek mohou mít pochopitelně různé tvary a tato tvarová různorodost může ovlivnit sypné vlastnosti partikulárních látek. Tvar částic je stěžejním parametrem a ukazatelem především u větších částic.⁵

Pokud budeme uvažovat hrubé částice o velikosti větší než 0,5 mm, dospějeme k závěru, že jemné, kulovité (sférické) částice se sypou lépe než drsné, nesférické částice či částice s ostrými hranami. Typickým příkladem problematického sypání jsou látky tvořené vláknitými či destičkovitými částicemi, zde totiž dochází často k zaklínění či jinému mechanickému problému.⁵

Nepravidelné částice je tedy nutné v rámci analytického hodnocení sypnosti tvarově specifikovat. Mezi nejčastější tvary částic patří tvar jehlicovitý, hranolovitý, šupinkovitý, lištový, destičkovitý či stejnoměrný. (Obr. 1). Při analýze a vyhodnocování částic daných látek je také žádoucí zmínit stupeň asociace částic, mohou totiž tvořit agregáty či aglomeráty, a to má rovněž významný vliv na sypnost látek.⁹

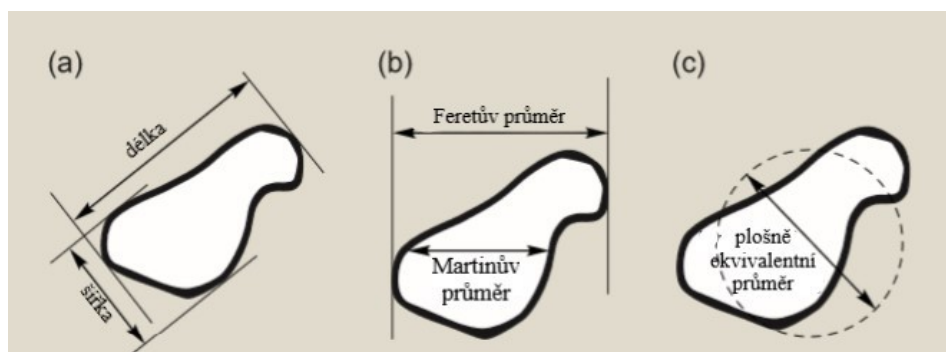


Obrázek 1 Obvyklé popisy tvarů částic uváděné ČL 2017¹⁴

U kohezivních materiálů je daleko složitější vyjádřit vztah tvaru částic k sypnosti, jelikož zde hrají významnou roli interpartikulární adhezivní síly. Na rozdíl od

jemných částic může výrazná hrubost povrchu omezovat schopnost částic vzájemně se přiblížit.⁵

Sférické částice mohou být plně definovány na základě jejich průměru. Nicméně reálně je naprostá většina částic vzdálená sférickému, tedy dokonale kulovitému tvaru. Přesto pro některé analytické účely, jako je například laserová difrakce, je pevná částice považována za přibližně sférickou. Vzhledem k tomu, že tato metoda stanovení je založena na hypotetickém, nikoliv skutečném kulovitém tvaru částice a vyjadřuje tedy pouze její odhadovaný tvar, odkazuje proto na ekvivalentní průměr sférické částice. Pro jiné analytické metody hodnotící nepravidelné částice, jako je mikroskopické vyhodnocení, jsou jak tvar, tak velikost částic nezbytnými parametry. Existuje několik různých průměrů částic, které je možno využít při vyhodnocování jejich velikosti. Mezi tyto průměry patří především Feretův průměr, Martinův průměr, plošně ekvivalentní průměr, šířka, což je nejdelší rozměr kolmý k délce částice, či délka, což je nejdelší rozměr částice (Obr. 2). Právě šířka a délka částice se využívají více v mikroskopickém hodnocení částic, plošně ekvivalentní průměr je široce užíván v analýze laserové světelné difrakce.¹⁰



Obrázek 2 Obvyklé rozměry částic užívané ke stanovení jejich velikosti. Upraveno dle citace¹⁵

6.3.3 Vazebnost mezi částicemi

K tokovému stavu prášku dochází tehdy, když gravitační síla působící na určitý soubor částic převáží odpor vznikající při toku fluidizovaného vzduchu. Výsledkem je, že malé mezičásticové síly, které za jiných okolností nemusí být ani patrné, mohou mít na tok prášku významný vliv. Interakce částic mohou ovlivnit jejich

mikroskopické i makroskopické chování, což může vést k aglomeraci či defluidizaci. V oblasti studia tokového chování práškových materiálů jsou nejpodstatnější van der Waalovy síly a kapalně můstky.¹⁸

Síly mezi zrny materiálu souvisejí s geometrickými charakteristikami jejich částic. Jsou silně ovlivněny povrchovými vlastnostmi, jako jsou textura částic či velikost kontaktní plochy.² Chování, tedy především pohyb či zaklínění zrn práškových látek uvnitř vrstvy, jsou ovlivněny jednak odpudivými silami, jednak třecími silami a jednak kohezivními silami mezi částicemi. Třecí síly jsou ovlivněny povrchovými vlastnostmi a chemickou povahou částic. Kohezivní síly jsou vyvolány přítomností tzv. kapalných můstek (pokud je přítomna vzdušná vlhkost), elektrostatických nábojů, van der Waalových sil, což jsou síly dominující pro suché, jemné, sypné pevné látky tvořené částicemi menšími než 100 μm , či magnetickými interakcemi typu dipól-dipól.⁴

Na základě těchto vazebných interakcí mezi částicemi můžeme pevné práškové látky dělit do dvou základních kategorií, a to na kohezivní a nekohezivní práškové materiály. Nekohezivní prášky jsou charakterizovány převážně repulsními, tedy odpudivými, a také třecími silami mezi jejich částicemi. Z toho důvodu jsou makroskopické vlastnosti takových částicových shluků určeny geometrickými charakteristikami jednotlivých zrn, a to hlavně tvarem a distribucí velikosti částic.⁴ Pro větší částice obvykle gravitace převažuje nad mezičásticovými přitažlivými silami, proto zpravidla tečou velmi snadno.²

Když se však kohezivní síly mezi částicemi stanou větší, než je hmotnost jednoho zrna, jsou makroskopické vlastnosti silně ovlivněny právě kohezí uvnitř vrstvy a jsou určeny primárně kohezivními silami, které jsou větší oproti volným částicím.^{4,5} Kohezivní prášky jsou tedy tvořeny především jemnými částicemi, mezi kterými působí převážně zmiňované přitažlivé van der Waalovy síly. Proto mají jemné částice tendenci se shlukovat. Kohezivní práškové materiály nemají příliš ideální vlastnosti pro další zpracovávání. Jako nevýhodné se jeví především nízká porozita, nízká sypnost a vysoká kompresibilita.¹⁹

Van der Waalovy interpartikulární síly tedy významně ovlivňují nejen tokové vlastnosti látek, nýbrž i jejich kompaktilitu. Kompaktilitu částic lze definovat jako schopnost prášků stlačit se do tablety specifické pevnosti. Z teoretických i experimentálních zjištění vyplývá, že kompakční síla přímo koreluje s van der Waalovými silami. Když částice mají podobnou elasticitu i plasticitu, je kompakční síla přímo úměrná interpartikulárním adhezivním silám. Mezičásticové síly určují rovněž pevnost struktury prášku. To objasňuje fakt, že čím jsou částice látky menší, tím větší je kontaktní prostor mezi částicemi, čímž se zvyšují i kohezivní síly mezi nimi.²

Adhezivní, interpartikulární síly mají tedy významný vliv na tokové chování prášků či sypných pevných látek. Sypnost i kompaktilita jsou tedy dva základní kritické parametry v procesu zpracování farmaceutických substancí a následné výrobě tablet, případně jiných pevných lékových forem.²

6.3.4 Porozita

Bylo již zmíněno, že práškové materiály jsou dvoufázové systémy pevné látky a plynu (příp. též tekutiny). Další charakteristikou částic zásadní pro zhodnocení a potenciální odhad tokového chování partikulárních materiálů při jejich zpracování v průmyslu je proto jejich porozita.¹⁹ Porozita je důležitým parametrem například pro rozpad a disoluci tablet, neboť určitý stupeň pórovitosti je nezbytný pro usnadnění penetrace vody do tablet.¹⁰

Porozita vyjadřuje množství pórů materiálu neboli množství volných prostor vyjádřené v procentech.²⁰ Porozita může být významně ovlivněna interpartikulárními silami, které jsou zase ovlivněny velikostí a tvarem primárních částic. Zatímco hrubé, suché částice se shlukují působením gravitační síly, pro jemné, suché částice jsou dominantní již zmíněné přitažlivé nevazebné van der Waalovy síly. Ty mohou omezit pohyb a shlukování částic a bránit tak tvorbě aglomerátů, což pak ve výsledku zvyšuje porozitu materiálu.¹⁹ Příliš nízká porozita je vedle špatné sypnosti a vysoké kompresibility, kterou lze definovat jako vztah mezi pevnou frakcí/porozitou a tlakovým napětím²¹, spojována zejména s kohezivními materiály. Takové materiály jsou považovány za nevhodné pro proces dalšího zpracování.¹⁹

Porozitu lze odvodit z hustoty prášku. Typickou metodou pro její stanovení je rtuťová porozimetrie, kde rtuť může pod tlakem vyplňovat inter- a intrapartikulární prostory, ale nedokáže pronikat do vnitřních pórů částic.¹⁰ Lze ji také charakterizovat heliovou pyknometrií.

I když mají jemné částice v průmyslu velký význam, jejich nevhodné tokové a konsolidační vlastnosti způsobené právě van der Waalsovými silami mohou omezovat jejich využití v praxi. Proto se za účelem zlepšení tokových vlastností prášků jemných částic úspěšně využívají techniky povrchové modifikace, např. suché potahování (*dry coating*). Tato metoda úpravy spočívá v adherenci nanočástic na povrch větších, mikronizovaných částic pomocí vysoce intenzivního mísení. Výsledky naznačují, že nanočástice na povrchu hrubších částic mohou významně snížit van der Waalsovy síly, čímž dojde i ke snížení porozity jemných částic. Vedle toho, že suché potahování je výhodná úprava materiálu z pohledu modifikace vlastností prášků, jako je i porozita, může být využita také k definování povrchových vlastností a následně k přesnějšímu odhadu stupně tokových vlastností práškových látek.¹⁹

Porozita by tedy neměla být ani příliš vysoká kvůli nízké kompaktnosti prášku a tím i nízké mechanické odolnosti vzniklých tablet, ani příliš nízká s ohledem na potřebu penetrace vody do tablety při jejím rozpadu.²²

6.3.5 Fraktální dimenze

Koncept fraktální geometrie byl poprvé představen B. Mandelbrotem.¹³ Tento koncept se stal široce využívaným zejména ve studiích zaměřených na částice a jejich povrch.²³ Fraktál je definován jako hypotetický geometrický útvar projevující se tzv. soběpodobností (*self-similarity*), což je geometrická vlastnost popisující objekty, které se podobají samy sobě při různém optickém rozlišení či v různém měřítku. Jinak řečeno, v mikroskopu pozorujeme stále stejný, opakující se tvar.²⁴ Fraktální dimenze je tedy statistický nástroj pro měření toho, jak fraktální objekty vyplňují prostor.

Protože fraktální dimenze vyjadřuje stupeň nepravidelnosti či drsnosti povrchu částic látky, je možné ji využít také k popisu tvaru částic. Pro obvod se pohybuje hodnota

fraktální dimenze mezi 1-2, zatímco u povrchu je v rozmezí 2-3. Čím více je pak povrch částice nepravidelný, tím vyšší je fraktální dimenze.^{13,23} Při zhodnocování povrchových vlastností částic pevných látek umožňuje fraktální analýza rozlišení mezi vlivem velikosti částic a vlivem jejich povrchové struktury.²³

Fraktální dimenze užívaná k popisu geometrie částice se odvozuje ze směrnice přímky Richardsonova grafu vyjadřujícího logaritmickou závislost velikosti obvodu částice na délce kroku, tedy na měřítku. Stanovuje se především s využitím elektronového skenovacího či optického mikroskopu. Dalšími metodami umožňujícími vyjádření fraktální dimenze částic je metoda adsorpce plynu či metoda rozptylu světla.^{23,25}

Mnoho vědeckých odvětví i oborů v oblasti inženýrství v současnosti využívá fraktální analýzu k charakterizaci částic přírodních i syntetických materiálů, k popisu složitých fyzikálních a chemických postupů či určení charakteristických rysů různých přístrojů.^{26,27} Významným odvětvím, kde je fraktální analýza výhodná, je právě oblast studia tokového chování prášků; byla využita např. k předpovědi aerodynamického chování prášků pro inhalační podání.^{13,23}

6.3.6 Obsah vlhkosti

Budeme-li uvažovat faktory, jež mají podstatný dopad nejen na skladování práškových produktů, bude obsah vlhkosti tím klíčovým. Naprostá většina prášků je totiž přirozeně hygroskopická, a tak v závislosti na konkrétních podmínkách, jimž jsou vystaveny, vlhkost buď získávají, nebo ztrácejí.⁷ Hygroskopicita je tedy míra schopnosti prášků přijmout vodní páru z atmosféry. U nehygroskopických prášků se obsah vlhkosti při expozici vzduchu menší než 90% relativní vlhkosti téměř nemění, zatímco obsah vlhkosti velmi hygroskopických látek se zvyšuje i ve vzduchu s nízkou relativní vlhkostí okolo 40-50 %.¹¹

Sorpce vlhkosti je obvykle spojena se zvýšenou kohezivitou prášků, a to především z důvodu formace silnějších interpartikulárních vodíkových můstků. Obsah vlhkosti ovlivňuje kohezivní sílu. Jakmile se obsah vlhkosti prášků zvýší, mají i adheze a koheze mezi jejich částicemi tendenci se zvyšovat. Z tohoto důvodu i nepatrná změna obsažené vlhkosti může zásadně ovlivnit třecí vlastnosti těchto látek.

