

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**

**ROVNICE SYPÁNÍ. SORBITOL
FLOW EQUATION. SORBITOL**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: HANA ČERMÁKOVÁ

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr.Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2015

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

V Hradci Králové 30. 4. 2015

Poděkování

Děkuji vedoucí práce doc. PharmDr.Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení práce a poskytování cenných rad. Také bych ráda poděkovala Ing.Haně Hurychové a paní Janě Fendrichové za technickou pomoc.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Použité symboly a zkratky	9
5	Úvod.....	10
	Teoretická část	11
5.1	Vlastnosti částic a práškových vrstev	11
5.1.1	Velikost částic.....	11
5.1.1.1	Definování velikosti	11
5.1.1.2	Statistické vyhodnocení velikosti částic	12
5.1.2	Tvar částic.....	13
5.1.3	Metody měření tvaru a velikosti	15
5.1.3.1	Mikroskopie.....	15
5.1.3.2	Sítová analýza.....	16
5.1.3.3	Laserová difrakce	17
5.2	Sypnost.....	18
5.2.1	Metody měření sypnosti.....	19
5.2.1.1	Sypný úhel	19
5.2.1.2	Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HP)	21
5.2.1.3	Průtok otvorem	22
5.2.1.4	Smyková cela.....	23
5.3	Sypná hustota	24
5.4	Setřesná hustota.....	25
6	Experimentální část.....	26
6.1	Použité suroviny.....	26
6.2	Použité přístroje	26
6.3	Použité metody.....	26

6.3.1	Analytické prosévání	26
6.3.2	Optická mikroskopie	27
6.3.3	Stanovení sypné hustoty	27
6.3.4	Stanovení setřesné hustoty	28
6.3.5	Stanovení sypného úhlu	28
6.3.6	Stanovení rychlosti sypání	29
6.3.7	Určení parametrů rovnice sypání	29
7	Výsledky	30
8	Diskuse	44
8.1	Charakterizace materiálu	44
8.2	Hodnocení sypných vlastností	45
9	Závěry	47
10	Seznam obrázků	48
11	Seznam tabulek	49
13	Použitá literatura	50

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

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

Posluchač: Hana Čermáková

Název diplomové práce: Rovnice sypání. Sorbitol

V této diplomové práci jsou studovány granulometrické, sypné a konsolidační vlastnosti sorbitolu pro přímé lisování. Je sledován vliv velikosti částic na sypnou a setřesnou hustotu, úhel sypání a na rychlost sypání modelovou konickou násypkou s různým průměrem otvoru. Závislost rychlosti sypání (g/s) velikostních frakcí na průměru otvoru je modelována rovnicí Jones-Pilpel s přesností zpětného odhadu rychlosti sypání cca 10 %.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Consultant: doc.PharmDr.Zdeňka Šklubalová, Ph.D
Student: Hana Čermáková
Title of Thesis: Flow equation. Sorbitol

In this diploma thesis, the granulometric, bulk and consolidation properties of sorbitol for direct compression are studied. The effect of particle size on bulk and tapped density, angle sprinkles and the flow rate through the model conical hopper with a different orifice diameter are examined. The relationship of the flow rate (g/s) of particle size fractions on the orifice diameter is modelled by the Jones-Pilpel equation with the accuracy of the flow rate prediction approximately 10 %.

3 Zadání

Cílem diplomové práce je v teoretické části zpracovat přehled metod pro hodnocení velikosti částic s ohledem na ovlivnění tokových vlastností práškových látek.

Experimentální část bude zaměřena na hodnocení granulometrických charakteristik sorbitolu pro přímé lisování a hodnocení jeho sypných a konsolidačních vlastností.

Dílním cílem je studium závislosti rychlosti sypání na velikosti otvoru testovací násypky.

4 Použité symboly a zkratky

Symbol	Jednotka	Význam
A	bezrozměrná	parametr rovnice Jones a Pilpel
CI	%	Index stlačitelnosti
D	mm	velikost otvoru
d_b	g/ml	sypná hustota
d_t	g/ml	setřesná hustota
HP	bezrozměrná	Hausnerův poměr
n	bezrozměrná	exponent rovnice Jones a Pilpel
Q	g/s	rychlost sypání
SD	bezrozměrná	směrodatná odchylka
T	°C	teplota
V_0	ml	počáteční objem
V_f	ml	konečný setřesný objem
$V_{100}, V_{500}, V_{1250}$	ml	objem po příslušném počtu sklepnutí
x	mm	geometrický průměr
x_{50}	mm	medián velikosti částic
α	°	sypný úhel
g	g/s^2	gravitační zrychlení
m	g	hmotnost
N	bezrozměrná	počet měření
h	cm	výška kužele
2r	cm	základna kužele
R	bezrozměrná	parametr rovnice
\hat{Q}	g/s	odhad rychlosti sypání

5 Úvod

Sorbitol (sorbit, D-glucitol) je alkoholický cukr bílé barvy vyskytující se v práškové i kapalně formě. Je obsažen v ovoci, zejména v třešních a hruškách. Průmyslově se vyrábí redukcí glukosy. Sorbitol se používá jako náhradní sladidlo pro diabetiky.

Ve farmacii a medicíně se využívá k redukcí vody v těle a dále jako složka v parenterální výživě nebo také jako přísada do sirupů.¹

Tvar a velikost částic jsou důležité z důvodu možného ovlivnění některých důležitých fyzikálních a chemických vlastností částic jako je např. tekutost, jednotnost, disoluce, uvolňování, biodostupnost a stabilita. Tyto vlastnosti ovlivňují bezpečnost a účinnost léčiva.²

Sypnost je hlavní faktor pro výrobu, ale také pro procesy zpracování ve farmaceutickém průmyslu, jako je např. transfer násypkou, skladování, separace, lisovací procesy, fluidní granulace. Hodnocení sypnosti je důležité pro výběr vhodného zásobníku, aby nedocházelo k ucpávání otvoru a nedošlo až k úplnému zastavení sypání.³

Teoretická část

5.1 Vlastnosti částic a práškových vrstev

Mezi nejdůležitější granulometrické parametry ovlivňující chování částic, patří velikosti částic, distribuce částic dle velikosti a jejich tvar. U tvaru se sleduje hlavně jeho pravidelnost, u distribuce se hodnotí zastoupení daných velikostních frakcí. Velikost částic je důležitá jak u parenterálních roztoků tak tablet při jejich zpracování do lékové formy.²

5.1.1 Velikost částic

U velikosti částic je hlavní poměr povrchové plochy k objemu.

$$\text{Dle vzorce: } \frac{S}{V} = \frac{6}{d} \quad (1)$$

S...povrchová plocha

d...průměr částice

V...objem částice

Celková plocha částic je do značné míry ovlivněna velikostí částic. U částic s vyšším poměrem povrchu k objemu, platí, že mají více povrchu dostupného pro interakce. Jak velikost částic klesá počet kontaktních bodů roste. Malé částice mají mnohonásobně větší počet kontaktních bodů než větší částice a z toho plyne, že malé částice by byly více soudržné. Snížení velikosti částic obecně snižuje tekutost a zvyšuje mechanickou pevnost.²

5.1.1.1 Definování velikosti

Prvním krokem je odběr reprezentativního vzorku. Jakákoliv analýza je jen tak dobrá, jak kvalitně byl proveden odběr vzorku. Cílem každé analýzy velikosti je shrnout způsob, který poskytuje maximum informací souvisejících s vlastností částic. Velikost částic může být nejčastěji definována průměrem nebo poloměrem. Pro kulovité částice je průměr a poloměr snadno měřitelný a dobře definovatelný. Mnoho částic použitých v tabletách však nemá kulovitý tvar, mají rozdílné průměry a žádný z těchto průměrů nevede k informacím o povrchu a objemu částice. V současné době

nejvíce používané metody pro definování částicové velikosti jsou ekvivalentní průměr a statický průměr.

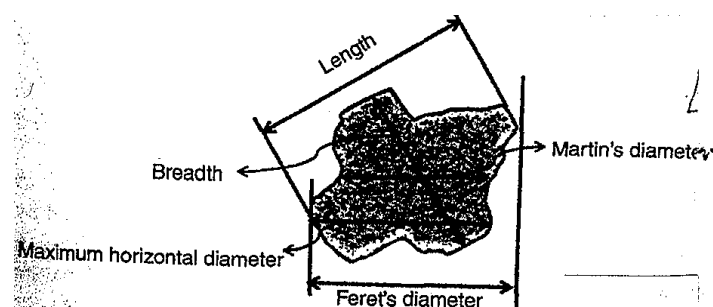
Ekvivalentní průměr se používá pro jednoznačně definování velikosti částic nepravidelných tvarů. Tato metoda je založena na geometrii nebo fyzikálních vlastnostech částic. Výhodou je, že poskytuje jednoznačnou charakterizaci velikosti částic pro další metody měření.²

Statistický průměr je nejčastěji používán v mikroskopii, snadno a rychle měřitelná metoda. Tato metoda neposkytuje informace o vlastnostech částic jako je objem, plocha.²

Statický průměr zahrnuje tyto průměry:

- 1) Martinův průměr (průměr částice, bod, který rozděljuje částici do dvou rovin)
- 2) Feretův průměr (vzdálenost mezi dvěma paralelními tečnami k náhodně orientované částici)
- 3) Délka (nejdelší rozměr od hrany k hraně)
- 4) Šířka (nejdelší rozměr pravého uhlu k délce)

Většina těchto parametrů předpokládá náhodnou orientaci částic při pozorování v mikroskopu.² **Chyba! Záložka není definována.**⁴



Obr.č.1.: Nejpoužívanější průměry částic²

5.1.1.2 Statistické vyhodnocení velikosti částic

Je známo, že žádný reálný vzorek není složen z částic jedné velikosti ale z částic řady různých velikostí. Měření použitá k určení velikosti částic slouží k poskytnutí informací o daném souboru částic, především o průměrné velikosti částic a celkové distribuci velikostí částic ve vzorku.⁵

Statistické vyhodnocení velikosti částic se provádí nejčastěji vytvořením histogramu, kde se zobrazuje pravděpodobnost rozdělení velikosti částic. Určuje

průměrnou velikost částic. Dále se může použít logaritmická křivka normální distribuce, která se týká především malých částic vzniklých např. mletím, které mají asymetrickou distribuci.²

Zde se používají dva parametry charakterizující normální distribuci částic a to střední velikost částic a standardní odchylka, které plně popisují tuto distribuci.⁵

Dalším používaným statistickým parametrem je medián, jeden z používaných parametrů charakterizující polohu částic.

