

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



**Hodnocení sypných vlastností laktosy**  
**The evaluation of flow properties of lactose**

Diplomová práce

Hradec Králové 2016

Julie Pazderková

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 řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

### **Poděkování**

V první řadě bych chtěla poděkovat doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, cenné připomínky a rady při vypracovávání této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Haně Hurychové za pomoc při realizaci této práce a v neposlední řadě své rodině za podporu při studiu.

# Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání .....	8
4	Seznam symbolů a zkratk .....	9
4.1	Geometrické charakteristiky .....	10
5	Úvod.....	11
6	Teoretická část .....	12
6.1	Laktosa .....	12
6.1.1	Bezvodá laktosa .....	13
6.1.2	Laktosa monohdrát .....	14
6.1.3	Granulovaná/aglomerovaná laktosa.....	19
6.1.4	Sprejově sušená laktosa .....	20
6.1.5	Využití laktosy v inhalátorech suchého prášku (DPI) .....	21
6.2	Sypnost.....	25
6.2.1	Tokové problémy .....	26
6.2.2	Metody měření sypnosti.....	27
7	Experimentální část.....	28
7.1	Použité suroviny.....	28
7.2	Použité přístroje .....	28
7.3	Použité metody.....	28
7.3.1	Stanovení obsahu vlhkosti .....	28
7.3.2	Sítová analýza .....	29
7.3.3	Měření úhlu sypání ( <i>angle of repose</i> , AOR).....	29
7.3.4	Měření sypné hustoty .....	31
7.3.5	Měření setřesné hustoty .....	33
7.3.6	Určení geometrických charakteristik pomocí mikroskopie .....	33
8	Výsledky .....	35

9	Diskuse.....	45
9.1	Úhel sypání.....	46
9.2	Sypná hustota .....	50
9.3	Studium konsolidace .....	52
9.4	Granulometrické charakteristiky .....	55
10	Závěry .....	62
11	Použitá literatura .....	64

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

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

Posluchač: Julie Pazderková

Název diplomové práce: Hodnocení sypných vlastností laktosy

Laktosa patří mezi tradiční pomocné látky při výrobě tablet. V této práci bylo studováno sypné chování čtyř komerčních druhů laktosy, které se lišily svou přípravou (mletí, granulace). Byly studovány tři metody určení sypné hustoty a dvě metody stanovení sypného úhlu. Je doporučeno vrstvení kužele prášku na vrstvu materiálu s regulací vzdálenosti násypky od základny oproti vrstvení na teflonovou podložku. Byla studována souvislost mezi sypným a konsolidačním chováním laktosy a geometrickými charakteristikami. K popisu konsolidačního chování materiálů lze doporučit vyjádření závislosti Hausnerova poměru na počtu setřesení. Pro studium korelací mezi tvarem částic a jejich sypným chováním je vhodným kritériem Broukerův střední rozměr  $D[4,3]$ . Jeho využití je nutné podpořit studiem dalších látek.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of:                      Pharmaceutical technology  
Supervisor:                          doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.  
Student:                                Julie Pazderková  
Title of Thesis:                      The evaluation of flow properties of lactose

Lactose is one out of the traditional excipients used during the manufacturing of tablets. This diploma thesis describes flow properties of four commercially available grades of lactose, which differed in the preparation technique (milling, granulation). Three methods of bulk density evaluation and two methods of angle of repose determination were studied. It is recommended to form cone-like pile on the layer of material with regulation the distance between the hopper and the base. This process is better than forming the pile on teflon base. The relationship between bulk and consolidation behaviour of lactose and the geometric characteristics were studied. To describe the consolidation performance of materials, the expression of dependence of Hausner ratio on the number of taps can be recommended. A Brouckere mean diameter  $D[4,3]$  is suitable criterion for the studying of the correlation between the shape of particles and their flow. The use of Brouckere mean diameter should be investigated using other materials in future.

### **3 Zadání**

Cílem diplomové práce je v teoretické části zpracovat rešerši zaměřenou na využití laktosy jako pomocné látky ve farmaceutické technologii, v kontextu experimentální části především pro pevné lékové formy.

V experimentální části bude studováno sypné chování čtyř druhů laktosy, Lactopress Granulated (LP-G), Lactopress Anhydrous (LP-A), Tablettose 80 (TB-80) a SpheroLac 100 (SPL-100). Budou studovány tři metody měření sypné hustoty a dvě techniky měření úhlu sypání. Bude hodnocena změna objemu práškového lože během konsolidace. Budou studovány možnosti využití mikroskopie s image analýzou pro získání granulometrických charakteristik vhodných pro studium fraktálních aspektů toku a konsolidace. Jedním z dílčích cílů práce je zavedení vhodné metodiky mikroskopického hodnocení tvaru a velikosti částic.



## 4 Seznam symbolů a zkratek

symbol/zkratka	jednotka	význam
LP-G	-	Lactopress® Granulated
TB-80	-	Tablettose® 80
SPL-100	-	SpheroLac® 100
LP-A	-	Lactopress® Anhydrous
AOR; $\alpha$	°	sypný úhel
$d_p$	g/ml	sypná hustota (kužel)
$d_b$	g/ml	sypná hustota (volumetr)
$d_c$	g/ml	sypná hustota (válec)
$d_t = d_{1250}$	g/ml	setřesná hustota
$V_0$	ml	objem nádoby (Scottův volumetr)
HR	bezrozměrné	Hausnerův poměr
CI	%	index stlačitelnosti
$x_{50}$	$\mu\text{m}$	střední rozměr částic - medián (sítová analýza)
$x_{90}$	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 90 % kumulativní četnosti
$x_{10}$	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 10 % kumulativní četnosti
X	$\mu\text{m}$	střední rozměr částic (mikroskopie)
ECD	$\mu\text{m}$	plošně ekvivalentní průměr částice
P	$\mu\text{m}$	obvod částice
S	$\mu\text{m}^2$	povrch částice
SF	bezrozměrné	tvarový faktor (shape factor)
SP	bezrozměrné	sféricita (sphericity)
$A_{sv}$	bezrozměrné	aspect ratio
D[4,3]	$\mu\text{m}$	objemově střední průměr (Brouckere mean diameter)
DPI	-	inhalátor suchého prášku
SW	-	software

## **4.1 Geometrické charakteristiky**

Střední rozměr částic  $X$  ( $\mu\text{m}$ ) je hodnotou z mikroskopu, která vyjadřuje aritmetický průměr všech rozměrů částice (pro úhly v rozsahu  $0^\circ$ - $179^\circ$  s krokem širokým  $1^\circ$ ).