Dalším významným zjištěním je vztah obsahu vlhkosti k sypné hustotě. Na základě experimentálních stanovení bylo zjištěno, že se zvyšujícím se obsahem vlhkosti práškových látek se jejich sypná hustota obecně snižuje, protože takový prášek je kohezivnější, strukturně pevnější, a tudíž vykazuje horší tokové chování.⁷ Kompresibilita se proto naopak zvyšuje. Jakékoliv změny sypnosti a hustoty excipientů mohou mít významný, mnohdy negativní dopad na výrobu tablet, a nejen proto musí být obsah vlhkosti práškových látek pečlivě monitorován a kontrolován.¹¹

6.4 Sypná hustota

Vedle mnoha dalších metod využívaných k charakterizaci tokového chování prášků je bezpochyby žádoucí uvést stanovení sypné hustoty jako jedné z nejběžnějších a široce užívaných tokových charakteristik.²⁸

Obecně existují dva základní typy hustoty práškových materiálů, které pak představují důležité vodítka pro charakterizaci tokových vlastností, a sice sypná a setřesná hustota. Hodnota sypné hustoty pro práškové látky určené pro využití ve farmacii se obvykle pohybuje v rozmezí 0,1-0,7g/ml.¹⁰

Vnitřní charakteristiky prášku, jako je právě hustota či koheze, mají přímý dopad na chování prášku, jeho sypnost a mísící procesy běžně užívané při výrobě pevných lékových forem z partikulárních materiálů. Nicméně faktem zůstává, že sypnou hustotu není snadné jednoznačně kvantifikovat. Tokové chování granulárního systému je totiž svojí podstatou složitější než tok tekutého média.²⁹

Sypnou hustotu lze definovat jako poměr hmotnosti nesetřeseného prášku k jeho objemu vyjádřenou v jednotkách g/ml, přičemž uvažuje i volný objem mezi částicemi. Proto je tato hustota závislá nejen na hustotě samotných částic tvořících materiál, ale i na prostorovém uspořádání těchto částic v loži práškové látky.³⁰ Vlastní hustotu částic lze považovat za konstantu, nicméně množství vzduchu mezi částicemi je proměnlivé v závislosti na zacházení se vzorkem před samotným měřením.²⁸ Sypná hustota tedy značí náhodné, volné uskupování částic prášku. Prášek se silnou strukturní pevností bude odolávat kolapsům, zatímco je uspořádán v nádobě, a bude mít proto nízkou sypnou hustotu. Oproti tomu strukturně slabý

prášek se sesune velmi snadno, a proto má takový prášek vysokou hodnotu sypné hustoty. S klesajícím třením mezi částicemi se sypná hustota zvyšuje. Sypná hustota je tak rovněž definována jako hustota měřená v okamžiku, kdy jsou částice separovány jedna od druhé tenkým filmem vzduchu a proto, jako celek, nejsou navzájem v přímém kontaktu.³³

Dobrá reprodukovatelnost získaných hodnot sypné hustoty je tedy výrazně ovlivněna relativně snadnou změnou hustoty vlivem zacházení se vzorkem, ať už je to příprava, zpracování či jeho uchování. Jakákoliv změna vrstvy prášku tedy může změnit výslednou hodnotu sypné hustoty. To jednoduše znamená, že sypnou hustotu nelze pro daný materiál považovat za konstantní a je nezbytné specifikovat, jak a za jakých podmínek bylo stanovení sypné hustoty provedeno.³⁰

Sypná hustota je esenciální parametr pro proces vývoje i následné výroby pevných lékových forem.¹⁰ Sypná hustota je nejen indikátorem sypnosti prášků, ale i indikátorem míry, do které může materiál expandovat či konsolidovat působením různých vnějších podmínek jako je teplota či obsah vlhkosti vyskytujících se v průběhu výroby.³¹

Obecně lze uvést, že se průmyslově používá k určení množství prášku, kterým je možné vyplnit násypku jakožto součást tabletovacího přístroje či plničky tobolek. Užívá se rovněž pro odhadnutí množství prášku, kterým mohou být tobolky naplněny.¹⁰ Sypná hustota je tedy využívána jako nástroj pro charakterizaci tokového chování práškových materiálů, její stanovení je možné využít také k odhadu mikrostruktury kohezivního prášku, který může obsahovat strukturované aglomeráty či agregáty. Stanovení je navíc velmi atraktivní svojí rychlostí a snadností provedení.³²

6.4.1 Metody stanovení

Český lékopis rozlišuje tři metody stanovení sypné hustoty. Stanovuje se jednak měřením objemu vzorku o známé hmotnosti (metoda I) a jednak měřením hmotnosti prášku známého objemu (metoda II a metoda III). Ve všech případech se nechá prášek zprvu projít sítím obvyklé velikosti otvorů 1,0 mm.

Metoda I spočívá v měření hustoty prášku prošlého sítím o velikosti ok větší nebo rovné 1,0 mm ve vysušeném odměrném válci o objemu 250,0 ml. Její hodnota se odečte na nejbližší značce stupnice. Sypná hustota se pak vypočítá podle vzorce (3).

Metoda II je založena na měření hustoty ve volumetru, což je specifický přístroj, kde testovaný prášek protéká a odráží se systémem skleněných přepážek. Ve spodu přístroje přímo pod nálevkou je umístěna válcovitá či krychlová nádobka, kde se prášek shromažďuje. Sypná hustota se poté vypočítá podle rovnice (1).

Poslední metoda III využívá měřicí nádobku válcovitého tvaru o objemu 100,0 ml. I zde prášek volně teče nádobkou, dokud nepřeteče. Přebytek se pak opatrně odstraní, jak u této metody, tak u metody II. Pro výpočet hodnoty sypné hustoty se hmotnost prášku stanovená s přesností na 0,1 % v nádobce vydělí 100. Výsledek je vyjádřen v g/ml.

Ve všech třech případech se měření opakuje třikrát, přičemž konečným výsledkem je průměr z těchto tří měření.³⁰

6.4.2 Faktory ovlivňující sypnou hustotu

Sypná hustota závisí na stavu stlačení či zhutnění pevné práškované látky, to znamená na rozsahu konsolidačního namáhání působícího na danou látku. S rostoucím konsolidačním namáháním klesá porozita materiálu, jeho sypná hustota se zvyšuje, jelikož se stlačováním prášku se objem nevyplněných míst mezi částicemi snižuje. Zejména sypná hustota prášků tvořených jemnými částicemi může silně záviset na zmiňovaném konsolidačním namáhání, kdy je prášek stlačován a zpevňován.⁵

Obecně lze říci, že to, jestli se sypná hustota bude zvyšovat, snižovat nebo zůstane víceméně konstantní, závisí na stupni stlačení prášku před plastickou deformací, značící v podstatě počáteční tok prášku, a rovněž na stupni zátěže vyvinuté na daný práškový materiál právě v průběhu plastické deformace.⁵

Vliv vlhkosti na sypnou hustotu již byl uveden v předchozích kapitolách. S ohledem na vlhkost u práškových látek je třeba uvažovat, že stlačení či dilatace materiálu mění rovněž jeho sypnou hustotu.⁵

Interakce mezi částicemi jsou úzce spojené s vlastním stanovením sypné hustoty a mají přímý vliv a evidentní praktický význam pro proces uskupování částic v prášku.³²

Sypná hustota logicky souvisí s velikostí částic. Nízká sypná hustota je registrována u prášků tvořených částicemi malých rozměrů. Zvětšování částic postupně zeslabuje vliv van der Waalsových sil působících mezi nimi, a tak navodí zvýšení sypné hustoty. V případě, kdy se van der Waalsovy síly zmenší nebo se stanou nevýznamnými, následné zvětšení částic nad 25 μm už nemá výrazný vliv na hodnoty sypné hustoty.³³

Zvětšení průměrné velikosti částic má značný vliv na jejich uspořádání, částice se snaží zformovat co možná nejhustší uspořádání ve vrstvě. Je třeba taktéž připomenout, že velká průměrná velikost částic koresponduje s nízkým procentuálním zastoupením jemných komponent. Pokud je práškový materiál uveden do pohybu tzv. sklepáváním, malé i velké částice jsou schopné se přeskupit s cílem zformovat právě zmiňované nejhustší uspořádání. Větší částice poskytnou prázdný prostor, aby většina menších částic tyto prostory vyplnila.³³

6.4.3 Setřesná hustota

Setřesná hustota neboli náhodné zhuštěné uskupování částic, je získána sklepáváním nádoby, ve které je uložen provzdušněný vzorek prášku. Struktura kohezivního prášku bude významně kolabovat právě při samotném sklepání, zatímco strukturně slabé či volně tekoucí prášky se mohou i nepatrně slučovat. Částice prášku jsou nuceny k odtržení, čímž na okamžik, kdy je vzorek právě sklepáván, ztrácejí kontakt mezi sebou. Když je tření mezi částicemi sníženo, dochází k jejich přeskupení. Sklepávání vzorku proto vede k hustšímu uskupení částic (*packing*).³³

Poměr sypné a setřesné hustoty pak vyjadřuje Hausnerův poměr.

6.5 Sypný úhel (*Angle of Repose; AOR*)

K určení sypnosti prášků je s oblibou využíván sypný úhel (*angle of repose, AOR*).³⁴ Měření sypného úhlu představuje jednoduché tradiční pojetí odhadování toku prášku z násypky, přičemž podstatou vlastního testování tokového chování je rovnoměrné

sypání materiálu z násypky za tvorby kupky přibližně kuželovitého tvaru.³⁵ Metodika měření AOR se postupně vyvíjela několik let do dnešní konečné podoby, která umožňuje užití docela malého množství vzorku prášku, jenž může být i nepatrně kohezivní.¹

Měření AOR může být spolehlivě využito pouze v případě, jsou-li testovány volně tekoucí až mírně kohezivní práškové materiály, které by měly být navíc téměř homogenní. Směsi tvořené různými látkami či směsi látek s širokou distribucí velikosti částic totiž poskytují úhly, které je velmi obtížně definovat a které mají navíc velmi nízkou reprodukovatelnost a opakovatelnost.²⁸ Podobně jako sypná hustota ani sypný úhel není konstantní pro daný materiál a silně závisí na metodě zvolené k formování kužele.²⁸

Sypný úhel je charakterizován jako konstantní prostorový úhel kužele ve vztahu k ploché, vodorovné základně, který by měl vzniknout při sypání práškového materiálu³, tj. sklon více či méně kuželovité kupky vytvořené volně sypnou, nekompaktní pevnou práškovou látkou. Tento kužel je obvykle formován práškem, který protéká násypkou o určitém průměru, umístěnou nad plochou základnou.⁵ V principu tak sypný úhel úzce souvisí se vzájemným třením částic, z nichž je tvořen, nebo s odporem, který vzniká mezi sousedícími částicemi při pohybu³ a je tedy na vlastnostech těchto částic závislý. Proto sypný úhel představuje jeden z nejdůležitějších makroskopických parametrů pro charakterizaci tokového chování prášků či granulátů. Je také spojený s mnohými dalšími významnými fenomény, jako je především lavinové chování, vrstvení či segregace.³⁶

Je všeobecně uznávaným faktem, že rozlišujeme dva základní typy AOR, a sice dynamický a statický sypný úhel. Statický úhel se tvoří těsně po volném nasypání materiálu, dynamický úhel může být pozorován při nepřetržitém pohybu zrn materiálu.³⁷

Pro charakterizaci vztahu mezi sypností prášku a jakoukoliv jednoduchou fyzikální metodou stanovení AOR zavedli Carr a Raymus referenční hodnoty umožňující porovnání s hodnotami získanými experimentálně.¹ Rozmezí sypných úhlů a tomu odpovídající tokové vlastnosti uvádí následující tabulka.

Tabulka 1 Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel uvedený ve stupních.³

Tok	Sypný úhel (°)
Výborný	25-30
Dobrý	31-35
Přiměřený (není nutná pomoc)	36-40
Průměrný (může se zadržovat)	41-45
Špatný (nutné třepání, vibrace)	46-55
Velmi špatný	56-65
Velmi, velmi špatný	>66

6.5.1 Metody měření AOR

Přestože se měření sypného úhlu setkalo s průmyslovou i akademickou potřebou jednoduchého a rychlého testování AOR, které by pomohlo odhalit případné změny tokových vlastností prášků v průběhu jejich zpracování nebo při manipulaci s testovacím zařízením, je třeba upozornit na důležitou skutečnost, že neexistuje žádná všeobecně platná dohoda o velikosti a designu zařízení, které by mělo být pro měření užito. Není určeno ani optimální množství vzorku, které by mělo zařízením protékat. Proto zde dochází k pomyslnému střetu představ a požadavků na jednoduchost a rychlost měření s jejich realizací v praxi.¹

Měření sypného úhlu je vysoce citlivé k testovací metodě zvolené k vlastní tvorbě kužele. Precizní měření tvaru kužele může poskytnout užitečné informace o interakcích mezi částicemi.⁴

Obecně existuje několik různých metod stanovení AOR a každá z nich poskytuje poněkud odlišné výsledky. Proto jsou publikované hodnoty AOR málokdy vzájemně porovnatelné. Nejvíce se však používají 4 základní metody stanovení sypného úhlu. První metoda je založena na průtoku prášku násypkou, která je upevněna ve fixní výšce nad plochou základnou, zatímco u metody druhé je násypka pohyblivá, naplní se testovaným práškem, a pak se postupně zdvihá, aby umožnila vytékání vzorku

otvorem.¹ Kužel je přitom tvořen tak, aby vzdálenost mezi vrcholem kužele a koncem násypky byla udržována konstantní. Aby bylo zabráněno potenciálně nežádoucímu vlivu povrchu spodní desky sloužící jako základna pro vrstvení prášku a pro tvorbu výsledného kužele, používá se základna s vnější hranou pro zachycení tekoucího prášku.⁵

Obě tyto metody ale vyžadují, aby testovaný prášek byl schopen protékat malým otvorem násypky. Výhodou těchto metod je, že se prášky při testování tolik neprovzdušňují, jako tomu často bývá například při samotném výrobním procesu, či u zbylých dvou metod, u nichž je určité množství okolního vzduchu práškem pohlceno.

Metoda využívající sklápěcí desku a metoda rotujícího válce vyžadují zařízení, které musí být upevněno k podstavci procházejícímu ložisky s nízkým třením, aby se mohl pozvolna naklánět, dokud nedojde k sesuvu prášku a dokud není změřena vlastní hodnota AOR. Metoda s pomalu rotujícím válcem a s horizontální osou je využívána především pro měření dynamického AOR. V závislosti na rychlosti otáčení a na vlastnostech měřené práškové látky vzniká více či méně se měnící sklon povrchu prášku.⁵ Je však na místě zmínit, že u žádné z těchto metod není jednoduché stanovit sypný úhel přesně a správně.¹

Tok prášků je obvykle testován sypáním jeho vzorku násypkou s otvorem určité velikosti působením gravitační síly.³⁸ Je řízen chováním částic nacházejících se v blízkosti otvoru, kterým prášek protéká. Na rozdíl od tekutin, kdy je obsah nálevky vylit prostým působením gravitace, je tok částic práškových látek nezávislý na výšce náplně v násypce. Tlak na spodku násypky se nasytí, a proto zůstává tok více méně konstantní.^{39,40} Při průtoku prášku otvorem testovacího zařízení se může objevit hned několik zásadních problémů. Pokud se materiál vyznačuje vyšší kohezivitou, může při sypání vzniknout například kráter (*rathole*) či jiná deformace.