Dále může být použita křivka kumulativní distribuce, vyjadřuje závislost velikosti částic na pravděpodobnosti.²

Tato křivka se získá přepočtením zastoupení částic v jednotlivých velikostních frakcích na procenta a vynesení do histogramu v závislosti na velikosti těchto částic. Křivka kumulativní distribuce pak může být rostoucí nebo klesající v závislosti na povaze studovaného vzorku.⁵

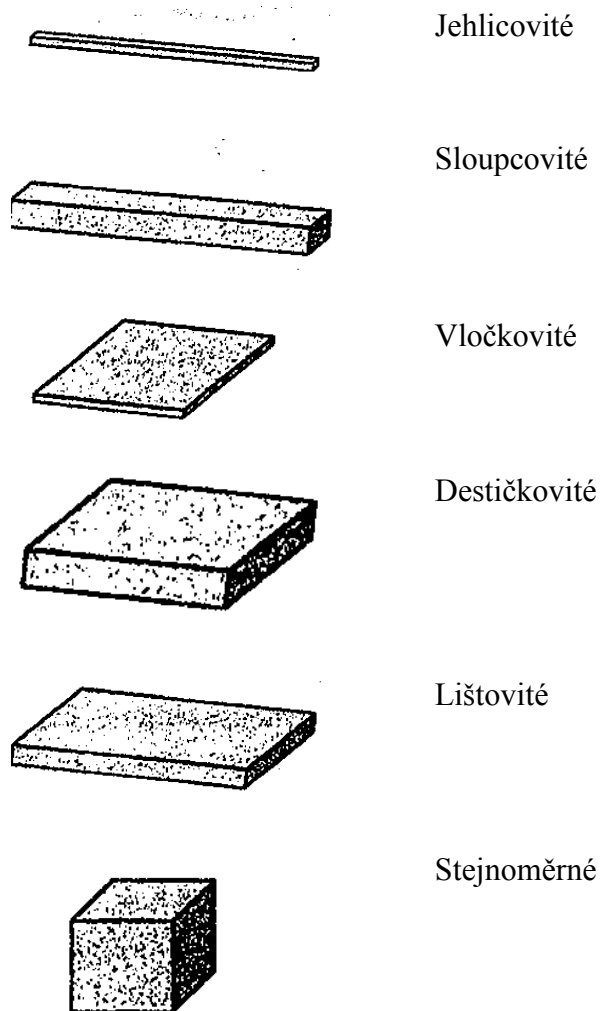
5.1.2 Tvar částic

Hodnotí se především kulatost, hladkost a povrchová textura. Tvar částic je důležitý, protože může ovlivňovat některé důležité vlastnosti částic jako je tekutost, kompaktnost, jednotnost, disoluce, uvolňování, biodostupnost a stabilita. Tyto vlastnosti ovlivňují bezpečnost a účinnost léčiva. Částice s rozdílným tvarem a stejnou velikostí mají různé vlastnosti. Částice kulovité, mají dobrou tekutost stejně jako i podlouhlé částice. U částic s ostrými hranami dochází již ke snížení tekutosti. Nepravidelné částice se vyznačují nízkou tekutostí, protože zde dochází ke vzniku přemostění např. u vláknitých částic je velmi nízká tekutost právě z důvodu snadného vzniku přemostění.²

Hodnocení tvaru částic: ^{4,5}

- Jehlicovité- dlouhé částice s podobnou tloušťkou a šířkou
- Sloupcovité- dlouhé,tenké částice, jejichž šířka a tloušťka je větší než u předchozích částic
- Vločkovité-tenké, ploché částice s podobnou délkou a šířkou
- Destičkovité-ploché částice s podobnou délkou a šířkou ale tloušťka je větší než u předchozích částic

- Lištové- dlouhé, tenké a čepelovité částice
- Stejněměrné- částice s podobnou délkou, šířkou a tloušťkou, jsou jsem řazeny kulovité a krychlové částice



Obr.č.2.: Tvary částic^{4,5}

Tvar částic se popisuje pomocí dalších parametrů:^{4,5}

- Rohy- úhlovité, kulaté, hladké, ostré, rozlomené
- Optický vzhled-barva, průhlednost, opalescence
- Defekty – inkluze, okluze
- Trhliny-částečné, rozlomené
- Hladkost – bez nepravidelností, drsný

- Hrubost- hrbolaté, nerovné, nehladké
- Porozita- otevřené průchody
- Dolíčky-malé vpadliny

Někdy se rovněž můžou vyskytnout částice, které agregují nebo aglomerují do více-komplexních struktur.

Hodnocení se provádí dle stupně asociace: ^{4,5}

- Lamelární-naskládané desky
- Agregáty-hmota adheovaných částic
- Aglomeráty –ztavené nebo ztmelené částice
- Konglomeráty- směs dvou nebo více typů částic
- Sfěrolity-radiální cluster
- Drúzy-větší částice pokryté malými

Tyto farmaceutické popisy tvaru částic jsou odvozeny z obecného konceptu krystalografických zvyků. Konkrétní tvar krystalu závisí na mnoha faktorech, jako je teplota, tlak a složení krystalizujícího vzorku. Vzhled krystalu odráží vnitřní strukturu pevné formy.⁵

5.1.3 Metody měření tvaru a velikosti

Po získání reprezentativního vzorek můžeme provést analýzu. Nejčastěji používané metody jsou síťová analýza, mikroskopie a laserová difrakce. Používají se pro charakterizaci velikosti a tvaru částic.²

5.1.3.1 Mikroskopie

Je jediná metoda umožňující přímé pozorování částice. Umožňuje měření velikosti, tvaru a stupně agregace a zjištění celkového počtu částic. Velikost těchto měřených částic se pohybuje v rozmezí 1 μm a více. Tvary částic jsou kvalitativně charakterizovány tímto měřením. Rozlišujeme tyto tvary jehlicovitý, sloupovitý, vločkovité, destičkovité, lištovitý a stejnoměrné.

Měřením velikosti částic nám umožňuje zařazení těchto částic do velikostních tříd a určení maximální velikosti částic.

Princip světelné mikroskopie je založen na schopnosti zvětšit objekt kombinací čoček. Nejdůležitější při jejím použití je příprava vzorku a náhodná orientace částic ve vzorku, která se neopatrným roztěrem může změnit a vést k nesprávným výsledkům. Optická mikroskopie je vhodná pro charakterizaci nesférických částic. Používá se suchá nebo mokrá cesta.²

5.1.3.2 Sítová analýza

Sítovou analýzou dochází k rozdělování částic podle jejich středního velikostního rozměru. Tato metoda je vhodná pro částice s velikostí 75 μm a větších, poskytuje informace o množství prášku vzorku v procentech hmotnostních v daných velikostních rozmezích částic. K hodnocení distribuce velikostí částic materiálu ve farmacii se používá jen v případech, kdy nejméně 80 % částic je větších než 75 μm .

U menších částic s malou hmotností nedochází ke vzniku dostatečné síle potřebné k překonání povrchových sil a tím k jejich slepení na síť a zadržení i těch částic, které by normálně projít měly. Nevhodné je použití uvedené metody u mastných nebo kohezních prášků, které mají rovněž tendenci ucpávat síta. Sítová analýza slouží k odhadu celkové distribuce velikosti částic daného materiálu. Provádí se v prostředí, kde se udržuje relativní vlhkost vzduchu, aby nedocházelo k přijímání nebo ztrátám vlhkosti vzorku.⁶

Analytická zkušební síta použitá pro sítovou analýzu jsou vyrobená z drátěného pletiva, které tvoří u jednotlivých sít různě velké čtvercové otvory.⁷

Principem této metody je skládání sít na sebe s rostoucím stupněm hrubosti. Vzorek se umístí na vrchní síto a takto složená sada se podrobí standardní době třepání. Každé síto je následně zváženo a hmotnost zaznamenána. Síta jsou vybrána tak, aby pokryla celé velikostní rozmezí částic, které jsou obsaženy v testovaném vzorku. Použitá síta v sadě by se měla lišit plochou otvorů násobkem odmocniny ze dvou. Rovněž je důležité použít množství vzorku, nejčastěji se používá dolní hranice hmotnosti vzorku a to 25,0 g. Není-li uvedena pro daný materiál hmotnost zkoušeného vzorku, použije se pro zkušební síta s průměrem 200 mm zkušební vzorek o hmotnosti 25,0 g až 100,0 g v závislosti na sypné hustotě vzorku.

Nejvhodnější použitá hmotnost testovaného materiálu se stanoví zkušebním proséváním zvážených množství vzorku a to 25,0 g, 50,0 g a 100,0 g při stejné době třepání a určí se nejvhodnější množství.⁶

Třepání může být vytvořeno buď vibračním pohybem nebo vodorovným krouživým pohybem a také pomocí ultrazvuku. Během validace metody sítové analýzy se stanoví dva nejdůležitější parametry a to preciznost a přesnost. Preciznost se určí opakovaným měřením velikosti částic provedeným 3-5krát a srovnáním procentuálního výtěžku každé frakce jednotlivých měření. Přesnost je zjištěna měřením standardního prášku složeného ze skleněných kuliček o velikosti mikronu se známou distribucí velikostí částic.⁷

Na začátku samotné analýzy se zváží každé síto s přesností 0,1 g, zvážené množství vzorku se převede na nejvyšší síto a uzavře víkem. Sestavená sada sít se nechá třepat 5 minut poté se, každé síto opatrně zváží, aby se zabránilo ztrátám vzorku neopatrnou manipulací. Tento postup se provádí opakovaně, dokud se nedosáhne koncového bodu analýzy. Zkouška se ukončí při dosažení koncového bodu sítové analýzy, který nastává v okamžiku, kdy se hmotnost na každém zkušebním síti nelíší o více než 5 % nebo 0,1 g oproti předchozímu měření. Na konci analýzy se sečtou hmotnosti vzorku na jednotlivých sítích. Celkové ztráty nesmí přesáhnout 5 % hmotnosti původního vzorku. Pokud částice zachycené na sítích jsou ve shlucích je jasné, že použití této zkoušky je nevhodné a je nutné použít jinou metodu analýzy velikosti částic.⁶

5.1.3.3 Laserová difrakce

Zatím méně používaná z těchto metod, kdy se měří v širokém rozsahu velikosti částic a jde o účinné a rychlé měření. Nutné je menší množství vzorku, pokud bychom pracovali s větším množstvím vzorku jsou výsledky špatně hodnotitelné. Za předpokladu, že jsou částice kulovitého tvaru, může být použita k měření různých fyzikálních forem, jako jsou suchý prášek, suspenze, emulze atd.²

U měření rozptylu světla jsou nejvíce používány dvě metody s ohledem na velikost částic a úhel rozptylu světla. První je s použitím velkého úhlu rozptylu světla pro určení částic velmi jemných a druhá s použitím malého úhlu rozptylu pro stanovení velkých částic. Těmito měřeními získáme informace o velikosti částic a jejich

distribuci ve vzorku. Velmi důležitá u tohoto měření je stejná metoda přípravy vzorku, stejný systém pro měření laserové difrakce a stejně nastavené parametry měření. Pokud tyto podmínky dodržíme, získáme přesné hodnoty a při opakovaném měření dosáhneme shodných výsledků. Tato metoda bude stále častěji používanou metodou sloužící k hodnocení velikosti a distribuce částic farmaceutických materiálů a to díky jejímu relativně jednoduchému použití a možnosti hodnocení i velmi jemných částic.⁸