Aspect ratio  $A_{sv}$  je maximální poměr šířky a výšky ohraničující obdélník částice.

Plošně ekvivalentní průměr částice ECD ( $\mu\text{m}$ ) je průměr kruhu, který má stejnou plochu jako částice.

Sphericity  $SP$  popisuje sféricitu nebo „kulatost“ částice s využitím centrálních momentů.

Shape Factor  $SF$  informuje o „kulatosti“ částice. Pro sférickou částici je  $SF$  1, pro ostatní je menší než 1.

Obvod částice  $P$  ( $\mu\text{m}$ ) je součtem vzdáleností podél vnějších i vnitřních uzavřených ohraničení.

Povrch  $S$  ( $\mu\text{m}^2$ ) vyjadřuje počet pixelů částice.

Max  $X$  ( $\mu\text{m}$ ) je maximální délka ze všech horizontálních vzdáleností uvnitř částice.

Max  $Y$  ( $\mu\text{m}$ ) je maximální délka ze všech vertikálních vzdáleností uvnitř částice.

(Obr. 26)

## 5 Úvod

Laktosa se ve farmaceutické technologii široce používá jako pomocná látka. V tabletách nebo tobolkách se uplatní jako plnivo nebo pojivo, v inhalátorech suchého prášku (DPI) jako nosič účinných látek.<sup>1</sup>

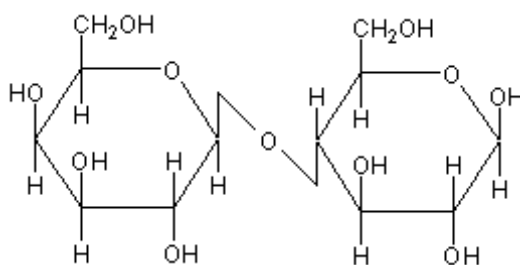
Sypnost laktosy je důležitá z hlediska zachování obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti různých lékových forem. K její dostatečné charakterizaci je nutno využít více metod.

Komerčně dostupné laktosy ve farmaceutické kvalitě se mohou lišit ve výrobním procesu nebo jejich fyzikálních vlastnostech, jako je například distribuce velikosti částic, jejich tvar nebo povrch. Mezi výrobce laktos farmaceutické kvality patří např. DFE Pharma, Meggle a Sheffield Bio-Science. V této práci budou probrány různé druhy laktos od těchto tří výrobců. V experimentální části budou hodnoceny laktosy od DFE Pharma a Meggle.

## 6 Teoretická část

### 6.1 Laktosa

Chemicky je laktosa disacharid složený z jednoduchých cukrů – *D*-galaktosy a *D*-glukosy spojených  $\beta$ -1,4 glykosidickou vazbou. (Obr. 1) Laktosu můžeme najít v mléce savců, odtud pochází její název mléčný cukr. Všechny komerčně dostupné laktosy jsou získávány v mléčném průmyslu jako vedlejší produkt. Laktosa se vyskytuje ve dvou krystalických izomerech –  $\alpha$  a  $\beta$ , ale může být i amorfní.<sup>2</sup> Používá se jako bezvodá, monohydrát nebo v jejích modifikovaných formách (aglomerovaná laktosa, sprejově sušená laktosa).<sup>3</sup>



Obr. 1 Vzorec  $\beta$ -laktosy<sup>4</sup>

Laktosa pro použití ve farmacii musí být náležitě lékopisné kvality. Používá se jako pomocná látka. V tabletách nebo tobolkách se uplatní jako plnivo či pojivo, dále jako nosič v inhalátorech suchého prášku (DPI)<sup>1</sup> nebo omezeně v lyofilizovaných produktech. Laktosa je široce využívána právě díky svým vlastnostem. Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě, prakticky nerozpustný v ethanolu 96%.<sup>5</sup> Tato lékopisná charakteristika vlastností je stejná jak pro laktosu bezvodou, tak monohydrát. Má vynikající fyzikální i chemickou stabilitu, je kompatibilní s účinnými i ostatními pomocnými látkami a není hygroscopická. Mezi její další výhody patří její nízká cena i dostupnost.<sup>2</sup>

Stabilní krystalické formy jsou  $\alpha$ -laktosa monohydrát,  $\beta$ -laktosa bezvodá a stabilní  $\alpha$ -laktosa bezvodá.<sup>6</sup>

Různé druhy laktos, které jsou komerčně dostupné, mají rozdílné fyzikální vlastnosti, jako například distribuci velikosti částic nebo tokové vlastnosti.

### 6.1.1 Bezvodá laktosa

Bezvodá laktosa se široce používá jako plnivo při výrobě tablet přímým lisováním, při výrobě tobolek anebo inhalátorů suchého prášku (DPI).<sup>7</sup> Díky svému malému obsahu vlhkosti může být také využita spolu s léčivými složkami citlivými na vlhkost. Vyskytuje se ve formě  $\alpha$ - i  $\beta$ - izomeru. Nehygrokopická bezvodá  $\beta$ -laktosa se získává krystalizací laktosy nad 93,5 °C. Stabilní nehygrokopická bezvodá forma  $\alpha$ -laktosy vzniká dehydratací  $\alpha$ -laktosy monohydrátu. Během dehydratace se  $\alpha$ -laktosa monohydrát mění z jednotlivých krystalů na agregáty částic bezvodé  $\alpha$ -laktosy. Bezvodá laktosa používaná v praxi obsahuje 70-80 % bezvodé  $\beta$ -laktosy a 20-30 % bezvodé  $\alpha$ -laktosy.<sup>8,9</sup>

DFE Pharma nabízí bezvodou laktosu pod označením Lactopress Anhydrous a SuperTab AN. Škála produktů nabízí možnost výběru distribuce velikosti částic pro zlepšení toku. Požadované distribuce velikosti částic je dosaženo mletím a sítováním bezvodé laktosy, která se získá rychlým vysušením roztoku laktosy při vysoké teplotě. Extrémně malých částic je u Lactopress Anhydrous Microfine dosaženo mikronizací. Pro tvrdé želatinové tobolky je doporučen SuperTab 21AN.<sup>10</sup>