Tvar kužele vzniklého volným sypáním materiálu otvorem silně závisí na vlastnostech částic daného prášku. Konkrétně kohezivní práškový materiál je spojen se silnými odchylkami od konického tvaru kužele a vysokými hodnotami AOR.⁴¹ Zatímco nekohezivní prášek vytvoří přirozeně konický kužel, kohezivní materiály při

toku často tvoří kužele s výrazně špičatým vrcholem.⁵ Možným vysvětlením je, že takový materiál zůstává pod vlivem smykového napětí.³⁸ Zejména u kohezivních materiálů lze totiž pozorovat, že prášek neprotéká směrem dolů kontinuálně, ale ve formě tzv. lavin, to znamená, že daný prášek v podstatě neklouže souvisle po celém povrchu. Tento jev pak činí stanovení sypného úhlu výrazně obtížnější a nepřesnější.⁵

Pro účely měření sypného úhlu bylo vyvinuto testovací zařízení (Obrázek 3), ve kterém je prášek uveden do toku tak, aby vytvořil polo-kužel u stěny, z jehož výšky a poloměru lze určit AOR. Zařízení je vhodné i pro kohezivní materiály, pokud je ovšem užít relativně malý vzorek prášku.¹



Obrázek 3 AOR tester¹

6.5.2 Faktory ovlivňující AOR

Jak již bylo několikrát zmíněno, sypný úhel silně závisí na vlastnostech studovaného prášku, a to především na vlastnostech samotných částic, zejména velikosti a tvaru částic, smykovém napětí a hustotě částic.³⁶

Obecně se uvádí, že se sypný úhel s rostoucí velikostí částic snižuje a jeho hodnota se zvyšuje s rostoucími odchylkami od kulovitěho tvaru. Nárůst koeficientu smykového napětí je rovněž spojen se zvýšením hodnoty AOR.³⁶

Smykové napětí z velké části určuje stabilitu vzájemných kontaktů mezi částicemi při formování kužele prášku. Smykové napětí ovlivňuje postupné přemísťování částic v prostoru. Vysoká hodnota koeficientu smykového napětí je spojena s velkým rozsahem elastické deformace v tangenciálním směru (směru tečny) a posiluje tak stabilitu vazeb mezi částicemi navzájem stejně jako mezi částicemi a plochou základnou. Fakticky žádný stabilní kužel prášku nemůže vzniknout bez působení smykového napětí mezi částicemi a základnou. Experimenty potvrzují, že sypný úhel je zřetelně vyšší u prášku na nepravidelném povrchu s vyšším třením než na základně s jemným povrchem.³⁶

6.5.3 Laviny a lavinové chování

Lavinové chování je spjato jednak se sypností, jednak s kohezivitou testovaných práškových materiálů.¹⁰ Pokud je totiž kužel formován tokem prášku určitým otvorem, mohou se na povrchu vznikajícího kužele objevit laviny. Tím ve středu vznikajícího kužele vznikají zprvu stacionární, nehybné vrstvy, které se však s rostoucí hustotou a šířkou kužele postupně stávají nestabilními a začínají kolabovat, a tak nesouvisle kloužou dolů po povrchu stacionárního částicového lože podobně jako sněhové laviny. Výsledkem je, že malé částice začnou migrovat do spodních vrstev laviny z důvodu tzv. perkolace.⁵

Pokud je částicové lože deformováno, částice se pohybují vzájemně vůči sobě. Tím vznikají malé dutinky mezi jednotlivými částicemi, mezi které mohou penetrovat menší částice. Jelikož gravitační síly představují dominantní externí síly většiny procesů, tedy i tohoto, migrují malé částice přednostně právě směrem dolů v rámci pohybujících se vrstev práškové látky. Tímto způsobem každá lavina formuje nakloněnou vrstvu s vysokou koncentrací jemných částic, jež je krytá vrstvou tvořenou primárně z hrubých částic. V pomyslném vertikálním řezu kuželem pak lze rozpoznat strukturu vánočního stromečku. Více jemných částic se bude vyskytovat blízko středu kužele než v periferních vrstvách.⁵

Lavinové chování prášků může naznačovat jejich tokový potenciál. Lavinový čas je čas mezi lavinami v průběhu sypání a představuje alternativní indikátor sypnosti. K měření tohoto času je možné využít komerční analyzátor prášků (*Mercury Scientific Revolution Powder Analyzer*). Pro kohezivní a špatně tekoucí prášky platí, že prášek před celkovým kolapsem v podobě laviny akumuluje. Tudiž pro lavinový čas a sypnost platí inverzní vztah. Studie zabývající se tokovým chováním naznačují, že lavinové chování prášků může spolehlivě detekovat i malé změny v jejich sypnosti.¹¹ Navíc je použitelné i pro kohezivní materiály, které lze jinak obtížně charakterizovat.⁸

6.6 Studované látky

Excipress™ GR 150 je laktosa připravovaná granulací. Používá se pro přímé lisování do pevných lékových forem, jako jsou například tablety, efervescentní tablety či sladidla. Je tvořena aglomeráty jemných primárních částic. Výhodami této látky, uváděnými výrobcem, jsou velmi dobrá sypnost hrubých částic laktosy, jejich vysoká stlačitelnost a dobré mísící vlastnosti.⁴² Částice Excipressu jsou hranaté a nepravidelné.

Avicel PH200LM, neboli mikrokrytalická celulóza, je s ohledem na výrazný vliv vhodně zvoleného pojiva na proces tabletování považována za pojivo volby pro zpracování látek do tablet ve farmaceutickém průmyslu. Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu, vyráběnou kyselou hydrolyzou ze speciální dřevěné buničiny přísně kontrolované do požadovaného stupně polymerace dle požadavků světového lékopisu. Výsledkem je vysoce funkční, spolehlivé, flexibilní a volně sypné pojivo vyznačující se výbornou stlačitelností, dobrými pojivovými vlastnostmi a rozpadavostí.⁴³

InhaLac 120 je monohydrát laktosy používaný jako nosič účinné látky u inhalátorů suchých prášků neboli *dry powder inhalers* (DPIs). Jeho význam spočívá v transportu tzv. aktivní farmaceutické substance (API) do plic. Tato α -laktosa splňuje přísná kritéria pro dosažení požadované kvality, bezpečnosti a účinnosti DPI. Proto se jedná o excipient volby pro aplikaci léčiva do plic. Vyrábí se krystalizací

s následným síťováním v souladu s požadavky Evropského lékopisu. Vyznačuje se rovněž pečlivě kontrolovanými sypnými vlastnostmi, vysokou mikrobiální kvalitou zahrnující endotoxiny, či širokým spektrem různých velikostních frakcí. Částice InhaLacu zčásti připomínají tomahawk, mohou se vyskytovat jak samostatně, tak v aglomerátech.⁴⁴

DI-CAFOS A150 je agregát jemných primárních částic fosforečnanu vápenatého bezvodého. Díky jeho fyzickým a chemickým vlastnostem představuje ideální volbu pro přímé lisování a zpracování do orálních pevných lékových forem. Především se využívá jako plnivo pro zvětšení objemu dané formulace. DI-CAFOS je anorganická látka minerálního původu, a proto se vyznačuje výjimečnou chemickou stabilitou. Je rovněž kompatibilní s většinou známých substancí. Díky vhodné velikosti a tvaru částic se vyznačuje výbornou sypností, další výhodou je jeho nízká citlivost ke kluzným látkám. Částice této látky jsou téměř sférické, jejich povrch je hrboletý, což usnadňuje vazbu DI-CAFOSu s dalšími složkami ve směsi.⁴⁵

Merisorb ®200, neboli sorbitol, je bílý krystalický prášek získávaný krystalizací vysoce purifikovaného sorbitolového sirupu. Díky jeho sladké chuti se využívá primárně jako nízkokalorické sypké sladidlo. Vyznačuje se vysokou stabilitou, vynikající rozpustností a prodlužuje životnost produktu. Používá se zejména v potravinářství při výrobě cukrářských a pekařských výrobků.⁴⁶ Ve farmacii se používá především při přímém lisování, výrobě potahovaných tablet či pro svou sladkou chuť při výrobě žvýkacích tablet.

Palatinose PST-N, čili isomaltulosa, je sacharid přírodního původu vyznačující se nízkým glykemickým indexem. Získává se enzymatickým přesmykem glykosidické vazby mezi glukosou a fruktózou z vazby α -1,2 v sacharose a α -1,6 glykosidickou vazbou ve struktuře této látky. Je rovněž charakterizován nízkou hygroskopicitou, neabsorbuje prakticky žádnou vlhkost, a proto zůstává stabilní i při náročnějších provozních podmínkách. Díky nízké hygroskopicitě má dle výrobce rovněž příznivé tokové vlastnosti. Používá se především v potravinářství pro výrobu snídanových cereálií, cukrovinek, sladových nápojů či sportovních a energetických nápojů. Dobře funguje také jako speciální či klinická výživa.⁴⁷

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Avicel A PH200LM – *Microcrystalline cellulose* – MCC200 (FMC Biopolymer, USA)

DI-CAFOS A150 – *Dicalcium phosphate anhydrous* MV 4000 (Budenheim, Německo)

Excipress GR 150 – *Lactose* (ArmorPharma:Technological Lactose Excipients, Francie)

InhaLac 120 – *Lactose monohydrate* (Meggle: Excipients & Technology, Německo)

Merisorb® 200 – *Sorbitol* (Tereos Syral, SAS Nesle, Francie)

Palatinose™ PST-N – *Isomaltulose* (Beneo GmbH, Německo)

7.2 Použité přístroje

Laboratorní váhy M-PROVE (přesnost $d=0,01$ g) Sartorius (Sartorius, Německo)

Analytické váhy KERN ABJ (přesnost $d=0,0001$ g; max 120 g; min 0,01 g, KERN & Sohn GmbH, Německo)

Prototyp zařízení pro měření sypného úhlu (AOR), FaF UK HK

Přístroj na stanovení sypného úhlu ERWEKA Granulate Flow Tester: GTB (Erweka GmbH, Německo)

Vlhkoměr HYGROMETER TESTO 608-H1 (Testo SE & Co. KGaA, Německo)

Volumetr SCOTT VOLUMETER (Copley Scientific, Velká Británie)

Mikroskop OLYMPUS BX 51 s digitální kamerou (Olympus, Německo)

7.3 Použité metody

Experimentální měření bylo realizováno při standardních laboratorních podmínkách, teploty místnosti v rozmezí 23 ± 2 °C a vlhkosti v rozmezí 33 ± 3 %.

7.3.1 Optická mikroskopie

Pomocí optického mikroskopu s digitální kamerou jsem určila granulometrické charakteristiky částic studovaných látek.

Vzorek pevné látky, který jsem přesítovala pro rozvolnění shluků, jsem rovnoměrně rozprostřela na podložní sklíčko tak, aby obsahoval co nejméně aglomerátů a jednotlivé částice tak byly lépe rozlišitelné. Poté jsem podložní sklíčko se vzorkem opatrně umístila pod objektiv a nastavila zvětšení 10x. Následně jsem na počítači spustila příslušný program analySIS auto a zkontrolovala všechny přednastavené parametry, aby odpovídaly požadavkům. Použila jsem rozlišení kamery 1360x1024 pixel a rozlišení fotoaparátu 4140x3096 pixel. Pak jsem pořídila snímek části vzorku a spustila vlastní analýzu geometrických parametrů každé částice, které byly automaticky rozříděny pomocí Max Y do velikostních tříd (rozmezí). Max Y vyjadřuje maximální vertikální délku uvnitř částice. Tento postup jsem opakovala několikrát tak, abych celkově zanalyzovala zhruba 200 částic pro každou látku.

Mezi studované geometrické parametry jsem zařadila sféricitu (SPH), tvarový faktor (SF), popisující tvar částice, AR (aspect ratio), charakterizující nepravidelnost částic, Feretovy průměry F_{MAX} a F_{MIN} , popisující vzdálenost dvou rovnoběžných tečen na protilehlých okrajích částice, obvod částic (perimetr) a lineární fraktální dimenzi (FD). Při vyhodnocení fraktální dimenze jsem vyřadila výsledky s počtem kroků menším než 20. Na závěr jsem vypočítala průměrné hodnoty a směrodatnou odchylku u vybraných parametrů. Výsledky jsou shrnuty v Tabulkách 2-6.

7.3.2 Stanovení sypné hustoty

Sypnou hustotu jsem stanovovala dvěma odlišnými metodami: **volumetrem a odměrným válcem** podle doporučení Českého lékopisu 2017.³⁰

Stanovení pomocí volumetru

Práškový materiál jsem opatrně převedla do násypky opatřené sítkem s otvory 1,0 mm. Materiál se při měření postupně sype nádobou a odráží se přes systém čtyř skleněných přepážek. Nálevka na konci přístroje zabezpečí sypání materiálu do vytárané válcovité nádoby o objemu 25,00ml, umístěné přímo pod ní.

Materiál jsem nechala sypat, dokud se nepřesypal přes okraje nádoby. Přebytek jsem pak pomocí papírové karty vedené kolmo k povrchu nádoby opatrně odstranila, prášek přitom nesmí být stlačen nebo odstraněn z nádoby. Rovněž jsem štětcem odstranila nežádoucí ulpívající prášek ze stěn nádoby. Poté jsem prášek zvažila a vypočítala sypnou hustotu d_b (g/ml) pomocí vzorce:

$$d_b = \frac{M}{V_0}, \quad (1)$$

kde M je hmotnost prášku (g) a V_0 je objem nádoby (=25,00ml)

Měření jsem opakovala 10x, vyjádřila jsem průměr a směrodatnou odchylku (SD), jejichž výsledky jsou uvedeny v Tabulce 7.

Stanovení pomocí odměrného válce

Sypnou hustotu d_c (g/ml) všech látek jsem změřila také v odměrném válci. Do čistého, vysušeného a vytárovaného odměrného válce o objemu 100,0 ml jsem pomocí papírových kornoutků sypala materiál a vrstvila ho do objemu 50,0 ml. Papírový kornoutek jsem vložila těsně ke dnu válce a pak ho pomalu vysouvala za současného přivádění vzorku násypkou vloženou do horního konce kornoutku. Prášek se přitom nesmí sklepávat ani stlačovat a hladina vzorku musí být rovnoměrná. Pak jsem odměrný válec s látkou zvažila a vypočítala sypnou hustotu d_c (g/ml) podle vzorce (2). Měření jsem opět opakovala 10x pro každou látku. Nakonec jsem spočítala průměr a směrodatnou odchylku SD. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 8.

$$d_c = \frac{M}{V}, \quad (2)$$

Kde M je hmotnost prášku (g) a V je objem prášku ve válci (=50,0ml)

Stanovení sypné hustoty kužele

Sypnou hustotu d_p (g/ml) jsem zjistila také s využitím prototypu pro stanovení sypného úhlu. Po ukončení měření AOR jsem kužel prášku vždy opatrně shrnula do vytárované nádoby a zvažila. S využitím změřené výšky kužele jsem v prvním kroku vypočítala objem kužele (ml) podle vzorce (3) a následně ze získaných veličin vypočítala sypnou hustotu d_p (g/ml) podle vzorce (4).

$$V = \frac{1}{3} \pi r^2 v, \quad (3)$$

kde r je poloměr podstavy (cm) a v je výška kužele (cm)

Z hmotnosti a objemu prášku jsem vypočítala sypanou hustotu d_p (g/ml) prášku v kuželi. Výsledky pro jednotlivé látky jsou uvedeny v Tabulkách 9-14.

7.3.3 Stanovení sypaného úhlu

Stanovení pomocí přístroje ERWEKA

Při měření sypaného úhlu (AOR) jsem postupovala podle doporučení Českého lékopisu 2017.³ Sypaný úhel studovaných práškových látek jsem měřila na automatickém přístroji ERWEKA. Na přístroji jsem nejprve nastavila v jednotlivých dílčích krocích měření sypaného úhlu („angle of repose“), měřený otvor a počet opakování měření.

Navážený vzorek (cca 60 g) jsem opatrně převedla do 200 ml nerezové násypky. Po stisknutí tlačítka „START“ se otvor otevře a vzorek se začne sypat na teflonovou základnu bez záchytné hrany; přebytek je zachycen ve válcovité misce. Přístroj poté automaticky změří sypaný úhel AOR_E (°) pomocí zabudovaného pohyblivého laseru a vypočítá průměrný AOR_E pro použitý otvor. Pro hodnocení vlivu průměru otvoru na výsledky měření jsem postupně použila otvory s průměrem 6, 8, 10, 12 a 15 mm.

Měření vzorku jsem opakovala 10x.

Stanovení pomocí prototypu

Poté jsem sypaný úhel stanovila rovněž s využitím prototypu pro AOR. V prvním kroku jsem si připravila základnu se záchytnou hranou, která zajistí vznik vodorovné, souvislé vrstvy měřeného prášku, na niž jsem poté vrstvila studovaný materiál do kužele. Základna nesmí vibrovat a musí být ve vodorovné poloze. Pro hodnocení vlivu průměru otvoru na výsledky měření jsem postupně použila otvory s průměrem 6, 8, 10, 12 a 15 mm.