5.2 Sypnost

Provádí se u tuhých látek rozdrobených nebo jinak upravených, zejména prášků, a jeho podstatou je sledování jejich schopnosti téci. Podle sypných vlastností testovaného materiálu použijeme vhodnou násypku s definovaným průměrem a uhlím sklonu. Násypka se skládá z válcovité části a spodní konické nebo pyramidové části, přičemž násypky mohou být různého tvaru. Záleží především na použitém přístroji, metodě, tvaru a velikosti částic aby docházelo k rovnoměrnému sypání bez ucpávání násypky. Dalšími faktory, které mohou ovlivnit sypnost jsou obsah vlhkosti a relativní vlhkost, teplota, doba skladování, vibrace, přetlak a chemické složení vzorku.⁹

Sypnost je hlavní faktor pro některé procesy při výrobě a zpracování ve farmaceutickém průmyslu, jako je např. transfer násypkou, skladování, separace, lisovací procesy, fluidní granulace a některé testovací metody.³

Důležité je rovněž získání reprezentativního vzorku pro analýzu, protože je nezbytné, aby odebrané množství vzorku potřebného pro analýzu odpovídalo zastoupením a koncentrací složek výchozí látky, ze které je vzorek odebrán. Je řada metod k dosažení uvedeného cíle, z nichž nejpoužívanějšími se u práškových materiálů jeví metoda odběru z vrcholu, odběru pomocí rotujícího přístroje a odběru vzorku vytvořením kužele s jeho následným rozdělením na čtyři části s odběrem dvou protilehlých částí. Poslední z těchto metod je nejspolehlivější, přesto je však nejvíce používána metoda pomocí rotujícího přístroje, která je hodnocena jako přiměřená metoda k získání reprezentativního vzorku.¹⁰

5.2.1 Metody měření sypnosti

Nejběžnější používané metody jsou:

- Sypný úhel
- Index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr
- Průtok otvorem
- Smyková cela

Mimo to je známa cela řada modifikací těchto metod. Velmi důležitá je standardizace metod spolu s tím, že zvolené metody musí být praktické, užitečné, opakovatelné a dostatečně citlivé. Důležité je, že pouze jedna metoda není schopna zcela charakterizovat tokové vlastnosti dané látky. Proto se nejčastěji používá kombinace více metod.¹¹

5.2.1.1 Sypný úhel

Úhel sypnosti je konstantní a trojrozměrný úhel vztažený k vodorovné základně.

Charakterizuje tokové vlastnosti pevných látek. A nejčastěji je určen třením částic nebo odporem k pohybu mezi částicemi. Výsledky jsou závislé na použité metodě.

Mezi nejčastější potíže komplikující měření jsou segregace a konsolidace materiálu nebo provzdušňování materiálu při vytváření kužele.

Lze měřit statický sypný úhel nebo dynamický sypný úhel. Rozdíl mezi těmito dvěma metodami je, že u statického sypného úhlu mohou být dvě experimentálně proměnné a to buď výška „nálevky“ (mění se výška nálevky, přes kterou prášek prochází, vztažená k základně) nebo průměr kužele, který se vytvoří na základně (mění se průměr kužele na základně). Toto měření je základní metoda měření sypného úhlu. Ostatní metody byly vytvořeny obměnou této metody.

Dynamický sypný úhel naproti tomu se určí pomocí naplněného, pomalu rotujícího válce (s plochým, krytým dnem) s otáčením nastaveným na určitou rychlost. Dynamický sypný úhel je úhel vztažený na vodorovnou rovinu a vytvořený tekoucím práškem. Dále vnitřní úhel kinetického tření, je definován oddělováním částic v horní

vrstvě vzorku (kde částice kloužou směrem dolů) a dolní vrstvě (kde částice rotují ve válci pomocí roviny).

Odtokový sypný úhel je další možností měření sypného úhlu, kdy dochází k vytvoření kužele prášku umožněním odtoku nadbytečného množství materiálu v zásobníku na základnu s fixním průměrem.¹¹

Materiály obsahující více složek, které mají širokou distribuci velikostí částic poskytují hodnoty sypného úhlu, které je obtížné interpretovat a je obtížné toto měření znovu opakovat se stejnými výsledky. Ale i přes tyto problémy je sypný úhel užitečný nástroj ke klasifikaci materiálu.

Při měření této veličiny, bychom se měli zaměřit především na formovací proces a to především na výšku (ze které materiál padá dolů) a velikosti otvoru násypky a také na použitou metodu měření.¹²

Obecné měřítko tekutosti pro měření sypného úhlu

I když existují rozdíly v kvalitativním popisu toku prášků, většina farmaceutické literatury je v souladu s klasifikací dle Carra¹³ viz tab.č. 1.:

Toková vlastnost	Sypný úhel (°)
výborná	25-30
dobrá	31-35
přiměřená	36-40
průměrná	41-45
špatná	46-55
velmi špatná	56-65
velmi, velmi špatná	větší než 66

Sypný úhel není vnitřní vlastností prášku a do značné míry závisí také na způsobu vytvoření kužele. Měření by mělo být prováděno v prostředí bez jakýchkoliv vibrací a na pevné podložce. Nejideálnější je sypný úhel v rozmezí 25-30°, ale i sypný úhel v rozmezí 40-50 ° je ještě přijatelný.¹¹

5.2.1.2 Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HP)

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr udává míru interakcí mezi částicemi a z toho vyplývající tokové vlastnosti materiálu. U dobře tekoucích materiálu jsou interakce velmi nízké a hodnoty sypné a setřesné hustoty použité dále pro výpočet těchto veličin jsou bez významných odchylek. Jiná situace je u špatně tekoucích materiálů, kde jsou interakce vysoké a obě hustoty se od sebe značně liší.

V poslední době se stanovení indexu stlačitelnosti a také Hausnerova poměru staly velmi oblíbené pro předpověď chování toku prášků. Index stlačitelnosti byl navržen jako nepřímé měřítko sypné hustoty dále tvaru, velikosti, povrchu a obsahu vlhkosti a soudržnosti materiálu. Všechny tyto uvedené veličiny mohou ovlivnit index stlačitelnosti.¹¹

Obě výše uvedené veličiny se stanoví pomocí podílů objemů, a to počátečního objemu a konečného setřesného objemu nebo lze i pomocí hustot sypné a setřesné.¹¹

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (2)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (3)$$

HP...Hausneruv poměr

CI...Index stlačitelnosti (%)

V_0počáteční objem (ml)

V_fkonečný setřesný objem (ml)

Obecné měřítko tekutosti pro měření Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti

Klasifikace dle Carra¹³ viz. tab.č. 2.:

Index stlačitelnosti	Charakter toku	Hausneruv poměr
1-10	výborný	1,00-1,11
11-15	dobrý	1,12-1,18
16-20	přiměřený	1,19-1,25
21-25	průměrný	1,26-1,34
26-31	špatný	1,35-1,45
32-37	velmi špatný	1,46-1,59
větší než 38	velmi, velmi špatný	vetší než 1,60

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr nejsou vnitřní vlastností prášku a jsou závislé na použité metodě jejich stanovení.¹¹

5.2.1.3 Průtok otvorem

Měření průtoku materiálu otvorem lze použít jen u volně tekoucích materiálů a závisí nejen na částicích ale i na použité metodě. Nejčastěji je používáno měření množství materiálu, které vyteklo za určitý časový úsek z určitého typu nádoby (násypky, válce) s určitým tvarem a určitou velikostí otvoru. Lze také měřit čas, za jaký proteče otvorem odměřené množství materiálu.

Obecně platí, že nejvhodnější je válcová nádoba s kruhovým otvorem, jehož průměr je větší než šestinásobek průměru částice. Můžeme měřit hmotnostní nebo objemový průtok. První možnost je jednodušší, ale materiály s vysokou hustotou zkreslují výsledky měření, proto nečastěji používá objemový průtok.

Měření může být kontinuální nebo diskontinuální.¹¹

Nejčastěji se používá měření času, který je potřeba pro protečení 100,0 g prášku otvorem nebo měření množství prášku, které proteče otvorem za 10,0 s.

Průtok otvorem je závislý na rychlosti vytékání, na průměru otvoru a na velikosti a hustotě částic.¹¹

Je charakterizován rovnicí sypání dle Jones a Pilpela¹⁴:

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

D velikost otvoru (mm)

A,n...parametry rovnice

Q.....rychlost sypání (g/s)

d_b.....sypná hustota (g/ml)

g.....gravitační zrychlení (g/s²)

Průtok otvorem není jen vnitřní vlastností prášku závisí i na použité metodice.¹¹

5.2.1.4 Smyková cela

Poskytuje přesnější a důkladnější definování sypných vlastností prášku. Tato metoda poskytuje řadu různých parametrů, jako jsou meze průtažnosti, pevnost v tahu ale i další, z nich odvozené parametry.¹¹

Měření je však časově a finančně náročné a vyžaduje dobře proškolený personál. Tuto metodu lze použít také ke stanovení kritických parametrů násypky a zásobníku, což je velmi důležité pro návrhy těchto zařízení.¹⁵

Smyková cela se skládá z válcovité smykové cely umístěné mezi dolní nepohyblivou základnu a horní pohyblivou část (prsteneček). Principem je stanovení síly potřebné k průniku pohyblivé horní části do vrstvy prášku. Měření slouží k charakterizaci toku prášku, tak jako jiné, výše uvedené metody.¹¹

Vedle metody smykové cely se dá také použít měření pomocí Jenikeho smykového přístroje. Tato metoda byla vyvinuta Andrew W. Jenike, jako nástroj pro návrh ideálního tvaru násypky. V průmyslu je používána jako dostatečně spolehlivý ukazatel konstrukce síla.¹⁶

Zařízení se skládá z dolní nepohyblivé základny ve tvaru kruhu, horní pohyblivé kruhové základny a vše je uzavřeno víčkem umístěným navrchu zařízení.¹⁷

U této metody dochází k rovnoměrnějšímu smyku, ale je potřeba použít více materiálu a více času pro testování. Na vzorek se nechá působit svislé napětí a měří se vzniklé smykové napětí potřebné k porušení rovnováhy.¹⁸

Při zpracování výsledků je vždy nutno uvést použité zařízení a použitou metodu.¹¹

5.3 Sypná hustota

Je poměr hmotnosti nesetřeseného prášku a jeho objemu. Objem zahrnuje i objem pórů mezi částicemi. Proto sypná hustota závisí nejen na částicích ale i na jejich prostorovém uspořádání. Sypná hustota je vyjádřena v gramech na mililitr.¹⁹

Výpočet dle vzorce:

$$d_b = \frac{m}{V_0} \quad (5)$$

d_bsypná hustota (g/ml)

mhmotnost (g)

V_0objem počáteční (ml)

Měření sypné hustoty se provádí třemi metodami. První metoda zpracovává vzorek o známé hmotnosti a měří jeho objem pomocí odměrného válce, druhá metoda stanoví hmotnost vzorku o známém objemu prošlého volumetrem do nádoby nebo, což je třetí metoda prošlého do jiné měřicí nádoby. Před měřením je nutné nechat projít prášek sítem, aby došlo k rozvolnění aglomerátů vzniklých při skladování. Nejčastěji se k tomu používají síta s velikostí ok do 1,0 mm. Je nezbytné postupovat opatrně, aby nedošlo k změně vlastností materiálu nevhodným zacházením. Nevhodné nakládání a uchovávání materiálu může mít vliv nejen na sypnou hustotu ale i na další veličiny související se sypností.¹⁹

5.4 Setřesná hustota

Setřesná hustota je poměr hmotnosti vzorku a objemu odpovídajícímu počtu sklepnutí, nejčastěji používaný objem je po 1250 sklepnutích. Setřesná hustota je vyjádřena v gramech na mililitr.²⁰

Výpočet dle vzorce:

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (6)$$

d_tsetřesná hustota (g/ml)

mhmotnost (g)

V_{1250} ..setřesný objem po 1250 sklepnutích (ml)

Setřesná hustota se získá po mechanickém sklepnutí materiálu nejčastěji v odměrném válci. Nejprve se zaznamená počáteční objem a pak se sledují objemy po určité době sklepnutí, nejvíce používané jsou setřesné objemy po 10, 500, 1250 a 2500 sklepnutích. Samotné sklepnutí se provádí pomocí speciálního přístroje, na nějž se umístí odměrný válec nebo speciální nádobka. Dochází k pohybu materiálu po určité ose, nejčastěji směrem nahoru a dolů. Sklepnutí je třeba provádět šetrně, aby nedocházelo ke změnám vlastností materiálu. Je mnoho modifikovaných metod používaných k měření setřesné hustoty. Také je nutné zaznamenat výšku, ze které bylo prováděno sklepnutí, ta je u různých metod odlišná.