Meggle má ve svém portfoliu bezvodou laktosu nazvanou DuraLac H. Je vyráběna obdobně sušením roztoku laktosy při vysoké teplotě k dosažení přibližně 80 % krystalků bezvodé  $\beta$ -laktosy a 20 % bezvodé  $\alpha$ -laktosy. Během krystalizace  $\beta$ -laktosy není včleněna žádná voda do krystalické mřížky, a tím vzniká bezvodá forma. Pak následuje mletí a sítování.<sup>11</sup>

Sheffield Bio-Science nabízí Lactose Anhydrous Direct Tableting pro přímé lisování. Lactose Anhydrous DT High Velocity má stejně vynikající vlastnosti pro tabletování, ale má lepší tokové vlastnosti.<sup>12</sup>

Přehled dostupných druhů bezvodé laktosy je prezentován v Tab. 1.

**Tab. 1** Zástupci bezvodé laktosy

DFE Pharma	Meggle	Sheffield Bio-Science
SuperTab 21AN	DuraLac H	Lactose Anhydrous DT
SuperTab 22AN		Lactose Anhydrous DT High Velocity
SuperTab 24AN		Lactose Anhydrous 60M
Lactopress Anhydrous		Lactose Anhydrous Impalpable
Lactopress Anhydrous Powder		
Lactopress Anhydrous Fine Powder		
Lactopress Anhydrous Microfine		

### 6.1.2 Laktosa monohdrát

Komerčně je laktosa vyráběna ze syrovátky z kravského mléka. Kravské mléko obsahuje 4,4-5,2 % laktosy. Surovátka vzniká jako zbytková tekutina při výrobě sýrů a kaseinu.  $\alpha$ -laktosa monohdrát je připravena krystalizací z přesycených roztoků pod 93,5 °C. Vznikají různé krystalické tvary (hranoly, pyramidální tvary nebo tvary tomahawku), které závisejí na metodě precipitace a krystalizace.<sup>6,9</sup>

V praxi jsou dostupné různé druhy laktosy, které mají rozdílné fyzikální vlastnosti jako např. distribuci velikosti částic nebo tokové vlastnosti. To umožňuje výběr vhodného materiálu pro konkrétní použití. Třeba šíře distribuce částic zvolená pro tobolky často závisí na typu stroje pro enkapsulaci. Jemné druhy laktosy se obvykle používají při výrobě tablet vlhkou granulací nebo při mletí, kde jemné částice dovolují lepší smíchání s ostatními látkami.<sup>6</sup>

Omezeně se laktosa využívá v lyofilizovaných produktech. V lyofilizovaných injekcích se laktosa používá v kombinaci se sacharosou (přibližně 1:3).<sup>6</sup>

Pro přímé lisování jsou druhy laktosy monohdrátu dostupné jako granulované/aglomerované  $\alpha$ -laktosy monohdráty obsahující malé množství bezvodé laktosy. Tyto druhy jsou často využívány jako nosiče menšího množství účinných látek a díky tomu mohou být tablety vyráběny bez granulace. Další druh pro přímé lisování je sprejově sušená laktosa.<sup>6</sup>

V případě granulovaných/aglomerovaných a sprejově sušených formách  $\alpha$ -laktosy monohydrátu mluvíme o její modifikované formě. (viz dále)

Dále můžeme najít laktosu monohydrát v inhalátorech suchého prášku. (viz dále)

#### SÍTOVANÁ, MLETÁ A MIKRONIZOVANÁ LAKTOSA (DFE Pharma)

DFE Pharma vyrábí laktosy sítované, mleté, nebo mikronizované. Přehled je uveden v Tab 2. Pharmatose a Lactochem jsou označení výrobce pro krystalickou laktosu monohydrát v sítované nebo mleté formě.

**Sítované druhy** Lactochem jsou čtyři – Lactochem Coarse Crystals, Crystals, Fine Crystals a Extra Fine Crystals. Sítovaných druhů Pharmatose je osm, každý s číselným kódem doprovázeným písmenem „M“. Čím je vyšší číslo, tím je druh jemnější. Číslo u označení Pharmatose ale nesouvisí s velikostí sítovacích ok. Průměrná velikost částic u Pharmatose 50M je 290  $\mu\text{m}$ , zatímco u Pharmatose 125M je to 55  $\mu\text{m}$ .<sup>13</sup>

Distribuce velikosti částic sítovaných laktos jsou obecně užší než ty u mletých druhů. Krystalky sítované laktosy monohydrátu mají charakteristický tvar tomahawku s několika naadherovanými jemnými částicemi, které nebyly odstraněny sítováním. Sítovaná laktosa monohydrát by měla být použita ve spojení s vysoce kompatibilním plnivem pro přímé lisování, např. SuperTab nebo Lactopress, nebo s mikrokrystalickou celulosou, aby se u tablet dosáhlo vhodné pevnosti. Využívá se všude tam, kde je potřeba dobrý tok a nízká hygroskopicita pomocné látky.<sup>14</sup>

**Mletých druhů** krystalické laktosy monohydrátu Pharmatose je pět. Označení je obdobné jako u sítované Pharmatose. Nejjemnější tedy bude Pharmatose 450M o průměrné velikosti částic 20  $\mu\text{m}$ .<sup>13</sup> Mechanické mletí způsobuje polámání krystalů a také se tvoří malé množství amorfni laktosy. U Pharmatose 200M to bude méně než 2 % v čase výroby.