Před zahájením měření jsem nerezovou kónickou násypku o objemu 200 ml nastavila do polohy těsně nad základnu. Tato poloha odpovídá nulové výšce. Poté jsem materiál (cca 60 g) opatrně vpravila do násypky a plynule jsem pohybovala násypkou směrem vzhůru za tvorby kužele.

Po navrstvení kužele jsem změřila jeho výšku v milimetrech a vypočetala sypný úhel AOR (°) podle vzorce:

$$\tan AOR = \frac{\text{výška}}{0,5 \cdot \text{základna}} \quad (4)$$

Měření jsem opakovala 10x pro každý otvor. Vypočetala jsem průměrný AOR (°) a směrodatnou odchylku SD.

Výsledky měření pro každou látku na přístroji Erweka a s využitím prototypu jsou uvedeny v tabulkách 15-26.

7.3.4 Statistické vyhodnocení

Vliv metody stanovení sypného úhlu a vliv velikosti otvoru byl statisticky vyhodnocen pomocí dvoufaktorové analýzy (ANOVA; $\alpha = 0,05$). Výsledky pro každou látku a jednotlivé otvory a metody jsou uvedeny v tabulkách 30-35.

8 Výsledky

Tabulka 2 Granulometrické charakteristiky stanovené optickou mikroskopií pro *Excipress*

Frakce	n	F _{MAX}	F _{MIN}	P	SF	SPH	AR	FD
1-80 μm	109	67,97	44,49	209,06	0,63	0,48	1,53	1,080
80-125 μm	54	128,86	92,52	415,54	0,61	0,56	1,37	1,075
125-200 μm	56	154,25	112,01	501,36	0,60	0,56	1,36	1,075
200-300 μm	8	295,11	206,51	964,95	0,57	0,50	1,43	1,073
300-400 μm	3	389,68	289,66	1318,4	0,57	0,6	1,24	1,081

Tabulka 3 Granulometrické charakteristiky stanovené optickou mikroskopií pro *Avicel*

Frakce	n	F _{MAX}	F _{MIN}	P	SF	SPH	AR	FD
1-80 μm	39	80,12	42,19	246,78	0,49	0,33	2,01	1,095
80-125 μm	51	145,00	94,36	488,37	0,52	0,49	1,52	1,089
125-200 μm	45	190,54	130,33	615,00	0,59	0,52	1,48	1,082
200-300 μm	32	297,39	214,09	1032,42	0,57	0,55	1,37	1,079
300-400 μm	6	375,33	290,36	1335,42	0,5	0,68	1,23	1,078

Tabulka 4 Granulometrické charakteristiky stanovené optickou mikroskopií pro *InhaLac*

Frakce	n	F _{MAX}	F _{MIN}	P	SF	SPH	AR	FD
1-80 μm	19	82,27	50,72	235,78	0,63	0,41	1,56	1,074
80-125 μm	51	154,31	101,17	459,25	0,67	0,46	1,52	1,072
125-200 μm	123	176,24	128,46	548,45	0,68	0,57	1,36	1,072
200-300 μm	2	279,29	147,12	826,11	0,48	0,30	2,00	1,070

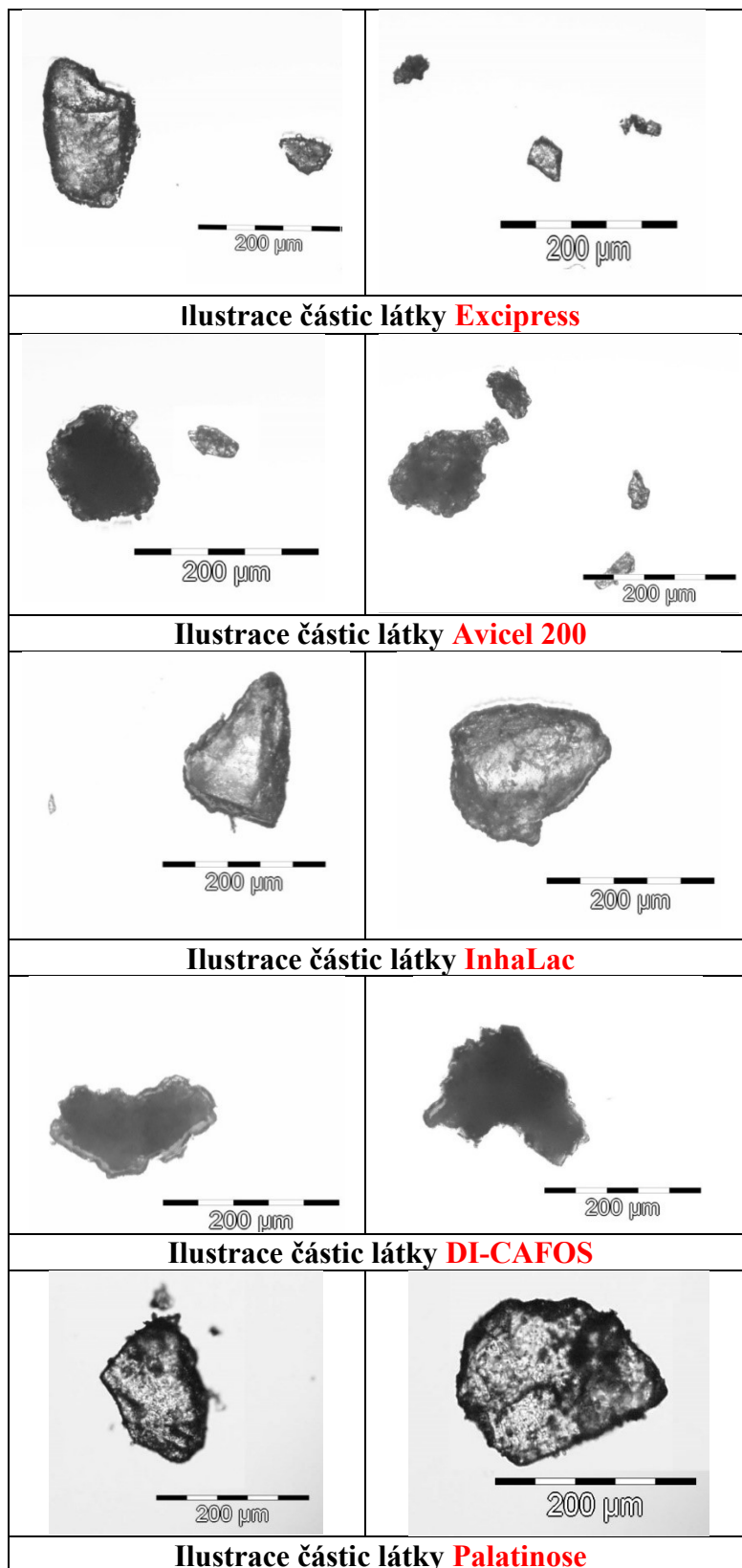
Tabulka 5 Granulometrické charakteristiky stanovené optickou mikroskopií pro *DI-CAFOS*

Frakce	n	F _{MAX}	F _{MIN}	P	SF	SPH	AR	FD
1-80 μm	76	52,63	33,47	162,04	0,59	0,41	1,58	1,084
80-125 μm	36	140,62	96,17	472,87	0,51	0,50	1,43	1,080
125-200 μm	85	198,76	139,95	681,89	0,50	0,55	1,39	1,079
200-300 μm	31	262,70	190,24	906,12	0,49	0,54	1,38	1,076
300-400 μm	1	372,75	309,16	1238,03	0,69	0,77	1,15	1,074

Tabulka 6 Granulometrické charakteristiky stanovené optickou mikroskopií pro *Palatinose*

Frakce	n	F_{MAX}	F_{MIN}	P	SF	SPH	AR	FD
1-80 μm	60	90,26	59,89	275,65	0,60	0,47	1,50	1,091
80-125 μm	59	117,21	88,26	374,85	0,64	0,60	1,31	1,084
125-200 μm	38	191,53	138,21	571,68	0,72	0,56	1,37	1,072
200-300 μm	16	264,80	187,03	804,34	0,70	0,53	1,40	1,067
300-400 μm	3	364,65	225,90	1027,08	0,77	0,35	1,62	1,061
400-500 μm	2	490,69	312,65	1426,02	0,69	0,48	1,53	1,062

Obrázek 4 Optická mikroskopie



Tabulka 7 Sypná hustota d_b (g/ml) stanovená pomocí *volumetru*

d_b	ECP	Avicel	Inhalac	DI-CAFOS	Palatinose
1.	0,6348	0,3188	0,7060	0,6936	0,8172
2.	0,6320	0,3196	0,7044	0,6888	0,8264
3.	0,6308	0,3176	0,7064	0,6900	0,8268
4.	0,6312	0,3184	0,7056	0,6880	0,8200
5.	0,6304	0,3192	0,7052	0,6896	0,8280
6.	0,6304	0,3200	0,7052	0,6844	0,8276
7.	0,6304	0,3184	0,7048	0,6884	0,8188
8.	0,6348	0,3188	0,7052	0,6860	0,8204
9.	0,6348	0,3180	0,7100	0,6876	0,8276
10.	0,6340	0,3184	0,7064	0,6888	0,8192
Průměr	0,6324	0,3187	0,7059	0,6885	0,8232
SD	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabulka 8 Sypná hustota d_c (g/ml) stanovená pomocí *odměrného válce*

d_c	ECP	Avicel	Inhalac	DI-CAFOS	Palatinose
1.	0,6812	0,3442	0,7600	0,7244	0,8254
2.	0,6764	0,3486	0,7674	0,7348	0,8342
3.	0,6666	0,3516	0,7732	0,7334	0,8316
4.	0,6804	0,3446	0,7500	0,7398	0,8156
5.	0,6804	0,3500	0,7550	0,7292	0,8196
6.	0,6790	0,3480	0,7600	0,7432	0,8252
7.	0,6678	0,3456	0,7610	0,7394	0,8202
8.	0,6686	0,3486	0,7464	0,7288	0,8270
9.	0,6848	0,3528	0,7532	0,7226	0,8318
10.	0,6690	0,3526	0,7528	0,7290	0,8270
Průměr	0,6754	0,3487	0,7579	0,7325	0,8258
SD	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01

Tabulka 9 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro *Excipress*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,6464	0,6913	0,6509	0,6594	0,6403
2.	0,6800	0,6868	0,6871	0,6338	0,6546
3.	0,6647	0,6755	0,6265	0,6631	0,6411
4.	0,6172	0,6772	0,6235	0,6261	0,6198
5.	0,6142	0,6542	0,6738	0,6325	0,6659
6.	0,6135	0,6250	0,7303	0,6506	0,6368
7.	0,6309	0,6603	0,7119	0,6733	0,6374
8.	0,6065	0,6416	0,6870	0,6201	0,6575
9.	0,6153	0,6622	0,6562	0,6168	0,6316
10.	0,6188	0,6384	0,6530	0,6144	0,6483
Průměr	0,6308	0,6613	0,6700	0,6390	0,6433
SD	0,03	0,02	0,04	0,02	0,01

Tabulka 10 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro *Avicel*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,3619	0,3710	0,3531	0,3536	0,3588
2.	0,3566	0,3645	0,3570	0,3728	0,3638
3.	0,3539	0,3769	0,3450	0,3732	0,3740
4.	0,3528	0,3770	0,3555	0,3757	0,3616
5.	0,3558	0,3733	0,3528	0,3750	0,3642
6.	0,3621	0,3712	0,3465	0,3715	0,3665
7.	0,3657	0,3727	0,3533	0,3702	0,3550
8.	0,3549	0,3709	0,3447	0,3641	0,3614
9.	0,3568	0,3724	0,3563	0,3636	0,3646
10.	0,3513	0,3742	0,3492	0,3741	0,3628
Průměr	0,3572	0,3724	0,3513	0,3694	0,3633
SD	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01

Tabulka 11 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro *InhaLac*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,7725	0,7255	0,7706	0,7738	0,7523
2.	0,7503	0,7385	0,7993	0,7739	0,7563
3.	0,7476	0,7669	0,7740	0,7932	0,7530
4.	0,7573	0,7391	0,7771	0,8173	0,7345
5.	0,7553	0,7623	0,7787	0,7830	0,7534
6.	0,7837	0,7783	0,8049	0,7702	0,7480
7.	0,7661	0,7489	0,7788	0,7719	0,7574
8.	0,7420	0,7690	0,7904	0,7871	0,7416
9.	0,7424	0,7723	0,7588	0,7874	0,7594
10.	0,7386	0,7749	0,7581	0,8084	0,7671
Průměr	0,7556	0,7576	0,7791	0,7866	0,7523
SD	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01

Tabulka 12 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro *DI-CAFOS*

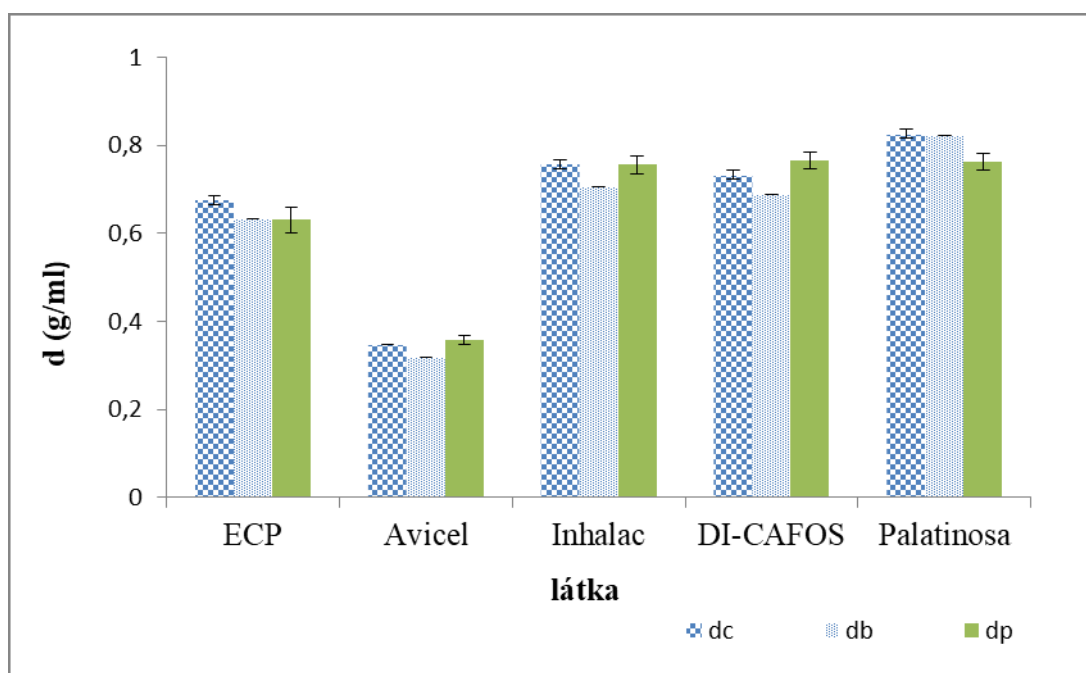
OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,7782	0,7789	0,7739	0,7784	0,7526
2.	0,7495	0,7845	0,7673	0,7843	0,7520
3.	0,7564	0,7726	0,7883	0,7851	0,7834
4.	0,7787	0,7745	0,7912	0,7765	0,7597
5.	0,7448	0,7792	0,7901	0,7898	0,7750
6.	0,7824	0,7916	0,7910	0,7814	0,7760
7.	0,7614	0,7736	0,7941	0,7646	0,7671
8.	0,7537	0,7736	0,7953	0,7875	0,7421
9.	0,7618	0,7690	0,7748	0,7641	0,7617
10.	0,7882	0,7913	0,7847	0,7768	0,7760
Průměr	0,7655	0,7789	0,7851	0,7789	0,7646
SD	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01