Hodnoty sypné a setřesné hustoty jsou používány k výpočtům Indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru charakterizující tokové vlastnosti materiálu a interakce mezi částicemi v materiálu.²⁰

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Sorbitol (Merisorb 200, Tereos Syral)

6.2 Použité přístroje

Analyzátor vlhkosti XM 60 (PRECISA, Švýcarsko)

Vibratory Sieve Shaker AS 200 basic (RETSCH, Německo)

Scott volumetr COPLEY (SOTAX, Velká Británie)

Tapped Density Tester (ERWEKA, Německo)

Automated powder analyser and granulate testing system type PTG S3 (PHARMATEST, Německo)

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

6.3 Použité metody

Všechna měření byla prováděna při teplotě v rozmezí $21 \pm 1^\circ\text{C}$ a relativní vlhkosti vzduchu v rozmezí $29 \pm 2\%$. Na začátku měření byl stanoven průměrný obsah vlhkosti v materiálu $0,79\% \pm 0,3$ ($N = 3$).

6.3.1 Analytické prosévání

Postupovala jsem podle Českého Lékopisu 2009.⁶ Použila jsem tyto velikosti sít: 80, 125, 200, 300, 400 a 500 μm . Každé zkušební síto jsem zvažila s přesností na 0,1 g. Síta jsem seřadila vzestupně a na nejvyšší síto jsem nasypala 50,0 g vzorku sorbitolu (MS200), zvážené také s přesností na 0,1 g a zakryla jsem jej víkem. Na přístroji jsem nastavila amplitudu kmitání 30. Takto sestavenou sadu jsem nechala třepat 35 minut, následně jsem opět zvažila každé síto s přesností na 0,1 g. Analýza byla ukončena, jestliže se hmotnost síta nelišila o více než 5 % oproti předchozímu

měření. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.3. Distribuci částic jsem vyjádřila jako histogram, obr.č.3.

Získané velikostní frakce jsem označila střední velikostí částic x (mm), vytvořenou jako geometrický průměr použitého rozmezí sít. Všechny vzorky frakcí včetně polydisperzního vzorku sorbitolu jsem použila pro další měření.

6.3.2 Optická mikroskopie

Postupovala jsem podle Českého lékopisu 2009.⁴ Na čisté podložní sklíčko jsem vložila malé množství vzorku a umístila jsem ho na stolek mikroskopu. Sledovala jsem velikost částic vzorku sorbitolu (MS200) při zvětšení 10 krát v jednom přímém pásu vzorku. Hodnotila jsem délku horizontální všech jednotlivých částic. Zjištěné velikosti jsem řadila do předem stanovených velikostních tříd. Určila jsem počet částic v daných třídách a vyjádřila kumulativní četnost částic (%). Z grafické závislosti kumulativního počtu částic na horním limitu třídy (třídní znak) jsem zjistila medián velikosti pro 50% kumulativní četnost x_{50} (μm). Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.4 a na obr.č.4 a obr.č.5.

6.3.3 Stanovení sypné hustoty

Postupovala jsem podle Českého Lékopisu 2009, Metoda 2 (Měření ve volumetru).¹⁹ Pro měření byl použit Scottův volumetr. Zvážíla jsem samotnou záchytnou nádobku o objemu 25 ml s přesností na 0,1 g. Navážila jsem 20,0 g vzorku a opatrně jsem jej nasypala do násypky opatřené 1,0 mm sítím. Při měření se prášek nechá volně sypat aparaturou do záchytné nádobky až do vytvoření kužele nad nádobkou. Toto přebytečné množství jsem opatrně zarovnal pomocí stěrky. Záchytnou nádobku se vzorkem jsem zvážíla na analytických váhách a zjistila hmotnost vzorku. Vyjádřila jsem sypnou hustotu d_b (g/ml), jako podíl hmotnosti prášku a jeho objemu.

Měření jsem 10 krát opakovala, vypočítala jsem průměrnou hustotu a směrodatnou odchylku (SD). Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.10 a porovnání hustoty sypné a setřesné na obr.č.6 a v tabulce č.11. včetně parametrů rovnice polynomu 2. stupně.

6.3.4 Stanovení setřesné hustoty

Postupovala jsem podle Českého Lékopisu 2009, Metoda 1.²⁰ Navážila jsem 50,0 g vzorku s přesností na 0,1 g. Navážené množství jsem převedla do 100 ml odměrného válce děleného po 1,0 ml. Odečetla jsem sypný objem (V_0). Odměrný válec jsem upevnila v přístroji. Sklepávání probíhalo z výšky $3 \pm 0,2$ mm. Nastavila jsem počet sklepnutí a odečetla příslušné objemy po 10, 100, 500 a 1250 sklepnutích.

Rozdíl mezi posledními dvěma setřesnými objemy (V_{500} , V_{1250}) byl menší než 2 ml, proto nebylo nutné provádět další měření při 2500 sklepnutích. Postup jsem pro každý vzorek 10 krát opakovala, vypočítala jsem setřesnou hustotu d_t (g/ml) a směrodatnou odchylku (SD).

Výsledky jsem využila pro výpočet Hausnerova poměru (HP) podle rovnice (2) a indexu stlačitelnosti (CI) podle rovnice (3). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.5, 6, 7, 8, 9 a 11 a na obr.č.6 srovnání hustoty sypné a setřesné.

6.3.5 Stanovení sypného úhlu

Postupovala jsem podle Českého Lékopisu 2009.¹¹ Měření sypného úhlu jsem prováděla na přístroji Automated powder analyser and granulate testing system type PTG S3 s násypkou o objemu 300,0 ml, opatřenou otvorem o velikosti 10 mm a plastovou deskou určenou pro měření sypného úhlu. Před každým měřením jsem provedla validaci pomocí validačního kužele s úhlem 30° , pokud hodnoty odpovídaly danému rozmezí uvedenému výrobcem, validace byla provedena správně. Měření jsem prováděla pro každou velikostní frakci 10 krát. Vyjádřila jsem úhel sypání α ($^\circ$). Sypný úhel se stanoví změřením výšky kužele prášku a vypočítá dle výpočtu.

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{0,5 \cdot 2r} \quad (7)$$

α ...sypný úhel ($^\circ$)

h ...výška kužele (cm)

$2r$...základna kužele (cm)

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.13 a na obrázku č.7.

6.3.6 Stanovení rychlosti sypání

Postupovala jsem podle Českého Lékopisu 2009.¹¹ K měření času sypání určené hmotnosti vzorku násypkou s požadovanou velikostí otvoru jsem použila přístroj Automated powder analyser and granulate testing system type PTG S3. Měřila jsem čas pro sypání 50,0 g vzorku naváženého s přesností na 0,1 g, násypkou o velikosti 300,0 ml s použitou velikostí otvorů 6, 8, 9, 10 a 15 mm.

Přípevnila jsem otvor na spodní část násypky. Navážené množství vzorku jsem převedla do násypky zespodu uzavřené záklopkou. Měřila jsem čas v sekundách (s přesností na 0,1 s) od otevření záklopkou do přesypání celého množství vzorku, a to pro každý vzorek a každou velikost otvoru 10 krát. Vyjádřila jsem rychlost sypání Q (g/s). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 14 a č.15. A na obrázku č.8 a č.9.

6.3.7 Určení parametrů rovnice sypání

Hodnotila jsem závislost hmotnostní rychlosti sypání Q (g/s) na průměru otvoru násypky. Pro výpočet parametrů charakterizujících sypání jsem použila rovnici (8) podle Jones a Pilpel.¹⁴ Zjištěné parametry jsou uvedené v tabulce č.16.

Parametry rovnice jsem využila pro zpětný odhad \hat{Q} podle upravené rovnice (4):

$$\hat{Q} = \left(\frac{D}{A}\right)^n \cdot \left(\frac{\pi}{4}\right) \cdot \sqrt{g} \cdot d_b \quad (8)$$

D velikost otvoru (mm)

A, n ...parametry rovnice

\hat{Q} odhad rychlosti sypání (g/s)

d_bsypná hustota (g/ml)

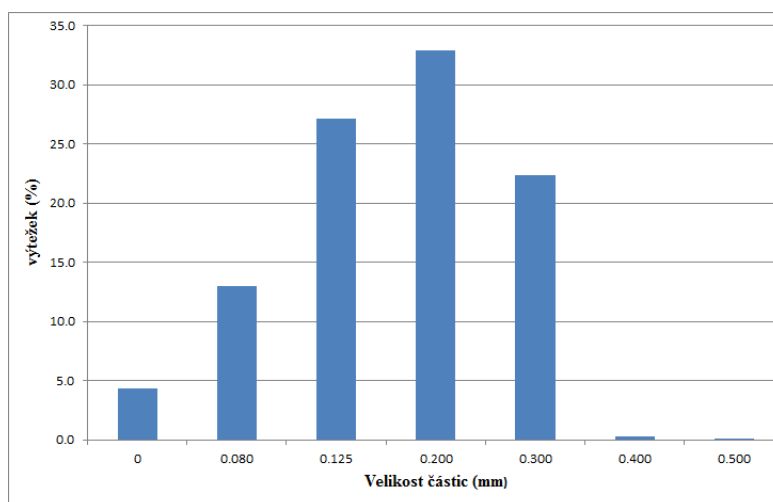
ggravitační zrychlení (g/s²)

Vyjádřila jsem průměrnou odchylku odhadu \hat{Q} (%) od experimentálně zjištěné Q .