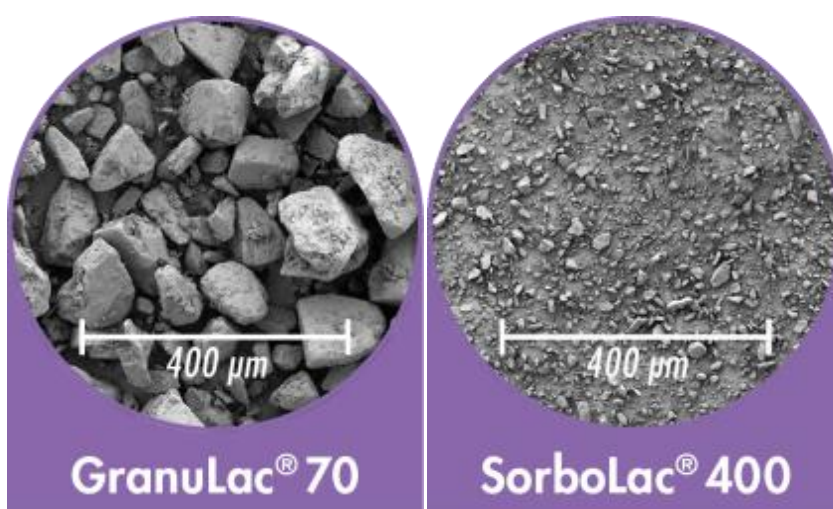
Nejčastější použití mleté Pharmatose a Lactochem je vlhká granulace při výrobě tablet. Pevnost laktosových tablet velmi závisí na povrchu dostupném pro vazby a proto jemné druhy dávají dobré kompaktační vlastnosti.<sup>15</sup>

**Mikronizovaná laktosa** má extrémně malé částice (90 % je menších než 10  $\mu\text{m}$ ). Využívá se k vytvoření předsměsi s účinnou látkou, aby se zabránilo segregaci.<sup>16</sup>

### SÍTOVANÁ A MLETÁ LAKTOSA (Meggles)<sup>17</sup>

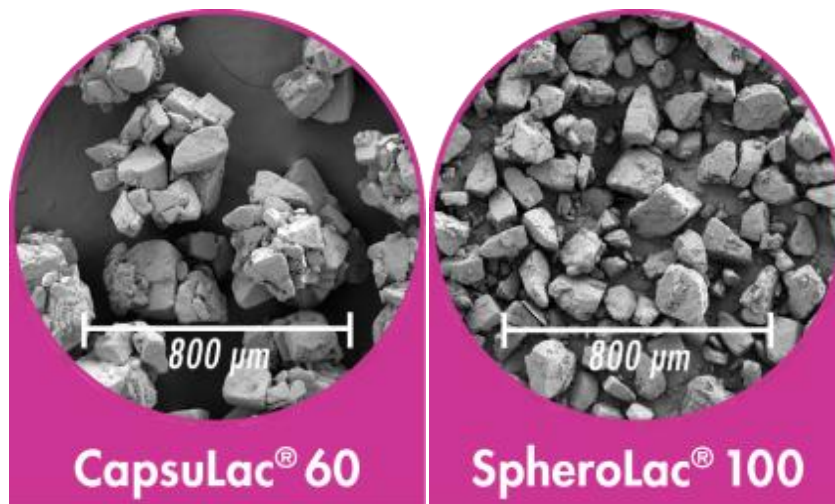
Během mletí vznikají jemnější částice s ostřejšími hranami. (Obr. 2) Mají kohezivní vlastnosti<sup>18</sup>, což může být výhodné během granulace. Používá se k suché i vlhké granulaci. Mleté druhy mají obecně horší sypné vlastnosti než sítované. Sypný úhel u SorboLac 100 je podle informací od výrobce 52°, zatímco u sítovaného SpheroLac 100 38°.

Sítované druhy  $\alpha$ -laktosy monohydrátu jsou hlavně monokrystaly s několika aglomeráty (Obr. 3). Využívají se např. k plnění tobolek. Mleté a sítované druhy jsou uvedeny v Tab. 2.



**Obr. 2** Mleté druhy  $\alpha$ -laktosy monohydrátu<sup>19,20</sup>





**Obr. 3** Sítované druhy  $\alpha$ -laktosy monohydrátu<sup>21,22</sup>

**Tab. 2** Zástupci laktosy monohdrát

DFE Pharma				Meggle			Sheffield Bio-Science
Sítovaná:	Mletá:	Granulovaná:	Mikronizovaná:	Sítovaná:	Mletá:	Aglomerovaná:	
Lactochem Crystals	Lactochem Coarse Powder	Lactopress Granulated	Lactochem Microfine	PrismaLac 40	GranuLac 70	Tablettose 70	Foremost Lactose 310
Lactochem Coarse Crystals	Lactochem Regular Powder	SuperTab 30GR		CapsuLac 60	GranuLac 140	Tablettose 80	Foremost Lactose 312
Lactochem Fine Crystals	Lactochem Powder			SacheLac 80	GranuLac 200	Tablettose 100	Foremost Lactose 313
Lactochem Extra Fine Crystals	Lactochem Fine Powder			SpheroLac 100	GranuLac 230		Lactose Monohydrate 80M
Pharmatose 50M	Lactochem Extra Fine Powder				SorboLac 400		Lactose Monohydrate 220MS
Pharmatose 60M	Lactochem Super Fine Powder						Lactose Monohydrate 120MS
Pharmatose 70M	Pharmatose 130M						Lactose Capsulating Grade
Pharmatose 80M	Pharmatose 150M						Lactose 200 Mesh
Pharmatose 90M	Pharmatose 200M						Lactose Monohydrate Impalpable
Pharmatose 100M	Pharmatose 350M						
Pharmatose 110M	Pharmatose 450M						
Pharmatose 125M							

### 6.1.3 Granulovaná/aglomerovaná laktosa

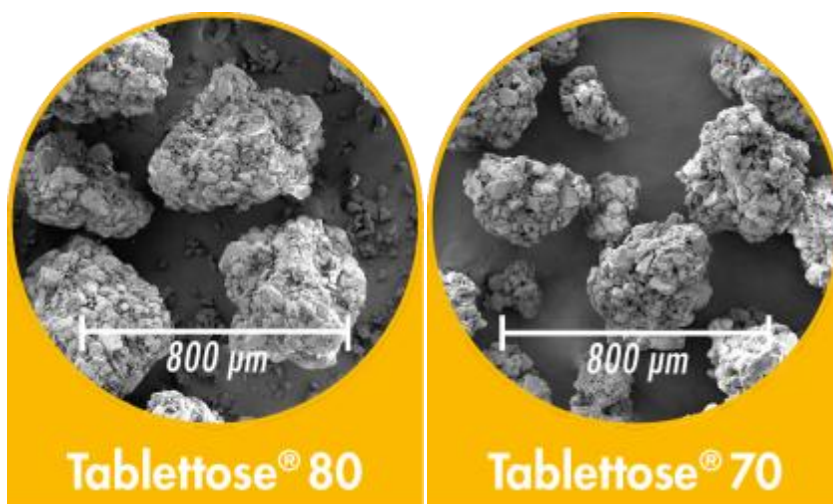
Je to granulací modifikovaná forma  $\alpha$ -laktosy monohydrátu se zlepšenými pojivovými vlastnostmi. Vyrábí se ve fluidním granulátoru a na rozdíl od sprejově sušené laktosy neobsahuje žádnou amorfni laktosu. Využívá se při přímém lisování.<sup>9</sup>