Tabulka 13 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro *Merisorb*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,6302	0,6641	0,6738	0,6849	0,6780
2.	0,6321	0,6979	0,6746	0,7427	0,6857
3.	0,6411	0,6503	0,6935	0,6953	0,6774
4.	0,6386	0,6865	0,6605	0,7414	0,6804
5.	0,6337	0,6537	0,7130	0,6809	0,6782
6.	0,6454	0,6693	0,7069	0,7283	0,6844
7.	0,6454	0,6586	0,7092	0,6762	0,6815
8.	0,6385	0,7052	0,6818	0,6982	0,7107
9.	0,6446	0,6633	0,7235	0,6653	0,6902
10.	0,6603	0,6676	0,7257	0,6769	0,7249
Průměr	0,6410	0,6717	0,6963	0,6990	0,6891
SD	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02

Tabulka 14 Sypná hustota d_p (g/ml) stanovená pomocí *prototypu* pro měření sypného úhlu pro látku *Palatinose*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	0,7326	0,8182	0,8556	0,8502	0,9085
2.	0,8054	0,7932	0,7926	0,8502	0,8741
3.	0,7339	0,7752	0,8393	0,8671	0,8821
4.	0,7674	0,7815	0,8073	0,8622	0,8766
5.	0,7449	0,7671	0,8616	0,8682	0,8754
6.	0,7854	0,7867	0,8041	0,8492	0,9005
7.	0,7703	0,7954	0,8590	0,8373	0,8491
8.	0,7839	0,7745	0,8026	0,8746	0,8735
9.	0,7606	0,7843	0,8052	0,8984	0,8637
10.	0,7426	0,7658	0,8197	0,8785	0,8529
Průměr	0,7627	0,7842	0,8247	0,8636	0,8756
SD	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02



Obrázek 5 Porovnání vlivu použité metody na sypnou hustotu testovaných pomocných látek. U prototypu byl pro účel porovnání metod zvolen otvor $D=6$ mm

Tabulka 15 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *Excipress*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	40,9	40,6	40,2	40,3	37,7
2.	39,2	40,5	41,3	38,7	37,3
3.	40,9	41,7	40,9	41,4	39,0
4.	41,2	41,4	40,9	40,8	37,9
5.	40,8	39,6	38,2	38,3	38,6
6.	41,5	40,6	41,6	38,5	38,1
7.	41,8	40,6	40,3	38,5	36,7
8.	40,4	41,4	38,4	38,7	37,5
9.	42,2	41,7	38,2	40,4	37,3
10.	40,8	39,8	40,0	39,5	37,4
Průměr	41,0	40,8	40,0	39,5	37,8
SD	0,82	0,75	1,29	1,13	0,68

Tabulka 16 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *Excipress*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	34,1	33,0	33,6	32,6	33,9
2.	34,4	32,8	32,3	33,4	33,0
3.	33,9	32,6	34,9	31,1	33,7
4.	34,8	31,8	34,6	31,9	34,2
5.	34,1	32,4	31,7	31,8	32,5
6.	34,1	33,5	31,8	31,9	34,5
7.	33,9	32,2	32,3	31,2	34,3
8.	34,6	32,3	32,8	32,6	33,1
9.	34,1	31,9	34,2	32,3	33,4
10.	34,2	32,6	34,2	32,5	32,9
Průměr	34,2	32,5	33,2	32,1	33,6
SD	0,29	0,51	1,20	0,70	0,67

Tabulka 17 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *Avicel*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	40,4	40,8	41,7	41,3	39,1
2.	40,9	40,5	41,6	39,5	39,2
3.	40,9	41,7	39,5	39,7	38,8
4.	40,9	39,5	41,1	40,0	38,9
5.	41,5	40,9	40,2	39,7	38,7
6.	41,6	40,2	40,8	39,1	39,6
7.	41,4	41,4	39,7	39,8	39,2
8.	39,5	40,7	41,2	39,6	39,4
9.	40,9	40,3	39,8	39,4	39,4
10.	39,5	39,8	40,6	39,0	39,1
Průměr	40,8	40,6	40,6	39,7	39,1
SD	0,75	0,68	0,79	0,64	0,28

Tabulka 18 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *Avicel*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	35,0	33,5	34,4	34,6	33,6
2.	34,5	33,7	33,4	32,4	32,9
3.	34,4	32,9	33,8	32,0	32,3
4.	34,5	33,2	33,5	32,1	32,7
5.	34,5	32,3	34,6	31,9	33,0
6.	34,7	33,7	34,3	31,7	33,1
7.	34,3	33,3	33,5	32,9	33,6
8.	34,6	33,2	34,4	33,2	33,1
9.	34,2	33,3	33,5	33,1	32,7
10.	34,6	32,5	33,8	32,0	32,9
Průměr	34,5	33,2	33,9	32,6	33,0
SD	0,22	0,47	0,46	0,88	0,40

Tabulka 19 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *InhaLac*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	41,7	42,0	42,3	41,0	42,3
2.	43,7	42,7	43,9	40,0	41,7
3.	42,4	41,8	43,9	41,8	42,2
4.	43,3	42,7	42,5	42,7	42,7
5.	41,0	42,1	43,7	42,5	41,0
6.	41,8	41,9	41,4	41,6	42,6
7.	42,6	42,7	41,9	42,5	40,6
8.	43,8	41,4	42,7	40,8	39,9
9.	40,5	42,0	42,5	41,8	40,4
10.	43,0	42,7	43,0	39,5	41,1
Průměr	42,4	42,2	42,8	41,4	41,5
SD	1,12	0,47	0,85	1,08	0,99

Tabulka 20 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *InhaLac*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	34,9	36,4	34,8	34,5	35,8
2.	35,8	35,9	33,8	34,3	35,3
3.	36,0	34,9	35,2	33,7	35,6
4.	35,5	36,0	34,5	33,5	36,1
5.	35,2	35,0	34,4	34,4	34,7
6.	34,7	35,0	33,9	34,6	35,8
7.	35,7	35,9	34,8	34,5	35,2
8.	36,4	34,9	34,4	34,9	35,6
9.	35,7	35,0	35,2	33,9	34,6
10.	35,8	34,7	35,1	33,6	34,8
Průměr	35,6	35,4	34,6	34,2	35,3
SD	0,51	0,61	0,50	0,48	0,52

Tabulka 21 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *DI-CAFOS*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	43,1	43,5	42,9	42,8	41,7
2.	43,6	42,1	42,1	39,7	40,2
3.	44,7	41,7	42,2	41,5	42,4
4.	42,0	43,0	43,4	41,0	41,2
5.	43,9	42,6	42,2	41,5	41,5
6.	42,7	42,5	41,6	42,0	41,1
7.	43,8	42,0	42,2	43,1	42,0
8.	43,3	42,4	42,9	41,5	41,1
9.	42,3	42,1	42,5	41,9	40,8
10.	43,6	41,9	43,4	41,5	41,7
Průměr	43,3	42,4	42,5	41,7	41,4
SD	0,81	0,55	0,59	0,94	0,63

Tabulka 22 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *DI-CAFOS*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	34,2	34,2	34,1	33,1	34,1
2.	35,1	34,2	34,2	34,1	34,0
3.	35,1	34,2	33,9	34,1	34,1
4.	34,6	34,4	34,0	33,1	34,3
5.	35,7	34,1	33,8	32,8	34,4
6.	34,3	33,9	33,6	34,2	34,0
7.	35,3	34,3	33,8	34,2	33,6
8.	35,3	34,2	33,9	33,2	34,4
9.	35,5	34,3	34,4	33,9	34,8
10.	34,7	34,3	33,7	33,8	34,4
Průměr	35,0	34,2	33,9	33,6	34,2
SD	0,51	0,14	0,24	0,54	0,33

Tabulka 23 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *Merisorb*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	42,1	41,4	40,9	36,8	37,6
2.	39,8	40,6	40,2	39,0	38,0
3.	40,9	40,5	39,3	38,9	38,4
4.	41,8	39,4	41,1	37,9	38,5
5.	40,2	40,4	39,8	39,1	37,2
6.	39,5	39,6	40,9	38,5	39,7
7.	41,0	40,7	40,5	39,9	38,9
8.	41,1	40,4	39,8	40,0	38,9
9.	41,3	40,8	40,8	41,0	39,1
10.	40,5	40,1	39,6	39,7	38,2
Průměr	40,8	40,4	40,3	39,1	38,5
SD	0,83	0,58	0,64	1,18	0,74

Tabulka 24 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *Merisorb*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	35,8	33,5	33,2	33,2	33,9
2.	35,3	31,8	33,5	31,1	33,5
3.	34,9	34,1	32,8	32,1	34,0
4.	35,3	32,8	34,1	30,8	34,0
5.	35,1	34,0	32,2	33,5	33,7
6.	34,3	33,2	31,6	30,7	33,4
7.	34,8	33,7	31,8	32,9	33,1
8.	35,1	32,0	33,8	32,7	32,0
9.	34,7	33,6	31,3	33,3	33,0
10.	33,9	32,7	31,8	33,3	31,9
Průměr	34,9	33,1	32,6	32,4	33,3
SD	0,54	0,80	1,00	1,11	0,77








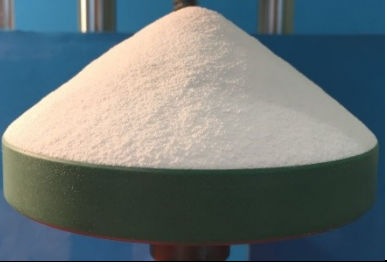


Tabulka 25 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí přístroje *Erweka* pro *Palatinose*

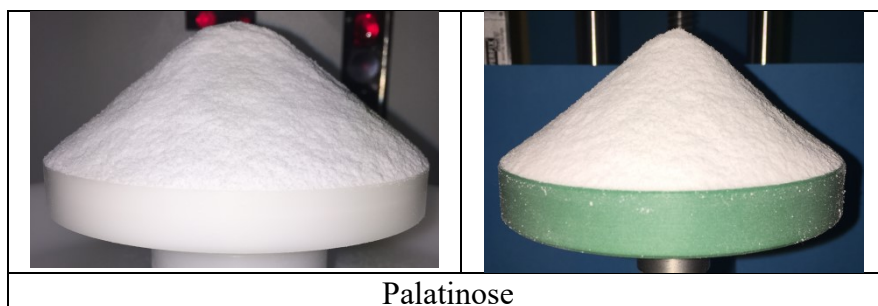
OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	43,6	40,1	40,7	40,2	39,6
2.	42,6	39,3	40,7	40,6	42,1
3.	41,3	40,8	42,4	40,0	41,5
4.	40,6	38,7	41,9	41,9	41,0
5.	41,7	42,2	42,0	40,8	39,9
6.	41,8	43,3	42,2	42,6	41,6
7.	39,3	41,3	40,2	40,5	41,0
8.	41,3	42,2	41,4	37,2	41,6
9.	41,9	39,9	39,6	42,2	41,1
10.	42,2	41,4	42,2	39,8	41,2
Průměr	41,6	40,9	41,3	40,6	41,1
SD	1,15	1,44	0,97	1,53	0,77

Tabulka 26 Sypný úhel AOR (°) stanovený pomocí *prototypu* pro *Palatinose*

OTVOR (mm)	6	8	10	12	15
1.	38,0	35,5	33,8	34,4	31,9
2.	36,4	36,4	35,8	34,0	33,4
3.	37,7	36,6	34,5	33,5	32,2
4.	36,6	35,8	35,1	32,7	32,8
5.	36,4	36,0	34,0	32,4	32,0
6.	37,6	36,4	35,6	34,2	32,3
7.	37,7	35,2	33,5	33,6	32,5
8.	36,9	35,4	36,1	33,8	31,8
9.	36,9	34,9	35,6	32,4	32,5
10.	37,1	36,9	34,4	32,9	32,7
Průměr	37,1	35,9	34,8	33,4	32,4
SD	0,59	0,66	0,92	0,74	0,48

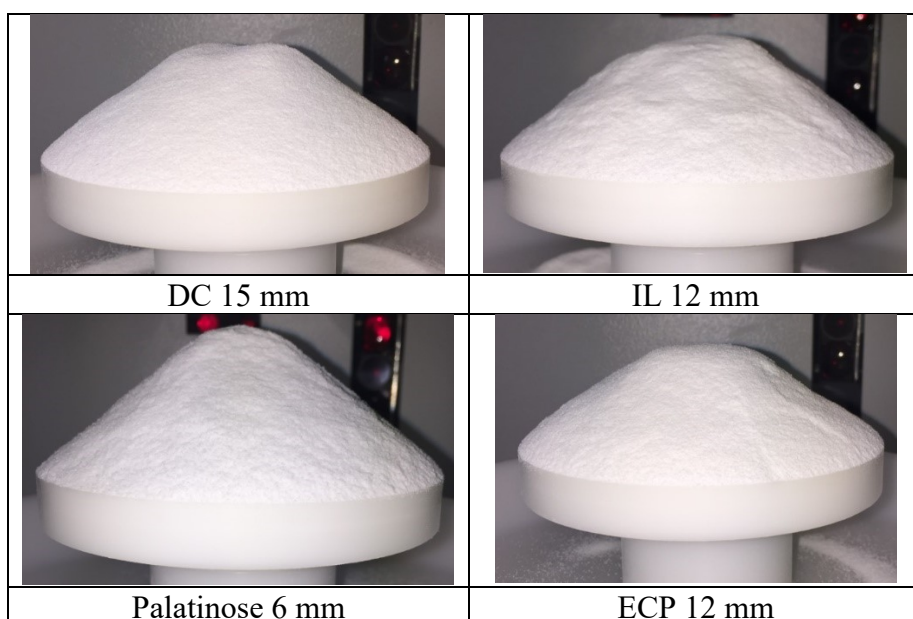
Obrázek 6 Ilustrace vytvořených kuželů pro otvor D = 6 mm

ERWEKA	PROTYP
	
A200	
	
ECP	
	
IL	
	
DC	
	
M200	



Palatinose

Obrázek 7 Příklady deformací kužele na přístroji Erweka



DC 15 mm

IL 12 mm

Palatinose 6 mm

ECP 12 mm

Tabulka 27 Průměrné hodnoty AOR (°) pro jednotlivé látky a otvory naměřené na přístroji Erweka

AOR _E (°)	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	15 mm
Excipress	41,0	40,8	40,0	39,5	37,8
Avicel	40,8	40,6	40,6	39,7	39,1
Inhalac	42,4	42,2	42,8	41,4	41,5
DI-CAFOS	43,3	42,4	42,5	41,7	41,4
Merisorb	40,8	40,4	40,3	39,1	38,5
Palatinose	41,6	40,9	41,3	40,6	41,1

Tabulka 28 Průměrné hodnoty AOR (°) pro jednotlivé látky a otvory naměřené na prototypu