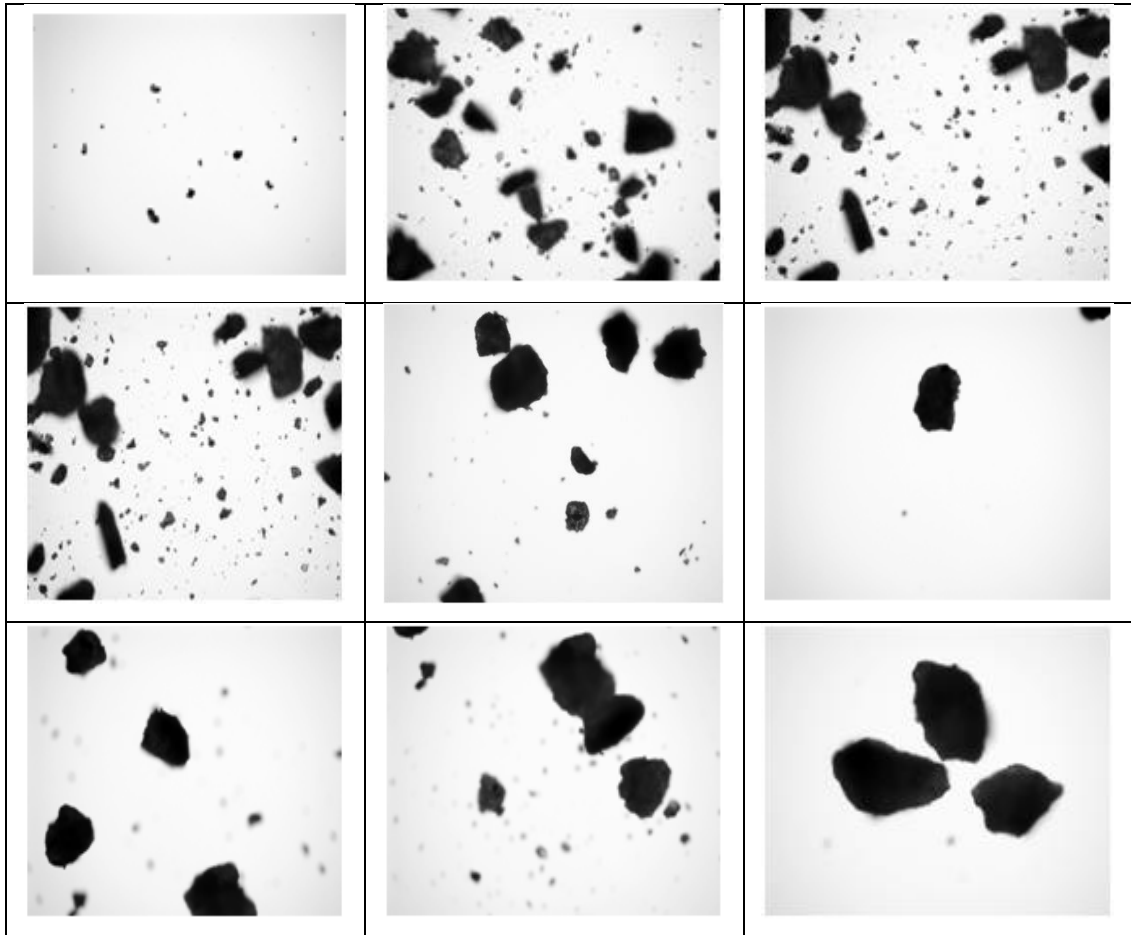
7 Výsledky

Tab.č.3:Výsledky sítové analýzy MS 200

Zachycený podíl	Velikost síta (mm)						
	dno	0,080	0,125	0,200	0,300	0,400	0,500
1	0,41	3,22	8,25	20,71	16,59	0,63	0,005
2	1,94	8,2	13,99	14,84	10,7	0,12	0,005
3	2,4	7,49	14,3	15,52	10,1	0,05	0,005
4	3,1	8,12	14,02	14,72	9,99	0,02	0,005
5	3,08	7,97	13,9	14,88	9,99	0,06	0,005
6	3,2	7,78	13,7	14,88	10,25	0,03	0,005
7	3,21	7,7	13,77	14,98	10,35	0,01	0,005
8	1,49	4,22	13,95	18,38	11,51	0,24	0,01
9	1,51	5,72	16,11	16,87	9,56	0,06	0,02
10	1,19	4,46	13,42	18,08	12,31	0,27	0,01
m (g)	21,53	64,88	135,41	163,86	111,35	1,49	0,075
%	4,31	13,01	27,16	32,86	22,33	0,3	0,015
Celkem	99,985 (%)						



Obr.č.3: Histogram četnosti částic MS 200



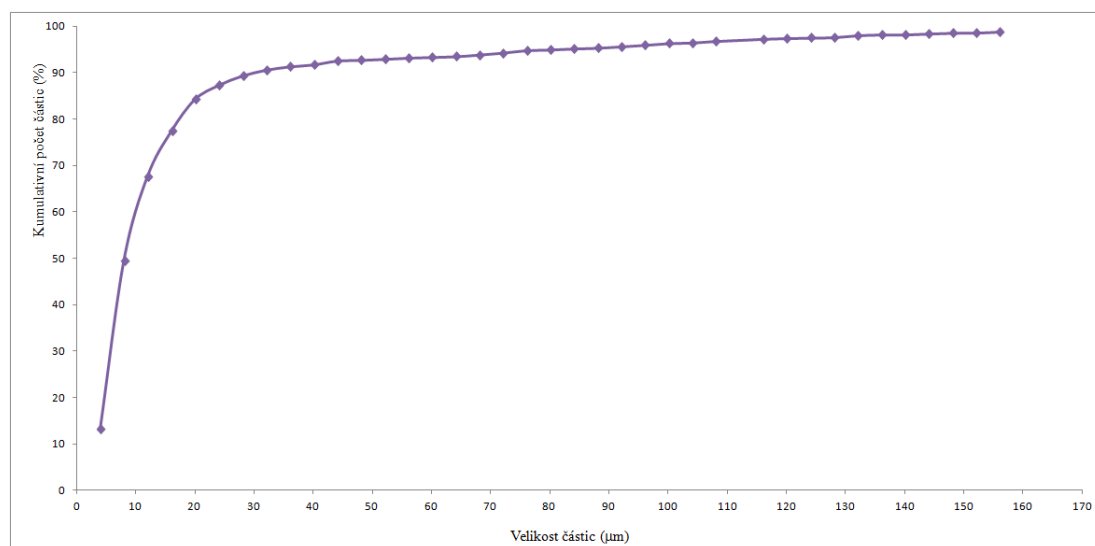
Obr.č.4: Mikroskopické pozorování částic MS200 při zvětšené 10 krát
(Obrázky řazeny dle stoupající velikosti nejmenší částice okolo 3-5 μm , střední rozměry okolo 10-30 μm a největší kolem 60-80 μm .)

Tab.č.4: Výsledky granulometrického hodnocení (optická mikroskopie) MS 200

Velikostní třídy (μm)	Třídní znak (μm)	Počet částic	Počet částic (%)	Kumulativní počet částic (%)
0-4	4	252	13,14	13,14
4-8	8	697	36,34	49,48
8-12	12	349	18,20	67,67
12-16	16	186	9,70	77,37
16-20	20	132	6,88	84,25
20-24	24	58	3,02	87,28
24-28	28	39	2,03	89,31
28-32	32	24	1,25	90,56
32-36	36	14	0,73	91,29
36-40	40	8	0,42	91,71
40-44	44	16	0,83	92,54
44-48	48	3	0,16	92,70
48-52	52	4	0,21	92,91
52-56	56	5	0,26	93,17
56-60	60	3	0,16	93,33
60-64	64	3	0,16	93,48
64-68	68	7	0,36	93,85
68-72	72	8	0,42	94,26
72-76	76	10	0,52	94,79
76-80	80	3	0,16	94,94
80-84	84	4	0,21	95,15
84-88	88	3	0,16	95,31
88-92	92	6	0,31	95,62
92-96	96	6	0,31	95,93
96-100	100	7	0,36	96,30
100-104	104	3	0,16	96,45

Tab.č.4(pokračování): Výsledky granulometrického hodnocení (optická mikroskopie) MS 200

Velikostní třídy (μm)	Třídní znak (μm)	Počet částic	Počet částic (%)	Kumulativní počet částic (%)
104-108	108	6	0,31	96,77
112-116	116	9	0,47	97,24
116-120	120	3	0,16	97,39
120-124	124	2	0,10	97,50
124-128	128	2	0,10	97,60
128-132	132	8	0,42	98,02
132-136	136	3	0,16	98,18
136-140	140	0	0,00	98,18
140-144	144	4	0,21	98,38
144-148	148	3	0,16	98,54
148-152	152	1	0,05	98,59
152-156	156	4	0,21	98,80



Obr.č.5: Závislost kumulativního procentuálního zastoupení částic na jejich velikosti.

Tab.č.5: Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200

	V (ml)					
Počet setřesení	0	10	100	500	1250	d_t (g/ml)
	77,0	73,0	72,0	70,5	69,0	0,7246
	77,0	73,0	71,5	70,0	68,5	0,7299
	77,0	72,5	71,0	70,0	68,5	0,7299
	77,0	72,0	71,0	70,0	68,5	0,7299
	77,0	72,5	71,5	70,5	68,5	0,7299
	76,5	72,0	71,0	70,0	68,0	0,7353
	77,0	72,0	71,0	70,0	68,0	0,7353
	77,0	72,0	71,0	70,0	68,0	0,7353
	78,0	72,0	71,5	70,0	69,0	0,7246
	77,5	72,0	71,0	70,0	69,0	0,7246
Průměr	77,10	72,30	71,25	70,10	68,50	0,7300
SD	0,0044					

Tab.č.6: Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,100 mm

	V (ml)					
Počet setřesení	0	10	100	500	1250	d_t (g/ml)
	85,0	77,0	75,0	74,0	73,0	0,6849
	83,0	77,0	76,0	74,0	72,0	0,6944
	82,5	76,0	75,0	74,0	73,0	0,6849
	83,0	77,0	76,0	74,0	73,0	0,6849
	82,0	76,5	75,0	74,0	72,0	0,6944
	83,0	76,5	74,5	74,0	73,0	0,6849
	83,0	76,5	75,0	74,0	73,0	0,6849
	83,0	77,0	75,0	74,0	73,0	0,6849
	83,0	76,0	75,0	74,0	73,0	0,6849
	83,0	77,0	75,0	74,0	73,0	0,6849
Průměr	83,05	76,65	75,15	74,00	72,80	0,6868
SD	0,0040					

Tab.č.7: Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,158 mm

	V (ml)					
Počet setřesení	0	10	100	500	1250	d_t (g/ml)
	80,0	75,5	74,0	72,5	70,0	0,7143
	81,0	75,5	74,0	73,0	71,0	0,7042
	80,0	75,0	73,5	71,0	70,0	0,7143
	80,0	74,5	73,0	72,0	71,0	0,7042
	80,0	76,0	74,0	73,0	71,0	0,7042
	80,0	75,0	73,0	72,0	70,0	0,7143
	80,0	75,0	74,0	72,0	70,0	0,7143
	80,0	75,0	74,0	72,0	70,0	0,7143
	80,0	75,0	74,0	72,0	70,0	0,7143
	80,5	75,0	74,5	72,0	71,0	0,7042
	80,0	75,0	74,0	72,0	70,0	0,7143
Průměr	80,2	75,2	73,8	72,2	70,4	0,7103
SD	0,0052					