DFE Pharma vyrábí Lactopress Granulated a SuperTab 30GR. Tyto granulované laktosy se skládají z jemných krystalů mleté  $\alpha$ -laktosy monohydrátu nacházejících se v matici neamorfní  $\alpha$ - a  $\beta$ -laktosy. Přítomnost  $\beta$ -laktosy zlepšuje kompaktační vlastnosti.<sup>23</sup>

Tablettose (od Meggle) je speciálně navržena pro přímé lisování. Kombinuje dobrou sypnost hrubé laktosy a dobrou lisovatelnost jemně mleté laktosy. Tablettose je vyráběna kontinuálním procesem. Voda je použita jako pojivo. Jemně mleté částice laktosy jsou fluidizovány. Vytváří se tekuté mosty a vzniká aglomerovaná laktosa. Přidaná voda se postupně odpaří, ale mosty zůstávají.

Aglomeráty Tablettose 80 se nacházejí v rozmezí velikostí od 0-630  $\mu\text{m}$ . Naproti tomu má Tablettose 70 užší distribuci částic, obsah částic menších než 63  $\mu\text{m}$  je výrazně redukován a nad 500  $\mu\text{m}$  nejsou žádné částice (Obr. 4). Tablettose 100 je vyráběna z menších částic na začátku procesu, proto má zvýšenou lisovatelnost.<sup>24</sup>

Druhy granulované/aglomerované laktosy jsou začleněny do Tab. 2.



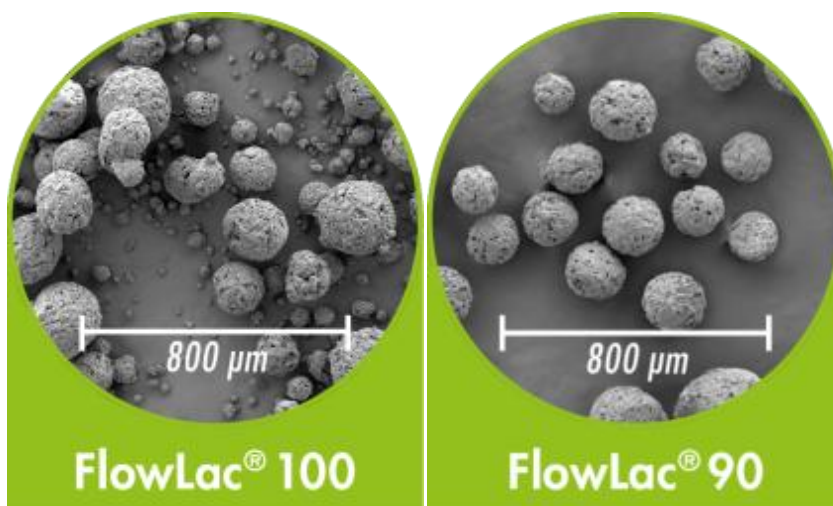
Obr. 4 Zástupci Tablettose<sup>25,26</sup>

#### 6.1.4 Sprejově sušená laktosa

Sprejově sušená laktosa byla uvedena na farmaceutický trh v 60. letech 20. století jako první přímo lisovatelné plnivo. Krystaly  $\alpha$ -laktosy monohydrátu, které jsou dostatečně velké pro dobrou sypnost, mají špatnou lisovatelnost. Zmenšením částic na 45  $\mu\text{m}$  a méně se lisovatelnost zlepšuje, ale zhoršuje se sypnost. To byl důvod modifikace  $\alpha$ -laktosy monohydrátu sprejovým sušením.<sup>27</sup>

Sprejově sušená laktosa je směs  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a amorfni laktosy, která se skládá z  $\alpha$ - a  $\beta$ -laktosy v poměru 1:1. Druhy této laktosy určené k přímému lisování se obecně skládají z 80-90 % speciálně připravené čisté  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a 10-20 % amorfni laktosy.<sup>28</sup>

Při výrobě je v roztoku laktosy suspenze krystalků  $\alpha$ -laktosy monohydrátu. Ta je atomizována a sušena ve sprejové sušárně. Výsledný produkt je poté síťován k získání úzké distribuce částic. Proces sprejového sušení poskytuje převážně sférické částice (Obr. 5). Stlačitelnost materiálu a jeho tokové vlastnosti jsou funkcí velikosti částic laktosy monohydrátu a množstvím amorfni laktosy.<sup>27,28</sup>



**Obr. 5** Sprejově sušená laktosa<sup>29,30</sup>

Obecná výhodná vlastnost laktosy je, že není hygroskopická. To platí v případě krystalických laktos. Amorfni laktosa, kterou sprejově sušená laktosa obsahuje, je hygroskopická a v přítomnosti vlhkosti rekrystalizuje. Amorfni laktosa zlepšuje

lisovatelnost, proto je její rekrystalizace nežádoucí. Je proto dodávána v ochranných nádobách, aby se minimalizoval příjem vody.<sup>27</sup>

Sprejově sušenou laktosu dodává mnoho výrobců, a proto také musí farmaceutický technolog rozumět jejich rozdílům, aby mohl vybrat ten správný druh pro aplikaci.<sup>27</sup> DFE Pharma vyrábí sprejově sušenou laktosu pod označením SuperTab SD a Lactopress Spray Dried. Sférické částice se skládají z jemně mleté  $\alpha$ -laktosy monohydrátu v matrici amorfni laktosy. Lisovatelnost je mj. ovlivněna velikostí částic. Obě, SuperTab 11SD (primární velikost částic 35  $\mu\text{m}$ ) a SuperTab 14SD (23  $\mu\text{m}$ ), poskytují pevné tablety, ale SuperTab 14SD, s jemnějšími částicemi, má výhodnější lisovací vlastnosti.<sup>31</sup>

Porovnáním vlastností FlowLac 100 a FlowLac 90 (od Meggle) zjistíme, že FlowLac 90 má větší kompaktilitu díky optimalizování obsahu amorfni laktosy a distribuce částic je „bezprašná“ (Obr 5).<sup>32</sup>

Přehled zástupců sprejově sušené laktosy je v Tab. 3.