AOR _P	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	15 mm
Excipress	34,2	32,5	33,2	32,1	33,6
Avicel	34,5	33,2	33,9	32,6	33,0
Inhalac	35,6	35,4	34,6	34,2	35,3
DI-CAFOS	35,0	34,2	33,9	33,6	34,2
Merisorb	34,9	33,1	32,6	32,4	33,3
Palatinose	37,1	35,9	34,8	33,4	32,4

Tabulka 29 Přehled sypných vlastností studovaných látek

LÁTKA	d _b (g/ml)	d _c (g/ml)	D _{P6} (g/ml)	AOR _{E6} (°)	AOR _{P6} (°)
Excipress	0,6324	0,6754	0,6308	41,0	34,2
Avicel	0,3187	0,3487	0,3572	40,8	34,5
Inhalac	0,7059	0,7579	0,7556	42,4	35,6
DI-CAFOS	0,6885	0,7325	0,7655	43,3	35,0
Merisorb	0,6310*	0,6660*	0,6410	40,8	34,9
Palatinose	0,8232	0,8258	0,7627	41,6	37,1

*hodnoty převzaty z citace²²

Tabulka 30 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *Excipress*

<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma čtverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Otvor	43,87	4	10,97	14,61	<0,01	2,47
Metoda	1139,74	1	1139,74	1518,08	<0,01	3,95
Interakce	49,42	4	12,35	16,46	<0,01	2,47
Dohromady	67,57	90	0,75			
Celkem	1300,60	99				

Tabulka 31 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *Avicel*

<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma čtverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Otvor	37,88	4	9,47	27,72	<0,01	2,47
Metoda	1129,63	1	1129,63	3306,35	<0,01	3,95
Interakce	6,13	4	1,53	4,48	<0,01	2,47
Dohromady	30,75	90	0,34			
Celkem	1204,39	99				

Tabulka 32 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *InhaLac*

<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma štverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Otvor	16,66	4	4,16	7,28	<0,01	2,47
Metoda	1234,82	1	1234,82	2158,02	<0,01	3,95
Interakce	11,46	4	2,87	5,01	<0,01	2,47
Dohromady	51,50	90	0,57			
Celkem	1314,44	99				

Tabulka 33 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *DI-CAFOS*

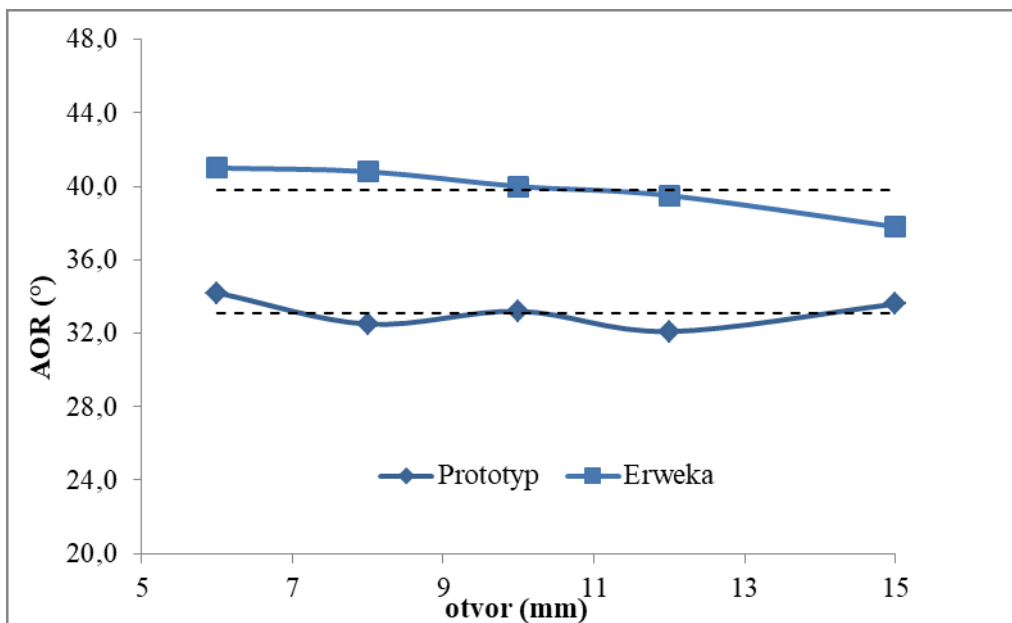
<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma čtverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Výběr	27,24	4	6,81	20,59	<0,01	2,47
Sloupce	1620,06	1	1620,06	4897,90	<0,01	3,95
Interakce	5,92	4	1,48	4,48	<0,01	2,47
Dohromady	29,77	90	0,33			
Celkem	1683,00	99				

Tabulka 34 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *Merisorb*

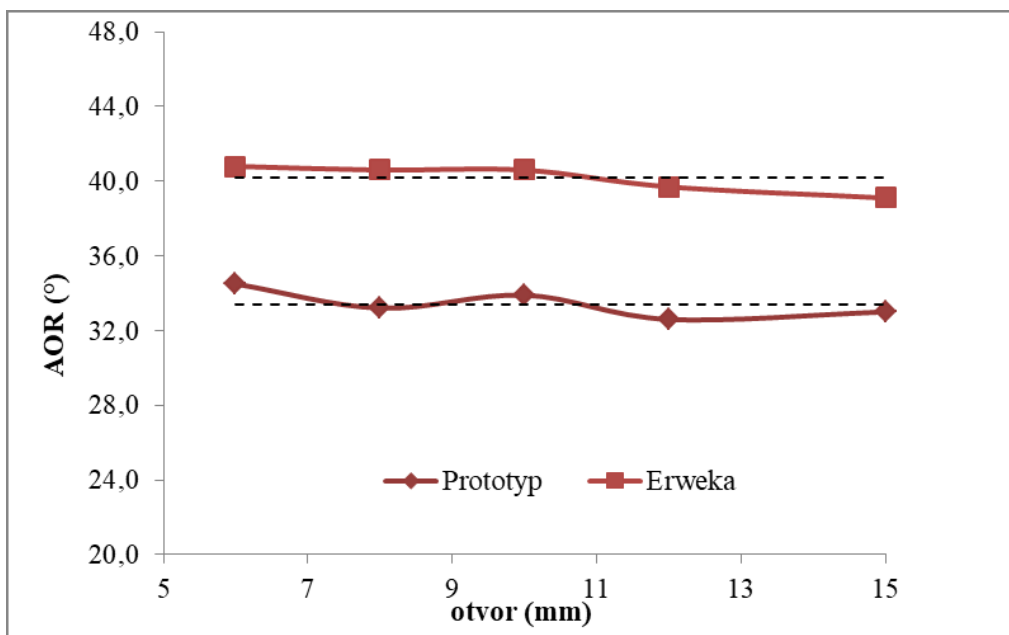
<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma čtverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Výběr	59,51	4	14,88	20,89	<0,01	2,47
Sloupce	1072,56	1	1072,56	1506,10	<0,01	3,95
Interakce	20,20	4	5,05	7,09	<0,01	2,47
Dohromady	64,09	90	0,71			
Celkem	1216,37	99				

Tabulka 35 Výsledky analýzy rozptylu (*ANOVA*) pro hodnocení vlivu velikosti otvoru a použité metody na AOR pro látku *Palatinose*

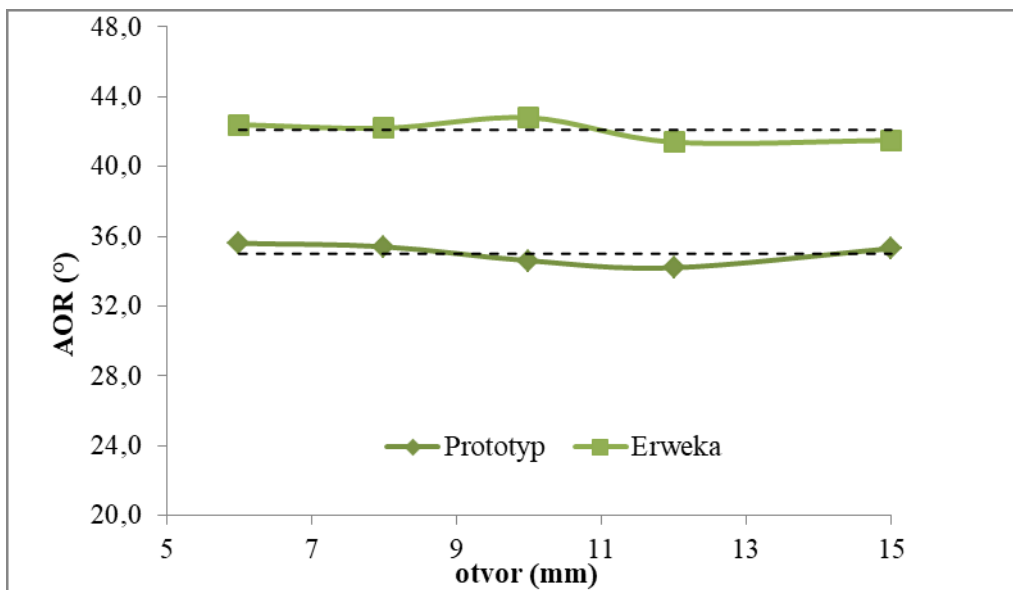
<i>Zdroj variability</i>	<i>Suma čtverců</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>Průměr čtverců</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Výběr	93,65	4	23,41	24,19	<0,01	2,47
Sloupce	1013,79	1	1013,79	1047,66	<0,01	3,95
Interakce	56,16	4	14,04	14,51	<0,01	2,47
Dohromady	87,09	90	0,97			
Celkem	1250,68	99				



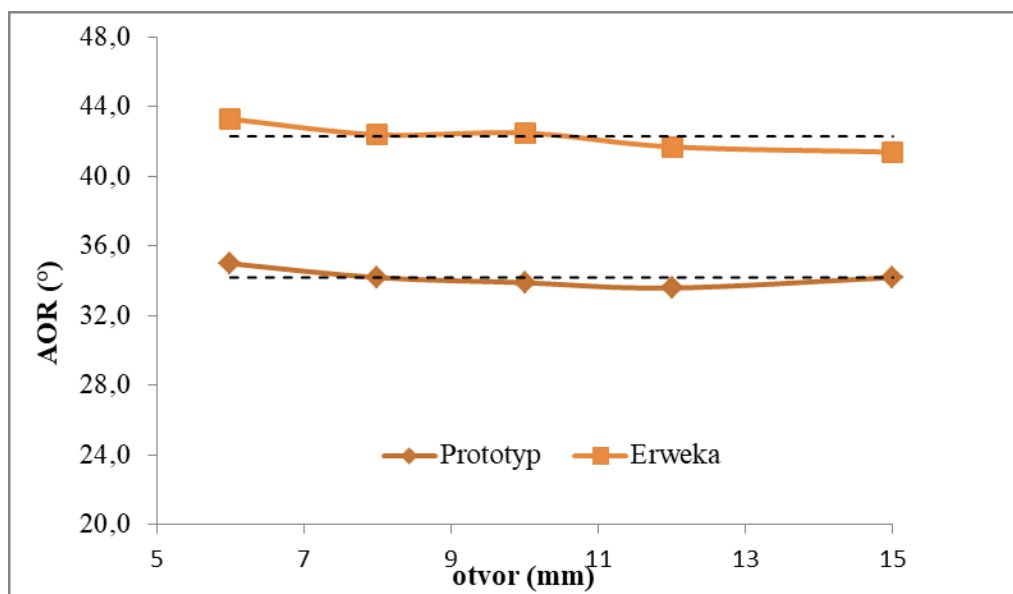
Obrázek 8 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky Excipress



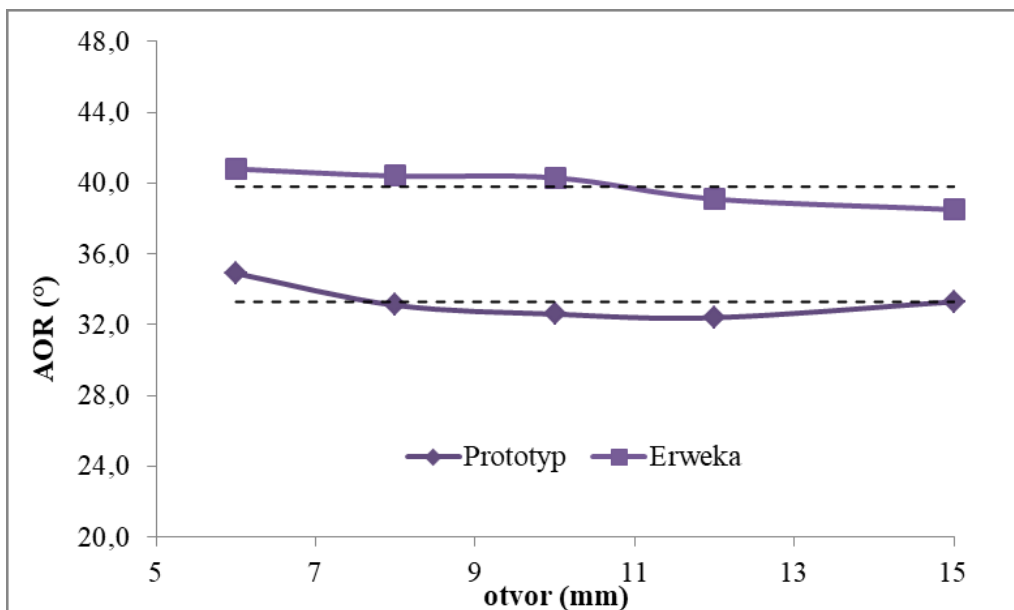
Obrázek 9 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky Avicel



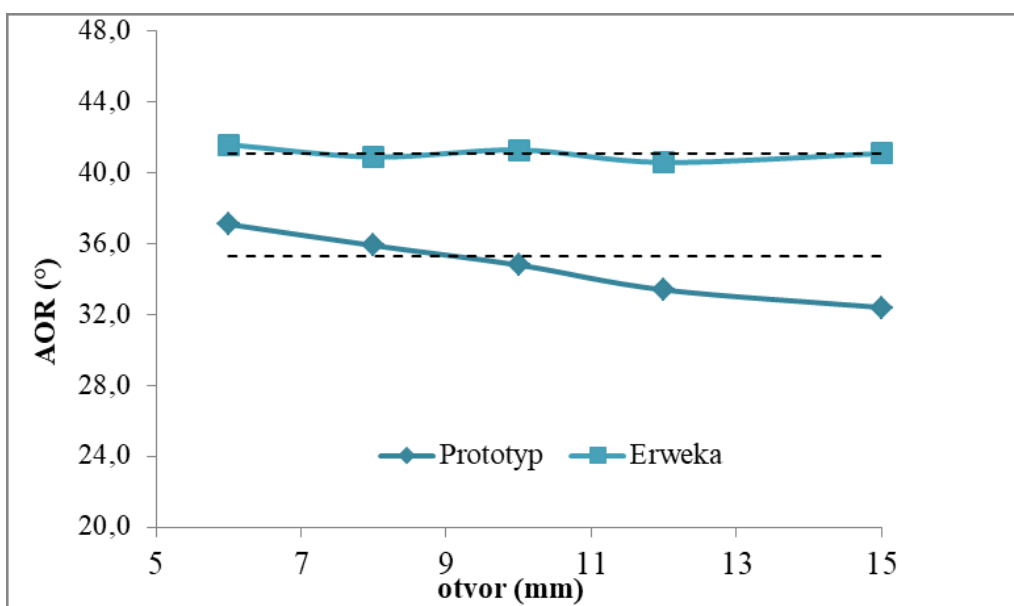
Obrázek 10 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky InhaLac



Obrázek 11 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky DI-CAFOS



Obrázek 12 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky Merisorb



Obrázek 13 Vliv velikosti otvoru a použité metody na sypný úhel u látky Palatinose

9 Diskuse

Dobré tokové a konsolidační vlastnosti práškových látek jsou důležité pro další zpracování těchto prášků do pevných lékových forem. Český lékopis 2017 proto stanovuje kritéria, která musí tyto látky splňovat. Protože sypné vlastnosti látek nejsou vnitřní charakteristikou látky, jsou také vždy závislé na způsobu zacházení se vzorkem, tj. na přípravě, zpracování a uchování práškových látek.