Tab.č.8: Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,245 mm

	V (ml)					
Počet setřesení	0	10	100	500	1250	d_t (g/ml)
	79,0	76,0	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,5	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,5	75,5	73,5	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,5	70,5	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,0	70,0	68,5	0,7299
	79,0	75,0	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,0	70,0	69,0	0,7246
	79,0	75,0	73,0	70,0	68,5	0,7299
Průměr	79,1	75,2	73,1	70,1	68,9	0,7257
SD	0,0022					

Tab.č.9: Výsledky stanovené setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,346 mm

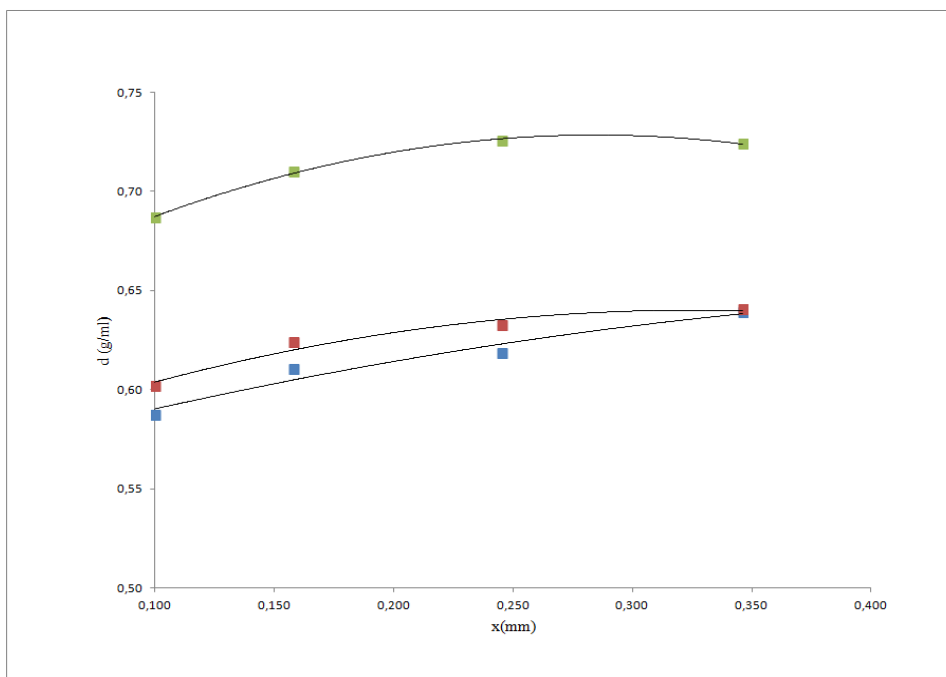
	V (ml)					
Počet setřesení	0	10	100	500	1250	d_t (g/ml)
	78,0	75,0	71,5	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,5	71,0	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	71,5	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	71,5	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	71,5	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	72,0	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	72,0	70,0	69,0	0,7246
	78,0	75,0	72,0	70,0	69,0	0,7246
	78,5	75,5	72,0	70,5	69,5	0,7194
	78,0	75,5	72,5	70,5	69,0	0,7246
Průměr	78,1	75,2	71,8	70,1	69,1	0,7241
SD	0,0016					

Tab.č.10: Výsledky stanovení sypné hustoty d_b (g/ml) MS200 (g/ml) pro MS200 a velikostní frakce

	MS200	0,100 mm	0,158 mm	0,245 mm	0,346 mm
d_b (g/ml)	0,6279	0,5898	0,6133	0,6140	0,6380
	0,6322	0,5902	0,6134	0,6114	0,6386
	0,6269	0,5870	0,6164	0,6209	0,6398
	0,6333	0,5848	0,6117	0,6153	0,6412
	0,6342	0,5881	0,6096	0,6176	0,6438
	0,6295	0,5865	0,6121	0,6180	0,6410
	0,6277	0,5884	0,6106	0,6211	0,6320
	0,6276	0,5874	0,6065	0,6234	0,6339
	0,6358	0,5852	0,6064	0,6184	0,6409
	0,6317	0,5888	0,6064	0,6273	0,6447
	0,6307	0,5876	0,6106	0,6187	0,6394
	0,0032	0,0018	0,0034	0,0047	0,0040
Průměr	0,6307	0,5876	0,6106	0,6187	0,6394
SD	0,0032	0,0018	0,0034	0,0047	0,0040

Tab.č.11: Porovnání hustoty pro velikostní frakce MS200

x (mm)	d_b volumetr (g/ml)	d_b válec (g/ml)	d_t (g/ml)
0,100	0,5876	0,6020	0,6868
0,158	0,6106	0,6238	0,7103
0,245	0,6187	0,6325	0,7257
0,346	0,6394	0,6406	0,7241
a	-0,3037	-0,7051	-1,2058
b	0,3306	0,4609	0,6863
c	0,5602	0,5648	0,6308
R^2	0,9568	0,9679	0,9976



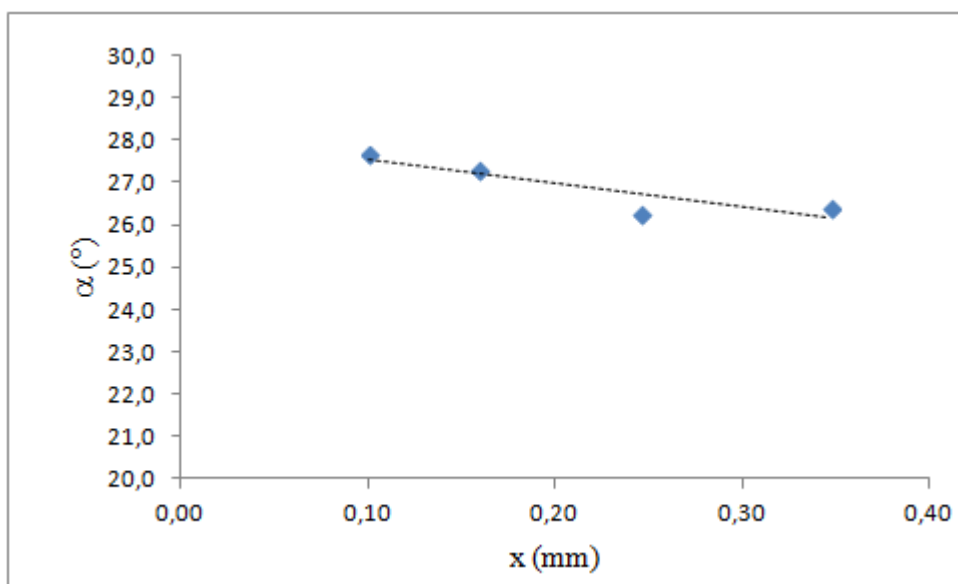
Obr.č.6: Porovnání výsledků sypané hustoty určené ve volumetru ■, sypané hustoty stanovené v odměrném válci ■ a setřesné hustoty ■ .

Tab.č.12: Sypané vlastnosti sorbitolu a jeho frakcí

	sorbitol	0,100 mm	0,158 mm	0,245 mm	0,346 mm
dt (g/ml)	0,7300	0,6868	0,7103	0,7257	0,7241
db (g/ml)	0,6485	0,6020	0,6238	0,6325	0,6406
HP	1,13	1,14	1,14	1,15	1,13
CI (%)	11	12	12	13	12

Tab.č.13: Vliv velikosti částic x (mm) na úhel sypání α (°) pro MS200 a jeho frakce

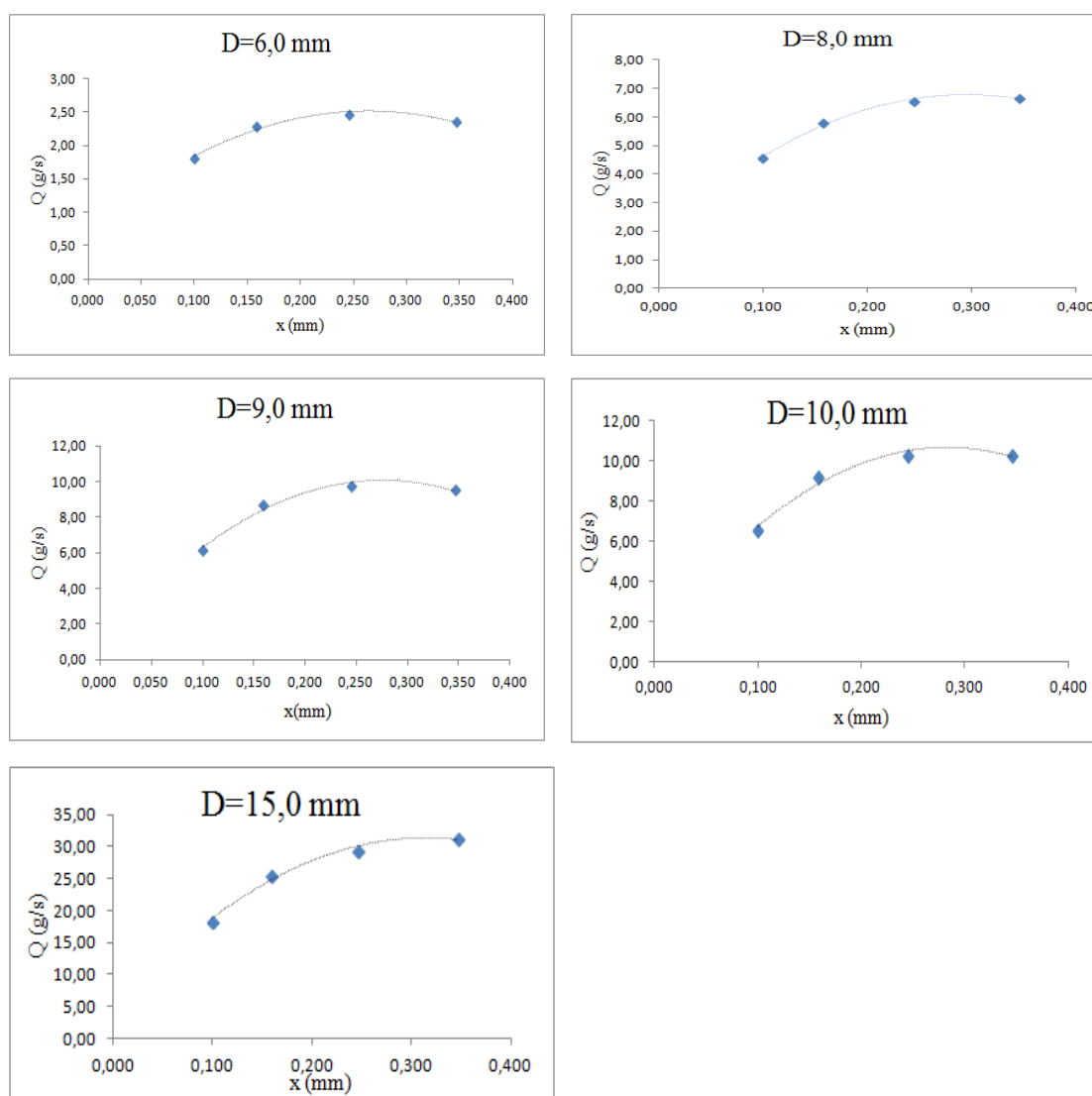
	MS200	0,100 mm	0,158 mm	0,245 mm	0,346 mm
1	27,1	28,2	28,0	26,7	27,0
2	26,4	26,9	27,2	26,7	27,2
3	26,8	27,7	27,8	26,2	26,0
4	27,0	27,5	27,9	26,2	26,6
5	27,1	27,3	27,2	25,9	26,3
6	26,3	27,0	26,5	26,4	26,3
7	27,3	27,7	26,6	26,2	26,1
8	26,9	28,3	27,7	25,9	26,1
9	26,9	28,1	27,2	26,2	25,9
10	27,3	27,9	26,9	26,2	26,8
Průměr (°)	26,91	27,66	27,30	26,26	26,43