**Tab. 3** Zástupci sprejově sušené laktosy

DFE Pharma	Meggle	Sheffield Bio-Science
Lactopress Spray Dried	FlowLac 90	Foremost Lactose 315
Lactopress Spray Dried 250	FlowLac 100	Foremost Lactose 316 Fast Flo
SuperTab 11SD		
SuperTab 14SD		

### 6.1.5 Využití laktosy v inhalátorech suchého prášku (DPI)

Inhalátory suchého prášku (DPI) jsou běžně používány k léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Úspěšné doručení účinné látky do plic záleží jednak na formulaci prášku, jednak na schopnosti konkrétního inhalátoru vytvořit aerodisperzi. Základním předpokladem účinné látky pro doručení na místo účinku je velikost částic. Ta musí být mezi 1-5  $\mu\text{m}$ . Větší částice se do plic nedostanou, menší jsou vydechovány.<sup>1</sup>

Mezi požadavky na DPI patří stejný obsah účinné látky/prášku jak v jednodávkových systémech (tobolky, blistry), tak ve vícedávkových. Dosažení stejnoměrného dávkování podporuje přítomnost nosiče. Dalším důvodem použití nosiče jsou špatné sypné vlastnosti malých částic účinné látky a pak to, že kvůli jejich kohezivním vlastnostem mají tendenci vytvářet aglomeráty a zůstat v inhalátoru.<sup>1,33</sup>

Jako nosič nebo plnivo se v DPI používá především laktosa. Může to být laktosa monohydrát nebo bezvodá laktosa. Je bez zápachu a má slabě sladkou chuť.<sup>34</sup> S mikronizovanými účinnými látkami vytváří adhezivní směsi. Mezi důležité vlastnosti laktosy v DPI patří velikost distribuce částic, povrch a tvár částic, povrchová energie a sypnost.

V DPI jsou potřeba jak větší částice (k zajištění dobré sypnosti a tvorbě adhezivních směsí), tak jemné částice laktosy. Větší částice laktosy (přibližně 40-200  $\mu\text{m}$ ) mají oblasti s vysokou povrchovou energií a části, kde je energie nižší. Když se smísí s částicemi účinné látky, tak většinou směřují na místa s vyšší energií. V tomto místě bude jejich velká koncentrace, a proto se během inhalace neoddelí dostatečně od nosiče a nedostanou se do plic. Toto je problém zvláště pro účinné látky podávané v malých dávkách. Jedno z řešení je přidání jemných částic laktosy před smísením s účinnými látkami. Jemné částice laktosy (menší než 10  $\mu\text{m}$ ) obsadí místa s vysokou povrchovou energií na větších částicích laktosy.<sup>33</sup>

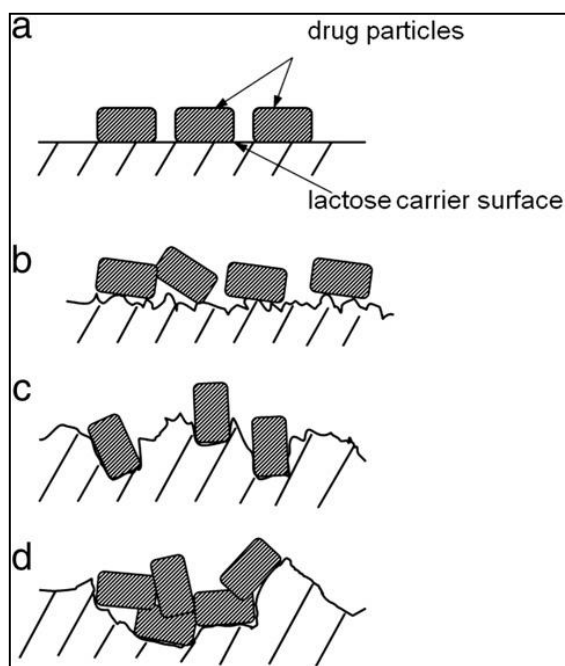
Tvar částic je důležitý kvůli aerodynamice při inhalaci. Neupravené krystaly laktosy mají tvar tomahawku. Změna tvaru (např. mletím) ovlivní aerodynamiku a následně oddělení léčiva z nosiče.<sup>33</sup>

Další významnou vlastností nosiče v adhezivních směsích je specifický povrch. V těchto směsích je vytvářena jedna vrstva částic účinných látek na nosiči. Pokud je však specifický povrch příliš malý, tak částice účinné látky vytvoří více než jednu vrstvu a sníží se tak efektivita přenosu do plic. Je možné pozorovat zvýšenou snahu o modifikaci povrchových vlastností.<sup>33</sup>

Povrchové vlastnosti laktosy ovlivňují především adhezivní síly mezi mikronizovaným léčivem a povrchem nosiče. Snížením drsnosti povrchu vzniká

hladký povrch, kterým se může zvýšit kontaktní plocha. (Obr. 6) Ačkoli se tím snižší plochy jako štěrbininy či dutiny, tak je zde také možnost zhoršeného uvolnění částice léčiva z hladkého povrchu. Úprava povrchu může být dosažena např. krystalizací laktosy z karbopolového gelu (polyakrylátový polymer).<sup>35</sup>

Naproti tomu byly fluidně obaleny hrubé nosiče jemnými částicemi laktosy, což vedlo k zvýšení hrubosti povrchu nosiče. (Obr. 6) Je zajímavé, že oba typy povrchů (hladký i hrubý) vedou ke zvýšení počtu částic doručených inhalátorem. Může to být dáno nedostatečným pochopením vztahu struktury povrchu laktosy a chování aerodisperze. Navíc adhezivní síly závisí na více vlastnostech, než je jen struktura povrchu.<sup>35</sup>



**Obr. 6** Efekt struktury povrchu laktosového nosiče a) Hladký povrch nosiče b) Nerovnosti nosiče, které jsou menší než adherované částice c) Jednotlivé částice léčiva chycené na nosiči d) Shluk částic léčiva chycený na nosiči<sup>35</sup>

Každý inhalátor suchého prášku je jiný, někdy potřebují specifickou kvalitu laktosy k zajištění správného fungování.<sup>1</sup> Pro formulace DPI lze použít jak monohydrát, tak anhydrát laktosy. Bezvodou laktosu můžeme najít např. v inhalátoru Twisthaler.