V této diplomové práci jsem sledovala sypné vlastnosti 6 volně sypných farmaceutických pomocných látek pro přímé lisování nebo výrobu inhalačních přípravků, tj. Excipress, Avicel, InhaLac, DI-CAFOS, Palatinose a Merisorb. U látky Merisorb byl v návaznosti na předchozí práce pouze systematicky vyhodnocen vliv metody měření a velikosti otvoru na sypný úhel (AOR), hodnoty granulometrických charakteristik a sypných hustot byly převzaty z práce Hany Hurychové²².

9.1 Granulometrické charakteristiky

Tokové vlastnosti práškových látek jsou přímo ovlivněny vlastnostmi částic, jako je jejich velikost, tvar, povrch či hustota.⁸ Granulometrické charakteristiky částic studovaných materiálů jsem vyhodnotila pomocí optického mikroskopu se zvětšením 10x. Excipress (ECP) je tvořen aglomeráty primárních jemných částic laktosy, je vyráběn granulací.⁴² Částice jsou nepravidelné, hranaté. (Obrázek 4) Medián velikosti částic x_{50} u ECP stanovený metodou laserové difrakce je 178 μm .²²

Avicel (A200) je charakterizován relativně sférickými částicemi (Obrázek 4). Je to čištěná, částečně depolymerizovaná mikrokrystalická α -celulosa.⁴³ Má srovnatelnou hodnotu x_{50} jako ECP, odpovídá 180 μm .⁴⁸

Částice látky InhaLac 120 (IL) se mohou vyskytovat samostatně nebo v aglomerátech a tvarem připomínají zčásti tomahavk. (Obrázek 4) Vyrábí se krystalizací s následným proséváním α laktosy. Má v porovnání s předchozími látkami menší střední rozměr částic $x_{50} = 130 \mu\text{m}$.⁴⁴

DI-CAFOS (DC) je agregát fosforečnanu vápenatého bezvodého tvořen jemnými primárními částicemi. Jejich tvar je téměř sférický a povrch drsný.⁴⁵ (Obrázek 4) DC má hodnotu x_{50} okolo 140 μm , což je hodnota srovnatelná s IL.

Merisorb M200 je sorbitol pro přímé lisování patřící mezi cukerné alkoholy. Je tvořen víceméně pravidelnými sférickými krystalky, hodnota x_{50} pro tuto látku se pohybuje okolo 123 μm , což je nejnižší hodnota ze všech studovaných látek.²²

Palatinose neboli isomaltulosa je sacharid přírodního původu, její částice jsou krystalické⁴⁷, viz Obrázek 4. Částice této látky ve srovnání s částicemi ostatních analyzovaných látek dosahují největších rozměrů.

Pomocí automatické analýzy obrazu jsem určila granulometrické charakteristiky každé látky. Z Tabulek 2-6 je patrné, že zastoupení frakcí nebylo u studovaných látek stejné. Z hlediska velikosti u ECP byla ve vzorku nejvíce zastoupena nejmenší velikostní frakce 1-80 μm , u A200 frakce 80-125 μm a u IL a DC pak 125-200 μm . U Palatinose byly ve vzorku zastoupeny téměř srovnatelně frakce 1-80 μm a 80-125 μm . Většina částic u všech látek byla tedy menší než 300 μm .

Velikostní frakce jsem barevně označila a charakterizovala pomocí Feretových průměrů (F_{MAX} a F_{MIN}), jejich poměru $F_{\text{MAX}}/F_{\text{MIN}}$, který vyjadřuje AR (aspect ratio) a značí maximální poměr šířky a výšky ohraničující obdélník částice⁴⁹, a dalšími tvarovými charakteristikami (sféricita a tvarový faktor). Sféricita (SPH) je poměr plochy povrchu koule mající stejný objem jako měřená částice. Pro kulovité částice je rovna 1, pro ostatní tvary částic je menší než 1. Tvarový faktor (SF) je poměr obvodu čtverce a plochy částice. Hodnoty tvarového faktoru se pohybují v rozmezí 1-2.²² Obě tyto charakteristiky popisují, do jaké míry je tvar částice kulovitý a pravidelný. Sféričtější částice se vyznačují nižším mezičásticovým třením, a proto i zpravidla lepšími tokovými vlastnostmi.⁵⁰

Největší hodnotu SPH = 0,62 má M200²²; nejmenší naopak Inhalac (0,44), což značí největší odchylku od kulovitého tvaru ve srovnání s ostatními látkami, u nich je sféricita srovnatelná, látky se tedy významně tvarově neliší, což je patrné i z Obrázku 4. Vyšší hodnoty tvarového faktoru byly zaznamenány pro látku Palatinose (0,68) a následně pro Inhalac (0,62), u ostatních látek jsou jeho hodnoty podobné.

Specifickou charakteristikou částic je lineární fraktální dimenze (FD), která se určuje z obvodu částic (perimetr). Tato charakteristika souvisí s nepravidelnostmi povrchu částic a byla studována jako jedna z proměnných ovlivňujících sypné chování^{22,26}

Zatímco korelace se sypnými vlastnostmi látek u lineární FD částic nebyla zcela jednoznačná, fraktální dimenze kontury práškového lože při lavinovém testování korelovala dobře se sypnými vlastnostmi pomocných látek, jejich frakcí a směsí.⁸ V tabulkách 2-6 jsou uvedeny hodnoty fraktální dimenze pro jednotlivé velikostní frakce studovaných látek včetně průměrné hodnoty. Pro hodnotu FD je důležité měřítko (*scale*). Mikroskop tedy částice softwarově hodnotí ve více krocích. Proto byly z hodnocení vyloučeny hodnoty, kde počet kroků byl nižší než dvacet. Hodnota FD obecně není ovlivněna velikostí částic, ale snižuje se s rostoucí pravidelností povrchu. Nejmenší hodnoty FD byly zjištěny pro Merisorb (1,065)²² a IL (1,072), naopak největší pro A200 (1,088). Výsledky granulometrického hodnocení jsou shrnuty v tabulkách 2-6.

9.2 Sypná hustota

Sypná hustota je základní fyzikální i mechanický parametr prášků podstatný jak pro vývoj, tak pro zpracování práškových materiálů do pevných lékových forem.¹⁰ Její hodnota se obecně zvyšuje s rostoucí velikostí částic, ale je také ovlivněna celkovou distribucí velikostí částic. Sypnou hustotu jsem určila pomocí tří metod. Průměrné hodnoty sypné hustoty pro jednotlivé látky a metody jsou uvedeny v Tabulce 29.

Jednou ze základních metod je využití Scottova volumetru. Práškový materiál je při průchodu volumetrem provzdušňován, jeho shluky se postupnými odrazy mohou rozvolňovat, což se projevuje i na výsledné sypné hustotě. Při měření látky Palatinose docházelo také k celkem výraznému ulpívání materiálu na jednotlivých sklech volumetru i na stěnách válce, což samotné měření komplikovalo. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 7. Nejvyšší hodnoty sypné hustoty d_b (g/ml) byly zjištěny právě pro Palatinose (0,8232 g/ml), nejnižší pro Avicel 200 (0,3187 g/ml).

Oproti tomu hodnoty získané metodou využívající odměrný válec závisí na pečlivém a plynulém vrstvení prášku do požadovaného objemu (50,0 ml) bez konsolidace vrstvy pádem částic z výšky. Výsledky měření d_c (g/ml) jsou uvedeny v Tabulce 8. I zde byly nejvyšší hodnoty sypné hustoty zjištěny pro Palatinose (0,8258 g/ml), nejnižší opět pro Avicel 200 (0,3487 g/ml).

Sypnou hustotu je možné zjistit také během měření sypného úhlu z kužele prášku d_p (g/ml). K měření jsem využila kužel vytvořený pomocí prototypu pro měření AOR. Sypná hustota je zde ovlivněna plynulostí vrstvení. Nejvyšší hodnoty pro všechny otvory s průměry v rozmezí 6–15 mm má v souladu s předchozími metodami opět Palatinose, naopak nejnižší A200.

Pro srovnání všech tří metod stanovení sypné hustoty byl u prototypu použit otvor o průměru $D = 6$ mm, který zabezpečí nejpomalejší vrstvení prášku do kužele (Tabulka 29 a Obrázek 5). Jak vyplývá z Obrázku 5, nejnižší hodnoty u většiny látek jsem naměřila metodou s využitím volumetru. Přestože by obecně mezi výsledky stanovení sypné hustoty neměly být výrazné rozdíly, z Obrázku 5 je zřejmé, že vliv operátora a metody měření je zřejmý a je nezbytné při jejím měření vždy specifikovat, jaká metoda byla použita.

Ze všech látek má nejvyšší sypnou hustotu u všech metod Palatinose, což může být následek slabších interpartikulárních vazeb, nižšího napětí mezi částicemi a menší strukturní pevností materiálu.³³ Rovněž lze poukázat na souvislost s tvarem částic, který je u látky Palatinose podle granulometrických charakteristik uvedených v Tabulce 6 relativně pravidelný. Nejnižší hodnoty jsem u všech metod naměřila pro Avicel 200.

9.3 Sypný úhel (AOR)

9.3.1 Vliv metody měření na hodnotu AOR

Jedním ze základních kritérií pro hodnocení sypnosti je sypný úhel (AOR). Obecně platí, že čím je sypný úhel menší, tím jsou tokové vlastnosti látky lepší.³⁵ Podobně jako u ostatních metod hodnocení sypnosti práškových materiálů je i měření AOR závislé na použité testovací metodě a podmínkách měření. V souladu s obecným doporučením³ by se kužel neměl tvořit ani příliš pomalu z důvodu rizika provzdušňování prášku, ani příliš rychle, protože by se mohly tvořit laviny a deformovat vznikající kužel. Navíc by padající částice mohly ovlivnit tvar kužele. Měl by se tedy tvořit volným, plynulým tokem a postupným vrstvením.⁵¹

Pro stanovení AOR jsem použila dvě metody s odlišnými přístroji: komerčně dostupný automatický přístroj *Granulate Flow Tester Erweka* (AOR_E) a prototyp pro měření sypného úhlu (AOR_P). Pro obě zařízení jsem jednotně použila kónickou nerezovou násypku o objemu 200,0 ml. Po 5 měřeních jsem u obou metod použila nový vzorek z důvodu prevence změny vlastností částic při průchodu otvorem. Průměrné hodnoty AOR pro použité otvory násypky o průměru D v rozmezí 6–15 mm jsou pro sledované látky uvedeny v Tabulkách 27 a 28. Pro srovnání výsledků jsem vybrala otvor 6 mm.

Komerční tester Erweka používá teflonovou základnu a vzdálenost mezi násypkou a tvořícím se kuželem je konstantní cca 4,4 cm. Sypný úhel studovaných látek naměřený na testeru Erweka se pohybuje v rozmezí 41–45°, což odpovídá průměrné sypnosti dle charakteru toku podle Carra³. Nejvyšší hodnotu, a tedy nejhorší sypné vlastnosti podle AOR_{E6} má DI-CAFOS (43,3°), nejnižší hodnotu jsem zaznamenala shodně pro Avicel a Merisorb (40,8°). Průměrné hodnoty AOR_E pro jednotlivé látky a otvory jsou uvedeny v Tabulce 27. Ilustrace vytvořeného kuželu pro jednotlivé látky jsou na obrázku 6.

Na rozdíl od výše uvedeného automatického přístroje, prototyp využívá základnu z měřeného práškového materiálu vytvořenou v misce s okrajem a umožňuje plynulý pohyb násypky a regulaci vzdálenosti mezi násypkou a kuželem. Vzdálenost násypky by měla být co nejbližší nad vrcholem kužele prášku, čímž se minimalizuje vliv padajícího prášku. Tím lze sledovat a regulovat tvorbu kužele.

Hodnoty AOR_P látek naměřené na prototypu se pohybují v rozmezí 31–35°, což podle tabulky uvedené v Českém lékopise 2017 odpovídá dobré sypnosti. Nejvyšší hodnotu AOR_{P6} má Palatinose (37,1°), což odpovídá přiměřenému toku, nejnižší hodnota korelující s nejlepší sypností dle AOR_P byla zjištěna u látky Excipress (34,2°). Průměrné hodnoty AOR_P všech látek uvádí Tabulka 28. Ilustrace kuželů vytvořených na prototypu pro jednotlivé látky jsou na obrázku 6.

Tabulka 29 shrnuje výsledky pro otvor s průměrem $D = 6$ mm, který je použit pro účely srovnání přístrojů v diskuzi. Tento otvor byl zvolen proto, že otvor by měl mít obecně co nejmenší průměr, aby vrstvení do kužele bylo co nejpomalejší a při jeho

vzniku se uplatňovaly vazebné a třecí síly mezi jednotlivými částicemi⁵⁰ Kromě toho je zásadní, aby se při tvorbě kužele vytvářely přirozené vazby mezi materiálem a uplatnilo se tak mezičásticové tření. To pochopitelně přístroj Erweka neumožňuje, neboť částice dopadají na teflonovou podložku. Další nevýhodou automatického testeru je, že částice, dopadající na kužel z výšky, způsobují jeho deformaci, především u většího otvoru, kde je sypání rychlejší. To ilustruje Obrázek 7. Ze statistických údajů získaných dvoufaktorovou analýzou rozptylu (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $P < 0,01$) vyplývá významný rozdíl mezi oběma metodami. Výsledky analýzy pro jednotlivé látky jsou uvedeny v tabulkách 30-35.

Ze získaných výsledků a obrázků kuželů lze konstatovat, že hodnoty AOR_P z prototypu lépe charakterizují sypný úhel než hodnoty AOR_E z automatického přístroje Erweka. Proto je možné doporučit kontrolovaný postup vrstvení s využitím prototypu.

9.3.2 Vliv velikosti otvoru na AOR

Optimální průměr otvoru D násypky pro stanovení sypného úhlu by měl vycházet z výše uvedeného požadavku plynulého, pomalého vrstvení kužele. Proto není velikost otvoru normativně uvedena, neboť bude závislá na schopnosti látky zvoleným otvorem přirozeně protéci; studium vlivu velikosti otvoru na hodnotu AOR je tedy aktuální.

Jak je již uvedeno výše, sypný úhel jsem stanovovala dvěma metodami s využitím dvou různých přístrojů a výše uvedené násypky s vyměnitelnými otvory o průměru $D = 6, 8, 10, 12, 15$ mm. Pro jednotlivé otvory D (mm) jsem stanovila průměrné hodnoty AOR ($^\circ$) a SD z 10 měření pro každý otvor. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 15-26. Výsledky u každé látky byly rovněž pro obě metody a jednotlivé otvory statisticky vyhodnoceny, což uvádějí Tabulky 30-35. Vzájemné srovnání metod pro každou látku umožňují Obrázky 8-13. Z nich pro jednotlivé látky vyplývá, že u přístroje Erweka s rostoucí velikostí otvoru D hodnota sypného úhlu AOR_E u většiny látek vykazuje klesající trend. Pro zvýraznění jsem vložila přímkou značící průměrnou hodnotu AOR_E ze všech otvorů.