Obr.č.7: Závislost úhlu sypání α (°) na velikosti částic x (mm) pro frakce MS200

Tab.č.14: Vliv velikosti částic x (mm) na průměrnou rychlost sypaní Q (g/s) velikostních frakcí sorbitolu otvory násypky D (mm)

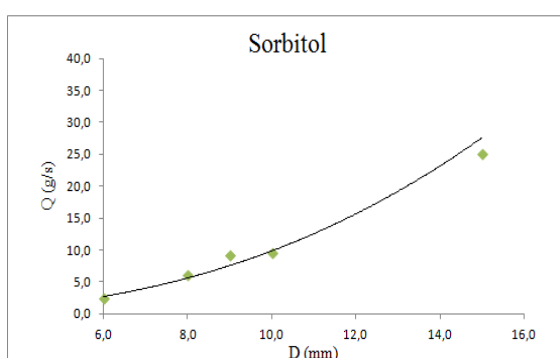
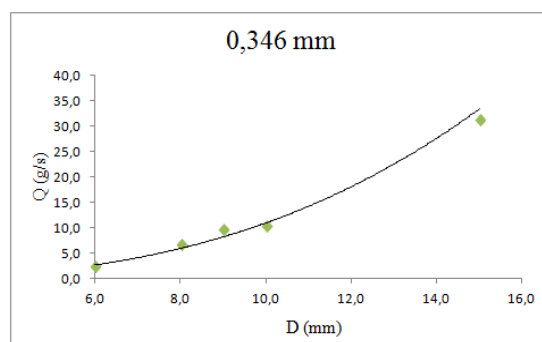
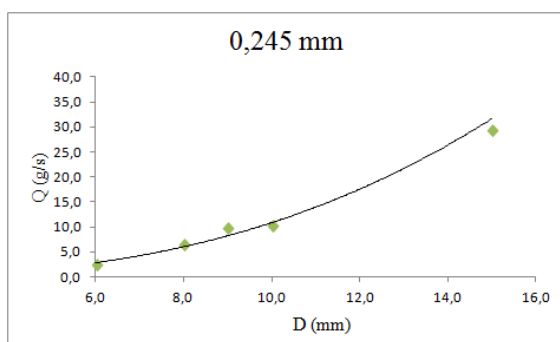
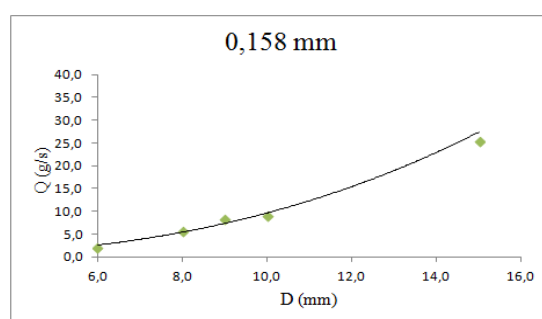
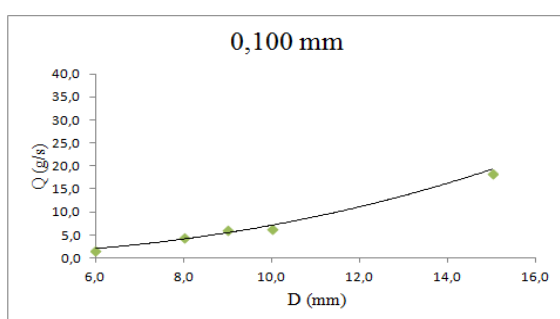
D (mm) /x(mm)	0,100	0,158	0,245	0,346
6	1,81	2,29	2,46	2,36
8	4,56	5,83	6,55	6,66
9	6,16	8,68	9,74	9,54
10	6,58	9,18	10,25	10,27
15	18,43	25,53	29,41	31,25



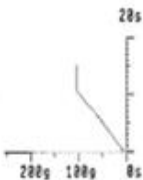
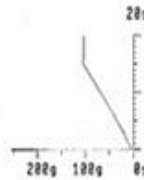
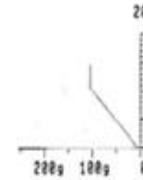


Obr.č.8: Závislost rychlosti sypaní Q (g/s) otvory násypky D (mm) na velikosti částic x (mm) pro frakce MS200

Tab.č.15: Vliv průměru otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí sorbitolu

Velikost částic		D (mm)				
frakce (mm)	x (mm)	6	8	9	10	15
0,080-0,125	0,100	1,81	4,56	6,16	6,58	18,43
0,125-0,200	0,158	2,29	5,83	8,68	9,18	25,53
0,200-0,300	0,245	2,46	6,55	9,74	10,25	29,41
0,300-0,400	0,346	2,36	6,66	9,54	10,27	31,25



Obr.č.9: Závislost rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti otvoru D (mm) pro MS200 a jeho velikostní frakce

Test Report PFG-53	Test Report PFG-53	Test Report PFG-53	Test Report PFG-53	Test Report PFG-53
SN: 14339	SN: 14339	SN: 14339	SN: 14339	SN: 14339
Release: 1.56	Release: 1.56	Release: 1.56	Release: 1.56	Release: 1.56
06.11.14 11:12	06.11.14 11:16	06.11.14 11:20	06.11.14 11:26	06.11.14 11:29
Test Results	Test Results	Test Results	Test Results	Test Results
Product sorbitol	Product 0.180mm	Product 0.180mm	Product 0.245mm	Product 0.346mm
Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602
Speed 8 rpm	Speed 8 rpm	Speed 8 rpm	Speed 8 rpm	Speed 8 rpm
Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm
Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g
Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW
Time	Time	Time	Time	Time
Weight	Weight	Weight	Weight	Weight
Flowability	Flowability	Flowability	Flowability	Flowability
1: 10.7 s 104.9 g 10.3 s/100g	1: 15.1 s 105.0 g 14.3 s/100g	1: 10.7 s 105.0 g 10.3 s/100g	1: 9.9 s 104.9 g 9.1 s/100g	1: 10.3 s 105.0 g 9.5 s/100g
tested: approved:	tested: approved:	tested: approved:	tested: approved:	tested: approved:
1. Measure	1. Measure	1. Measure	1. Measure	1. Measure
Product sorbitol	Product 0.180mm	Product 0.180mm	Product 0.245mm	Product 0.346mm
Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602
				

Obr.č.10: Ilustrující rovnoměrné sypaní bez poruch

Tab.č.16: Parametry rovnice Jones a Pilpel pro velikostní frakce a MS200

x (mm)	d_b (g/ml)	A	n	r	odchylka (%)
0,100	0,5876	1,3266	2,5038	0,9919	9,23
0,158	0,6106	1,1824	2,6226	0,9909	9,77
0,245	0,6187	1,1324	2,6969	0,9901	10,60
0,346	0,6394	1,1359	2,7980	0,9909	10,82
MS200	0,6307	1,1885	2,6069	0,9879	10,76

8 Diskuse

Vlastností prášků, léčivých i pomocných látek, jsou důležité především pro zpracování do lékové formy a mohou ovlivnit účinek dané léčivé látky. Před jejich zpracováním je nutné charakterizovat jejich velikost, tvar, distribuci částic, hustotu apod. Sypné a konsolidační vlastnosti jsou důležité k předpovězení případných výrobních problémů. Sypnost ovlivňuje tok materiálu násypkou. Při špatné sypnosti dochází k hromadění materiálu v násypce a k jejímu zablokování, což může vést ke snížení až úplnému zastavení produkce.

Cílem této diplomové práce bylo hodnocení sypných a konsolidačních vlastností u pomocné látky určené pro přímé lisování, sorbitolu (MS200).

Experimenty byly realizovány při laboratorní teplotě v rozmezí $21 \pm 1^\circ\text{C}$ a relativní vlhkosti vzduchu v rozmezí $29 \pm 2\%$.

8.1 Charakterizace materiálu

Velikost částic a charakteristiky distribuce jsem studovala pomocí metody analytického sítování a mikroskopické granulometrie. Výsledky metody analytického sítování jsou shrnuty v tabulce č.3. Jak je patrné z obrázku č.3, nejvíce částic mělo velikost do 0,200 mm a to celkem 32,5 %; ve velikostních frakcích v rozmezí 0,125-0,300 mm se nacházelo 82,35 % částic.

Z křivky kumulativní četnosti hmotnostního zastoupení frakcí (%) v závislosti na velikosti síta byl určen medián velikosti částic odpovídající 50 % kumulativní četnosti prošlých částic (podsítného) $x_{50} = 0,123$ mm, tj. kumulativní distribuce částic $Q_1(0,123) = 0,50$.²¹

Výsledky granulometrického hodnocení (optická mikroskopie) MS 200 jsou uvedeny v tabulce č.4. Na obrázku č. 4 jsou zobrazeny částice MS200 pozorované v mikroskopu při zvětšení 10 krát. V preparátu bylo patrné vysoké zastoupení menších částic kolem 5-10,0 μm . Na obrázku č.5 je zobrazena závislost kumulativního procentuálního zastoupení částic na jejich velikosti. Je patrné, že 98,80 % částic mělo velikost do 156 μm . Jednotlivé částice nad tuto velikost jsem do prezentace nezahrnula, protože jejich zastoupení bylo minimální. Vynesením

kumulativní četnosti částic proti třídnímu znaku v logaritmickeo-normální pravděpodobnostní síti jsem zjistila střední rozměr částic (medián) a to 10,0 μm .

Hustoty MS200 a jeho frakcí v rozmezí 0,080 -0,346 mm jsem měřila lékopisnými metodami. Stanovovala jsem setřesnou i sypnou hustotu. Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) a sypné hustoty d_b (g/ml) jsou uvedeny v tabulkách č.5, 6, 7, 8 a 9 pro setřesnou hustotu a v tabulce č.10 pro sypnou hustotu. Zjistila jsem, že hustota prášku nelineárně stoupá se zvětšující se velikostní frakcí.

Na obrázku č.6 a v tabulce č.11 jsou porovnány hustoty prášku zjištěné různými postupy. Sypná hustota zjištěná Scottovým volumetrem je nejnižší. Na rozdíl od ostatních metod stanovení se vzorek při měření ve volumetru více provzdušní a částice se vrství rovnoměrně s interpartikulárními prostory, které vyplňují objem. Proto je takto zjištěná sypná hustota (d_b) menší, než sypná hustota vyjádřená z objemu zjištěného ve válci před měřením setřesné hustoty.