Bezvodá laktosa se skládá z částic, které mají větší drsnost povrchu, což odráží jejich způsob výroby (válcové sušení).<sup>7</sup>

#### KOMERČNĚ DOSTUPNÉ LAKTOSY PRO DPI

**DFE Pharma** vyvinula laktosu, která usnadní dodání účinné látky do plic. Lactohale můžeme rozdělit do tří kategorií podle použité výrobní techniky. Lactohale 100 vzniká síťováním, Lactohale 200, 201, 210, 220 a 230 mletím a Lactohale 300 mikronizací. Lactohale může být také vyrobena podle potřeb zákazníka k dosažení určité velikosti částic.<sup>36</sup> Laktosy používané v DPI jsou uvedeny v Tab. 4., některé bezvodé laktosy v Tab. 1.

Lactohale 100 je převážně krystalická laktosa, kde je velikost částic kontrolována síťováním jako primárním postupem. Má dobré tokové vlastnosti. Typická Lactohale 100 má střední velikost částic větší než 100  $\mu\text{m}$ . U Lactohale 200 je požadované velikosti částic dosaženo jemným mletím. Lactohale 201 je silně mletá laktosa (hard milled lactose) se střední velikostí částic pod 50  $\mu\text{m}$ . Lactohale 300 je mikronizovaná laktosa se středním rozměrem částic pod 5  $\mu\text{m}$ . Používá se k vytvoření aglomerátů s účinnými látkami.<sup>36</sup>

Druhým produktem DFE Pharma je Respitose. Řada ML je vyráběna mletím a řada SV síťováním. Respitose ML001 má relativně širokou distribuci velikosti částic se střední velikostí částic 55  $\mu\text{m}$  stanoveným laserovou difrakcí. Respitose ML006 má užší distribuci částic, střední rozměr je 17  $\mu\text{m}$ .<sup>36</sup>

**Meggle** má k dispozici InhaLac, což je  $\alpha$ -laktosa monohydrát. InhaLac 400 se vyrábí jemným mletím, střední velikost částic je 8  $\mu\text{m}$ . Všechny ostatní druhy jsou síťovány. Největší střední rozměr částic má InhaLac 70 přibližně 215  $\mu\text{m}$ .<sup>37</sup>

Mleté a síťované druhy laktosy pro DPI se také liší svojí morfologií. Síťované druhy obsahují krystalky tvaru tomahavku, které se objevují samostatně nebo jako aglomerované částice. Hrubší materiály mají vyšší podíl aglomerátů. Naopak mleté laktosy obsahují jemné částice. Jejich tvar se odvíjí od použitého mlecího procesu.<sup>37</sup>



**Sheffield Bio-Science** poskytuje mnoho různých velikostí částic laktosy monohydrátu nebo bezvodé laktosy pro inhalátory suchého prášku. Lactose Monohydrate Inhalation 120MS a Lactose Anhydrous Inhalation 120MS jsou síťovány, ostatní zástupci jsou získávány mletím.

**Tab. 4** Zástupci laktosy používané v DPI

DFE Pharma	Meggle	Sheffield Bio-Science
Lactohale 100	InhaLac 70	Lactose Monohydrate Inhalation 120MS
Lactohale 200	InhaLac 120	Lactose Anhydrous Inhalation 120MS
Lactohale 201	InhaLac 230	Lactose Monohydrate Inhalation 120MS
Lactohale 210	InhaLac 250	Lactose Monohydrate Inhalation 80M
Lactohale 220	InhaLac 400	Lactose Monohydrate Inhalation 40M
Lactohale 230		Lactose Anhydrous Inhalation 40M
Lactohale 300		
Respitose ML001		
Respitose ML006		
Respitose SV003		
Respitose SV010		

## 6.2 Sypnost

Sypnost je schopnost prášku „téci“. Prášky můžeme obecně rozdělit od volně sypných (free-flowing) k těm, které se nesypou vůbec (non-flowing). Sypnost je v podstatě kombinace jednak fyzikálních vlastností materiálu, a zároveň také charakteru zařízení použitého v dané části výroby. V současné době neexistuje žádný univerzální matematický model, který by dokázal určit, jak se prášek bude chovat.<sup>38</sup>

Mezi vlastnosti materiálu ovlivňující sypnost patří velikost a tvar částic, dále obsah vlhkosti, pórovitost, krystalická modifikace a hustota prášku.

Dobrá sypnost prášků nám zajistí, že tablety nebo tobolky budou vyhovovat na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost. Kdyby se prášek špatně sypal, tak by každá tableta měla jinou hmotnost a jiný obsah účinné látky, což je nepřijatelné. Pro

zvýšení sypnosti se dají také použít tzv. kluzné látky. Vytváří film na částicích prášku a ty se pak lépe sypou.

### 6.2.1 Tokové problémy

Během sypaní materiálu přístrojem se může objevit několik problémů. Patří mezi ně vytvoření tzv. **klenby** (an arch) nebo **kráteru** (rathole) v případě, že se v prášku nacházejí soudržné síly mezi částicemi. Klenba je stabilní ucpávka, která se tvoří uvnitř násypky. Jednotlivé částice se do sebe zaklíní. Kráter je stálá svislá dutina, která se vyprazdňuje nad vývodem zásobníku. Materiál je uvězněn ve více koherující zóně (stagnant zone) a zůstává tam většinou, dokud ho nějaká vnější síla neuvolní. Výsledkem ucpávky způsobené tvorbou klenby nebo kráteru je nepředvídatelný tok.<sup>38</sup>

Rozlišujeme dvě toková chování v násypce. Je to **trychtýřový tok** (funnel flow) a **rovnoměrný tok** (mass flow). Při trychtýřovém toku se vytvoří jakýsi aktivní tokový kanál nad vývodem s ulpívající vrstvou na periferii násypky. Když hladina prášku klesne, vrstvy ve více kohezující zóně mohou sklouznout dolů. Pokud však zůstanou na místě, vytvoří se stabilní kráter (viz výše). Kráter je tedy extrém trychtýřového toku. Při rovnoměrném toku je všechen prášek v pohybu. Jak prášek z centra, tak z periferie násypky se posouvá směrem k vývodu. Tento tok je dobře kontrolovatelný.<sup>38</sup>