U většiny excipientů nebyl výrazný vliv otvoru na AOR_E prokázán. Pro ECP a M200 je závislost hodnoty AOR na velikosti otvoru možné vyjádřit pomocí rovnic lineární regrese:

Excipress (ECP)

$$AOR_E = -0,357 D + 43,461 \quad (5)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9468$

Merisorb (M200)

$$AOR_E = -0,269 D + 42,562 \quad (6)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9312$

Jak již bylo zmíněno, měření s přístrojem Erweka je nevýhodné v tom, že nelze regulovat výšku násypky nad vznikajícím kuželem. Vlivem dopadajících částic dochází k jeho deformaci, jak je demonstrováno na Obrázku 7, a ovlivnění hodnoty AOR, což je nejzřetelnější právě u velkých otvorů. To může být příčinou pozorovaného vlivu velikosti otvoru. U otvoru s nejmenším průměrem 6 mm občas na počátku sypání docházelo k mechanickému zaklínění částic a před uvolněním masy prášku bylo nezbytné mírně na násypku poklepnout.

U prototypu lze pozorovat spíše náhodné kolísání kolem průměrné hodnoty AOR, což ilustrují vložené průměrné hodnoty v podobě přímků v grafech na Obrázcích 8-13. U prototypu jsou pohyb násypky a vrstvení prášku do kužele kontrolovány a regulovány, proto je tedy vliv otvoru na hodnoty AOR méně výrazný.

Jedinou překvapivou výjimkou je Palatinose, kde s rostoucí velikostí průměru otvoru násypky hodnota AOR_P klesá. Zde tedy naopak vliv otvoru průkazný je, což lze vyjádřit rovnicí lineární regrese:

Palatinose

$$AOR_P = -0,5352D + 40,18 \quad (7)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9854$

Manipulace s touto látkou byla poněkud problematická. Zejména při testování toku menšími průměry otvoru docházelo k zahlcení otvoru násypky a zejména ulpívání látky na stěně násypky i dalších částech prototypu. Měření však bylo možné zrealizovat i při nejmenších otvorech, po poklepání na násypku se tok prášku spustil.

Při větších otvorech již látka protékala samovolně bez nutnosti poklepu. Toto chování vzniká pravděpodobně následkem elektrostatických sil mezi částicemi, které mohou vznikat v důsledku kolize dvou pohybujících se částic či kolize částic s povrchem. Částice tak získají náboj. Přitažlivost pak vzniká mezi dvěma opačně nabitými částicemi a může iniciovat aglomeraci, čímž snižuje sypanost prášku.⁵² Výsledky bude potřeba ověřit dalšími experimenty.

10 Závěry

Studium vlivu metody na sypnou hustotu a statický sypný úhel volně sypných pomocných látek umožnilo formulovat následující závěry:

1. Z analýzy obrazu stanovené pomocí optického mikroskopu vyplývá, že studované volně sypné látky mají relativně pravidelné částice s hodnotami lineární fraktální dimenze v rozmezí 1,065-1,088. To potvrzují i hodnoty sféricity a tvarového faktoru.
2. Hodnoty sypné hustoty d_c stanovené metodou s odměrným válcem jsou srovnatelné především s hodnotami sypné hustoty d_p získanými výpočtem z geometrie kužele při stanovení AOR. Hodnoty d_b získané volumetrem jsou více ovlivněny provzdušněním materiálu, a jsou proto zpravidla nižší.
3. Hodnota sypného úhlu je u automatického testovacího přístroje Erweka ovlivněna velikostí otvoru. Pro 2 z 6 studovaných látek byla závislost popsána rovnicí lineární regrese s hodnotami koeficientů determinace $R^2 > 0,9$. V rozmezí 6-15 mm byl vliv vyhodnocen jako významný (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $P < 0,01$). U prototypu nebyl takový trend pozorován. Výjimkou je sladidlo Palatinose, kde se AOR_p významně snižoval s rostoucí velikostí otvoru.
4. Závislost AOR na velikosti otvoru D u látek ECP a M200 popisují rovnice lineární regrese (5) a (6), jejichž hodnoty koeficientů determinace R^2 jsou vysoké (nad 90 % celkového rozptylu).
5. Analýzou rozptylu (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $P < 0,01$) byl potvrzen významný rozdíl mezi výsledky stanovení sypného úhlu oběma studovanými metodami. Zatímco hodnoty sypného úhlu látek zjištěné pomocí automatického testovacího přístroje Erweka leží v rozmezí 41-45° a odpovídají průměrné sypnosti, sypný úhel látek určený pomocí prototypu se pohyboval v rozmezí 31-35°, což značí dobrou sypnost. Pro měření AOR lze jednoznačně doporučit použitý prototyp.

11 Použitá literatura

- ¹ 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, s. 104-107. ISSN 1672-2515.
- ² LI, Q., RUDOLPH, V., WEIGL, B., EARL, A.: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 280, s. 77-93. ISSN 0378-5173.
- ³ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80-271-0500-7. 2.9.36 Tok prášku. s. 362-365.
- ⁴ LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J.-C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N.: Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder technology*, 2012, 224, s. 19-27. ISSN 0032-5910
- ⁵ SCHULZE, D.: *Powders and bulk solids. Behavior, Characterization, Storage and Flow*. 2008. Berlín: Springer, 511 s., ISBN 978-3-540-73767-4.
- ⁶ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60-84. ISSN 1543-2521.
- ⁷ GANESAN, V., ROSENTRATER, K. A., MUTHUKUMARAPPAN, K.: Flowability and Handling Characteristics of Bulk Solids and Powders – a review with implications for DDGS. *Biosystems Engineering*, 2008, 101, s. 425-435. ISSN 1537-5110.
- ⁸ 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. ISSN 1939-8042
- ⁹ ADEOYE, O., ALEBIOWU, G.: Flow, packing and compaction properties of novel coprocessed multifunctional directly compressible excipients prepared from tapioca starch and mannitol. *Pharm. Dev. Technol.*, 2014, 19 (8), s. 901-910. ISSN 1097-9867.
- ¹⁰ QIU, Y. et al: *Developing solid oral dosage forms*. 2009. USA: Academic Press, 921 s., ISBN 978-0-444-53242-8. AMIDON, G. E., SECREAST, P. J., MUDIE, D.: *Particle, Powder, and Compact Characterization*. s.163-186.

-
- ¹¹ CROUTER, A., BRIENS, L.: The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS PharmSciTech.*, 2013, 15 (1), s. 65-74. ISSN 1530-9932.
- ¹² CARLTON, R. A.: *Pharmaceutical Microscopy*. 2011. USA: Springer, 321 s., ISBN 978-1-4419-8831-7.
- ¹³ AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: *Pharmaceutical Dosage Forms: tablets*. 3th Ed., 2008. USA: Informa Healthcare, 311 s., ISBN 978-1-4200-2030-4.
- ¹⁴ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80-271-0500-7. 2.9.37 *Optická mikroskopie*. s. 405-407.
- ¹⁵ BRITAIN, H. G.: Particle-Size Distribution, Part III: Determination by Analytical Sieving. *Pharmaceutical Technology*, 2002, 26 (12), s. 56-64. ISSN 1534-2131.
- ¹⁶ ŠIMEK, M., GRÜNVALDOVÁ, V., KRATOCHVÍL, B.: Současné metody měření velikosti částic farmaceutických látek a jejich omezení. *Chem. Listy*, 2014, 108. s. 50-55. ISSN 1213-7103.
- ¹⁷ WYNN, E. J. W., HOUNSLOW, M. J.: Coincidence correction for electrical-zone (Coulter-counter) particle size analysers. *Powder Technology*, 1997, 93, s. 163-175. ISSN 0032-5910.
- ¹⁸ SEVILLE, J. P. K., WILETT, C. D., KNIGHT, P. C.: Interparticle forces in fluidisation: a review. *Powder Technology*, 2000, 113, s. 261-268. ISSN 0032-5910.
- ¹⁹ CAPECE, M., HUANG, Z., TO, D., ALOIA, M., MUCHIRA, CH., DAVÉ, R. N., YU, A. B.: Prediction of Porosity from Particle Scale Interactions: Surface Modification of Fine Cohesive Powders. *Powder Technology*, 2014, 254, s. 103-113. ISSN 0032-5910.
- ²⁰ GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds.): *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. 2004. Boca Raton: CRC-Press, 575 s., ISBN 0-415-28863-0. JABHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritics and Rheology, C. Properties of powder*. s. 146-148.
- ²¹ WÜNSCH, I., FINKE, J. H., JOHN, E., JUHNKE, M., KWADE, A.: A Mathematical Approach to Consider Solid Compressibility in the Compression of Pharmaceutical Powders. *Pharmaceutics*, 2019, 11 (3), s.121. ISSN 1999-4923.

-
- ²² HURYCHOVÁ, H.: Studium statických a dynamických sypných vlastností farmaceutických excipientů. Disertační práce. 2018. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 152 s.
- ²³ MIHRANYAN, A., STROMME, M.: Fractal aspects of powder flow and densification. *Part. Part. Syst. Charact.*, 2007, 24 (3), s. 223-228. ISSN 1521-4117.
- ²⁴ LANDINI, G.: Fractals in Microscopy. *Journal of Microscopy*, 2011, 241, s. 1-8. ISSN 1365-2818.
- ²⁵ PONS, M. N., VIVIER, H., BELAROU, K., BERNARD-MICHE, B., CORDIER, F., OULHANA, D., DODDS, J. A.: Particle morphology: from visualisation to measurement. *Powder Technol.* 1999; 103, s. 44–57. ISSN 0032-5910.
- ²⁶ KAYE, B. H.: Applied Fractal Geometry and Powder Technology. *Chaos Solitons & Fractals*, 1995, 6, s. 245-253. ISSN 0960-0779.
- ²⁷ RAHMAN, M. S.: Physical Meaning and Interpretation of Fractal Dimensions of Fine Particles Measured by Different Methods. *Journal of Food Engineering*, 1997, 32, s. 447-456. ISSN 0260-8774.
- ²⁸ McGLINCHEY, D.: *Characterization of bulk solids*. 2005. UK: Blackwell Publishing, 266 s., ISBN 10 1-4051-1624-2
- ²⁹ MENDEZ, R., ROMANSKI, F. S., TOMASSONE, M. S.: Density behaviour of cohesive granular materials. *Powder Technology*, 2011, 211, s. 189-198. ISSN 0032-5910.
- ³⁰ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80-271-0500-7. 2. 9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. s. 359-36.
- ³¹ KOYNOV, S., GLASSER, B., MUZZIO F.: Comparison of three rotational shear cells testers: Powder flowability and bulk density. *Powder Technology*, 2015, 283, s. 103-112. ISSN 0032-5910.
- ³² MOHAMMADI, M. S., HARNBY, N.: Bulk density modelling as a means of typifying the microstructure and flow characteristics of cohesive powders. *Powder Technology*, 1997, 92, s. 1-8. ISSN 0032-5910.
- ³³ ABDULLAH, E. C., GELDART, D.: The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technology*, 1999, 102, s. 151-165. ISSN 0032-5910.

-
- ³⁴ BEAKAWI AL-HASHEMI, H. M., BAGHABRA AL-AMOUDI, O. S.: A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technology*, 2018, 330, s. 397-417. ISSN 0032-5910.
- ³⁵ ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Drained Angle of Free-Flowable Powders. *Particulate Science and Technology*, 2008, 26, s. 595-607. ISSN 1548-0046.
- ³⁶ ZHOU, Y. C., XU, B. H., YU, A. B., ZULLI, P.: An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres. *Powder technology*, 2002, 125, s. 45-54. ISSN 0032-5910.
- ³⁷ CHENG, N. S., ZHAO, K.: Difference between Static and Dynamic Angle of Repose of Uniform Sediment Grains. *International Journal of Sediment Research*, 2017, 32, s. 149-154. ISSN 1001-6279.
- ³⁸ ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Effect of Orifice Geometry on Particle Discharge Rate for a Flat-Bottomed, Cylindrical Hopper. *Particulate Science and Technology*, 2012, 30, s. 316-328. ISSN 1548-0046.
- ³⁹ MANKOC, C., JANDA, A., ARÉVALO, R., PASTOR, J. M., ZURIGUEL, I., GARCIMARTÍN, A., MAZA, D.: The flow rate of granular material through an orifice. *Granular Matter* 9, 2007, s. 407–414. ISSN 1434-7636.
- ⁴⁰ TIGHE, B. P., SPERL, M.: Pressure and motion of dry sand. *Granular Matter* 9, 2007, s. 141–144. ISSN 1434-7636.
- ⁴¹ de RYCK, A., CONDOTTA, R., DODDS, J. A.: Shape of a cohesive granular heap. *Powder Technology*, 2005, 157, s. 72-78. ISSN 0032-5910.
- ⁴² ARMOR PHARMA: *Excipress*™ GR 150, k 21.8.2018.
<http://www.armor-pharma.com/our-offer/excipress/excipress-gr150/>
- ⁴³ FMC BIOPOLYMER: *Meeting your challenges today and tomorrow. Avicel PH. Binders*, k 21.8.2018.
https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/1556~v~data_8522.pdf
- ⁴⁴ MEGGLE PHARMA: *InhaLac*® 120, k 21.8.2018.
<https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/21-inhalac-120.html>
- ⁴⁵ ZAKOWIECKI, D., LACHMANN, M., HEß, T.: *Beyond just a filler – application of calcium phosphates in direct compression formulations*, k 21.8.2018.

<http://www.expressbpd.com/?s=calcium+phosphates&search-type=pharma>

⁴⁶ TEREOS SYRAL: *Merisorb* ®200 Sorbitol Powder, k 26.1.2019

<https://www.ulprospector.com/en/eu/Food/Detail/5031/190095/Merisorb-Sorbitol-Powder>

⁴⁷ BENEIO: *Palatinose*™ PST-N, k 26.1.2019

<https://www.beneo.com/ingredients/human-nutrition/functional-carbohydrates/palatinose>

⁴⁸ ŠOFRANKOVÁ, A.: *Fraktálne aspekty sypného a konsolidačného chovania mikrokryštalickej celulosy*. Diplomová práca. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 60 s.

⁴⁹ PAZDERKOVÁ, J.: *Hodnocení sypných vlastností laktosy*. Diplomová práca. 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 68.

⁵⁰ HURYCHOVÁ, H., LEBEDOVÁ, V., ŠKLUBALOVÁ, Z., DZÁMOVÁ, P., SVĚRÁK, T., STONIŠ, J.: Fractal aspects of the flow and shear behaviour of free-flowable particle size fractions of pharmaceutical directly compressible excipient sorbitol. *Česká a slovenská farmacie*, 2016, 65, s. 221-225. ISSN 1805-4439.

⁵¹ ASTM C 1444-00 Standard Test Method for Measuring the Angle of Repose of Free-Flowing Mold Powders, k 30.4.2019

<https://www.astm.org/Standards/C1444.htm>

⁵² DESROSIERS LACHIVER, E., ABATZOGLOU, N., CARTILIER, L., SIMARD, J. S.: Insights into the Role of Electrostatic Forces on the Behavior of Dry Pharmaceutical Particulate Systems. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23 (5), s. 997-1007. ISSN 0724-8741.