Závislost mezi sypnou hustotou určenou ve volumetru (d_b) a velikostí částic (x), je rostoucí v závislosti na vzrůstající velikosti částic. Tuto závislost je možné popsat polynomem 2. stupně v obecném tvaru $d = ax^2 + bx + c$. Hodnota d značí obecně hustotu (g/ml) a x velikost částic (mm). Parametry rovnice a , b , c spolu s koeficientu determinace R^2 jsou uvedeny v tabulce č.11.

Ze zjištěných objemů jsem vyjádřila Hausneruv poměr HP a index stlačitelnosti CI. Obě charakteristiky odpovídaly rozmezí danému lékopisem pro dobrý charakter toku.^{11,13}

8.2 Hodnocení sypných vlastností

Sypný úhel dle klasifikace podle Carra se stanoví z výšky a základny vytvořeného kužele jako tangens úhlu kužele k základně. Použité zařízení umožnilo automatické měření sypného úhlu. Změřené úhly sypání jsou pro všechny frakce jsou v rozmezí 26-27°, toto rozmezí odpovídá tokovým vlastnostem výborným.¹³ Dále jsem zjistila,

že se sypný úhel se zvětšující velikostí částic snižuje pro konstantní velikost otvoru. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 13.

Na obrázku č.7 je uvedena přibližně lineární závislost hodnoty sypného úhlu α (°) na velikosti částic x (mm), kterou lze popsat rovnicí lineární regrese (9) s koeficientem determinace 0,7718:

$$\alpha = -5,5306 x + 28,086 \quad (9)$$

Rychlost sypání se zvětšuje nelineárně s rostoucí velikostí částic, ale jen do určité míry kdy dosáhne maxima a pak začne klesat. Když dosáhne maxima, následuje fáze plato s vyrovnanou rychlostí. To je možné ilustrovat na obrázku č.8, naměřené hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 14. Měřením jsem zjistila, že pro otvor 6,0 mm nastává tato fáze v rozmezí 0,158 - 0,346 mm, pro otvory 8,0 mm, 9,0 mm a 10,0 mm je tato fáze v rozmezí 0,245 - 0,346 mm. Pro největší otvor 15,0 mm není fáze plato zřetelně vyznačena. U všech velikostních otvorů s výjimkou $D = 15$ mm rychlost sypání pro částice 0,346 mm opět klesá.

Závislost rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti otvoru pro stejnou velikostní frakci (monodisperzní) postupně roste. To dokumentuje tabulka č.15 obrázek č.9 Tuto závislost lze matematicky popsat mocninnou rovnicí. Pro hodnocení jsem použila rovnici (4) autorů Jones a Pilpel.¹⁴ Pro výpočty parametrů rovnice byla využita sypná hustota (d_b) určené ve volumetru.

Z parametrů rovnice uvedených v tabulce č.16 jsem zpětně vyjádřila rychlost sypání \hat{Q} (g/s) (odhad), který jsem porovнала s naměřenou skutečnou rychlostí sypání Q . Zjistila jsem procentní odchylky pro jednotlivé otvory a použité frakce MS 200. Vyjádřila jsem průměrnou odchylku (%). Jak je uvedeno v tabulce č.16 rovnice umožňuje odhad rychlosti sypání s odchylkou cca 10,0 %.

Obrázek č. 10 charakterizuje kinetiku sypání bez poruch.

9 Závěry

1. Na základě hodnocení distribuce částic analytickým síťováním bylo zjištěno, že 82,35 % částic vzorku MS200 je v rozmezí 0,125- 0,300 mm. Medián velikosti částic hodnocených jako podsítné je 0,123 mm.
2. Optickou mikroskopií bylo zjištěno, že 98,80 % částic má velikost do 156 μm . Střední rozměr částic (medián) je 10,0 μm .
3. Hustota prášků nelineárně stoupá se zvětšující se velikostní frakcí. Závislost je možné popsat polynomem 2. stupně.
4. Sypná hustota zjištěná ve volumetru je nižší než sypná hustota měřená v odměrném válci.
5. Sypný uhel jednotkovým otvorem násypky 26-27° dle klasifikace podle Carra odpovídá tokovým vlastnostem výborným.
6. Zjištěné hodnoty Hausnerova poměru (HP) 1,13 - 1,15 a indexu stlačitelnosti (CI) 11 - 13 pro frakce MS200 odpovídají dobrému toku dle hodnocení lékopisem.
7. Rychlost sypání velikostních frakcí sorbitolu otvorem násypky se zvětšuje nelineárně s rostoucí velikostí částic. S výjimkou otvoru 15,0 mm dosáhne určitého maxima a poté klesá.
8. Závislost mezi rychlostí sypání velikostních frakcí sorbitolu a průměrem otvoru násypky popisuje Jones-Pilpelova rovnice s koeficienty korelace v rozmezí 0,9879 – 0,9919. Zjištěná odchylka mezi odhadem rychlosti sypání a experimentálně zjištěnou rychlostí sypání je cca 10,0 %.

10 Seznam obrázků

Obrázek 1 Nejpoužívanější průměry.....	12
Obrázek 2 Tvary částic.....	14
Obrázek 3 Histogram četnosti částic MS 200.....	30
Obrázek 4 Mikroskopické pozorování částic MS200 při zvětšené 10 krát...31	
Obrázek 5 Závislost kumulativního procentuálního zastoupení částic na jejich velikosti.....	33
Obrázek 6 Porovnání výsledků sypné hustoty určené ve volumetru, sypné hustoty stanovené v odměrném válci a setřesné hustoty.....	38
Obrázek 7 Závislost úhlu sypání α (°) na velikosti částic x (mm) pro frakce MS200.....	39
Obrázek 8 Závislost rychlosti sypání Q (g/s) otvory násypky D (mm) na velikosti částic x (mm) pro frakce MS200.....	40
Obrázek 9 Závislost rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti otvoru D (mm) pro MS200 a jeho velikostní frakce	41
Obrázek 10 Ilustrující rovnoměrné sypaní bez poruch.....	42

11 Seznam tabulek

Tabulka 1 Klasifikace dle Carra pro sypný úhel.....	20
Tabulka 2 Klasifikace dle Carra pro Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr.....	22
Tabulka 3 Výsledky síťové analýzy MS 200.....	30
Tabulka 4 Výsledky granulometrického hodnocení (optická mikroskopie) MS 200	32-33
Tabulka 5 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200.....	34
Tabulka 6 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,100 mm	34
Tabulka 7 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,158 mm	35
Tabulka 8 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,245 mm	35
Tabulka 9 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) MS200 pro frakci 0,346 mm	36
Tabulka 10 Výsledky stanovení sypné hustoty d_b (g/ml) MS200 (g/ml) pro MS200 a velikostní frakce.....	37
Tabulka 11 Porovnání hustoty pro velikostní frakce MS200.....	37
Tabulka 12 Sypné vlastnosti sorbitolu a jeho frakcí.....	38
Tabulka 13 Vliv velikosti částic x (mm) na úhel sypání α (°) pro MS200 a jeho frakcí.....	39
Tabulka 14 Vliv velikosti částic x (mm) na průměrnou rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí sorbitolu otvory násypky D (mm).....	40
Tabulka 15 Vliv průměru otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí sorbitolu.....	41
Tabulka 16 Parametry rovnice Jones a Pilpel pro velikostní frakce a MS200.....	43

13 Použitá literatura

- ¹ VRBOVÁ, T.: *Víme, co jíme? aneb Průvodce "Éčky" v potravinách*, 2001. EcoHouse, 268 s., ISBN 80-238-7504-3.
- ² HOAG, W. S., AUGSBURGER, L. L. (Ed): *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd Ed., 2008, Informa Healthcare USA, Inc., New York, s. 639, ISBN 13: 978-0-8493-9014-2, HOAG, W.S., LIM, H.-P.: Flow: Particle and Powder Bed properties s. 17 – 73.
- ³ PRESCOTT, J.K., BARNUM, R.A.: On Powder Flow. *Pharmaceutical Technology*, October 2000, s. 60-84
- ⁴ Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.37 *Optická mikroskopie* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM str. 418- 420
- ⁵ BRITTAIN, G.H.: Particle-Size Distribution,Part 1: Representations of Particle Shape, Size, and Distribution. *Pharmaceutical technology*, 2001, 25 (12), s. 38-45. ISSN 1543-2521
- ⁶ Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.38 *Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM. str. 420- 423
- ⁷ BRITTAIN, G.H.: Particle-Size Distribution,Part 3: Determination by Analytical Sieving. *Pharmaceutical technology*, 2002, 26 (12), s. 56-64. ISSN 1534-2131
- ⁸ BRITTAIN, G.H.: Particle-Size Distribution,Part 4: Determination by Laser-Light Scattering. *Pharmaceutical technology*, 2003, 27 (10), s. 102-114. ISSN 1543-2521
- ⁹ HOAG, W. S., AUGSBURGER, L. L. (Ed): *Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets*, vol. 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3rd Ed., 2008, Informa Healthcare USA, Inc., New York, s. 639, ISBN 13: 978-0-8493-9014-2, BAXTER, T., BARNUM, R., PRESCOTT, J. K.: Flow: General Principles of Bulk Solids Handling, s. 75 – 110.
- ¹⁰ BRITTAIN, G.H.: Particle-Size Distribution,Part 2: The Problem of Sampling Powdered Solids. *Pharmaceutical technology*, 2002, s. 67-73. ISSN 1543-2521
- ¹¹ Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.36 *Tok prášků* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM str. 417- 418
- ¹² McGLINCHEY, D.: *Charakterization of bulk solids*, 1st Ed., 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 1-4051-1624-2. McGLINCHEY, D.: Bulk property characterization, 2.2 Introduction to characterisation s. 48-52.

-
- ¹³ CARR, R. L.: Evaluating flow properties of solids , *Chem. Eng* 1965, (72), str. 163-168
- ¹⁴ JONES, T.M., PILPEL, N.: The flow of granular magnesia, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966,(18) , str.428 – 429, ISSN 2042-7158
- ¹⁵ PRESCOTT, J.: Standardization of Flowability Tests What Does Industry Need? In: *NJPhAST, Tyngsboro Massachusetts, March 12, 2009* (přednáška)
- ¹⁶ McGLINCHEY, D.: *Charakterization of bulk solids*, 1st Ed., 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 1-4051-1624-2. McGLINCHEY, D.: Bulk property characterization, 2.4 Shear testers s. 67-68.
- ¹⁷ AMIDON, G.E.; SECREAST, P.J.; MUDIE, D. *Particle, powder and compact characterization*. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z., LIU, L.; PORTER, W. (Eds.). *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. New York: Academic Press, 2009. chap.8, p.163-186.
- ¹⁸ ŠMID, J.: Translační smykový přístroj (Jenike) a měření reologických vlastností partikulárních materiálů In: *Seminář pro studenty-doktorandy Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, SUKL Praha, Srpen 20, 2014* (přednáška)
- ¹⁹ Český lékopis 2009., Doplněk 2014. 2.9.34 *Sypná hustota a setřesná hustota prášků* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM. str. 412 – 413
- ²⁰ Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.34 *Sypná hustota a setřesná hustota prášků* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM. str. 413- 414
- ²¹ Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.35 *Jemnost prášků* Praha: Grada Publishing, 2009. CD-ROM str. 414-415