Při skladování prášku v zásobnících se uplatňují další faktory, které ovlivňují vlastnosti prášku. Jednotlivé částice jsou v kontaktu mezi sebou. Při delším kontaktu těchto částic, obzvláště v souvislosti s vlhkostí a tlakem váhy materiálu, se mohou změnit vazby mezi částicemi. To může vést k dramatickému nárůstu soudržných sil, shluknutí menších částic ve větší nebo ztuhnutí materiálu. Vypouštění se tak stává velice obtížným nebo dokonce nemožným kvůli problémům způsobeným tvorbou klenby nebo kráteru. Pokud silnější vazby vedou k výraznému ztuhnutí, materiál se stává zcela nepoužitelným.<sup>38</sup>

## 6.2.2 Metody měření sypnosti

K dostatečné charakterizaci tokových vlastností prášků nestačí použít jen jednu zkušební metodu. Mezi základní metody patří určení úhlu sypání, index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr, rychlost vytékání otvorem nebo metoda stříhové cely.

**Sypný úhel** se dá vyjádřit jako  $\text{tg } \alpha$ , což odpovídá poměru výšky a poloměru kužele vytvořeného nasypáním prášku na podložku. Podložka může být volná, či s okrajem. Obecně platí, že čím je sypný úhel menší, tím je sypnost lepší. Tento sypný úhel je statický, dále se dá určit i dynamický úhel nasypání.<sup>39</sup>

K měření sypné hustoty mohou být použity různé metody. Sypná hustota může být určena ze sypného objemu za předpokladu, že známe jeho hmotnost. Sypný objem je objem volně nasypného prášku. Dále můžeme určit setřesnou hustotu, ta se zjistí ze setřesného objemu. Setřesný objem odpovídá objemu po 1250 sklepnutích. Ze známých hustot, popřípadě objemů můžeme spočítat **index stlačitelnosti** a **Hausnerův poměr**. Pokud je index stlačitelnosti v rozmezí 1-10 %, značí to výborný tok, pokud je nad 25 %, tok je špatný. Obdobně výborný tok je při hodnotách Hausnerova poměru od 1-1,11, nad 1,34 je pak tok špatný.<sup>40</sup>

Další metodou je **rychlost vytékání otvorem**. Zde určujeme buď dobu, za kterou se odsype určité množství prášku, nebo hmotnost, která se odsype za určitý čas.

Z ostatních metod sem patří metoda **smykové cely**. Tato metoda je však složitější a nepoužívá se tak často. Metoda smykové cely se využívá ke stanovení parametrů násypky a zásobníků.<sup>40</sup>

## **7 Experimentální část**

### **7.1 Použité suroviny**

Lactopress® Granulated (DFE Pharma, Německo)

Tablettose® 80 (Meggle, Německo)

SpheroLac® 100 (Meggle, Německo)

Lactopress® Anhydrous (DFE Pharma, Německo)

### **7.2 Použité přístroje**

Granulate Tester, Typ GT, Typ GTB (Erweka GmbH, Německo)

Prototyp zařízení pro měření sypného úhlu

Scott Volumeter (Copley, Velká Británie)

Tapped Density Tester, Typ SVM 102 (Erweka GmbH, Německo)

Vibratory Sieve Shaker AS 200 basic (Retsch, Německo)

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

Analyzátor vlhkosti XM 60, d=0,001g (Precisa Instruments AG, Švýcarsko)

Laboratorní váhy ACCULAB ATILON ATL-42 02-I, d=0,01g (Sartorius, Německo)

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

Digitální fotoaparát E-510 (Olympus, Německo)

### **7.3 Použité metody**

Práce byly realizovány při laboratorní teplotě v rozmezí  $23 \pm 3$  °C a vlhkosti vzduchu v rozmezí  $30 \pm 5$  %.

#### **7.3.1 Stanovení obsahu vlhkosti**

Ke zjištění obsahu vlhkosti jsem použila metodu „Ztráta sušením“<sup>41</sup>. Navážila jsem 1,000 g vzorku, umístila ho do analyzátoru vlhkosti a sušila při teplotě 105 °C. Doba

sušení se v průměru u každého druhu laktosy pohybovala od 2,0 do 2,5 minuty. Stanovení jsem provedla na začátku experimentální práce a namátkově v jejím průběhu. Ztrátu sušením jsem vyjádřila v % změny hmotnosti vzorku.

### **7.3.2 Sítová analýza**

Metodu sítové analýzy jsem provedla podle Českého Lékopisu 2009 - Doplnku 2015.<sup>42</sup> Použila jsem šest sít o velikosti otvorů 80  $\mu\text{m}$ , 125  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ . Síta jsem na sebe vzestupně sestavila od síta s nejmenší velikostí otvorů vespod až po síto s největšími otvory, které bylo nejvýše. Všechna síta jsem před začátkem sítování zvažila s přesností na 0,1 g.

Na nejvyšší síto jsem nasypala 50,0 g vzorku a připevnila víko. Nastavila jsem amplitudu 30 a sítovala 10, popř. 20 minut. Pak jsem opatrně všechna síta (včetně spodní misky) s práškem zvažila a zaznamenala si hmotnost jednotlivých frakcí. Síta jsem následně opět seřadila na sebe a sítovala 10 minut. Po dalším opatrném zvážení jsem podle potřeby pokračovala v prosévání po dobu 5 minut tolikrát, dokud se hmotnost na každém sítě měnila o více než 5 % oproti předešlému vážení.

Získané velikostní frakce jsem uchovala v dobře uzavíratelných nádobách. Celkem jsem přesítovala 200,0 g vzorku od každého druhu laktosy.

Výsledky hodnocení distribuce velikosti částic jsem zpracovala jako histogram četnosti jednotlivých frakcí (Obr. 8, 10, 12 a 14) a graf závislosti kumulativní četnosti na velikosti otvorů síta (Obr. 9, 11, 13 a 15). Střední rozměr částic  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $x_{10}$  ( $\mu\text{m}$ ) jsem odečetla z logaritmicko-normální pravděpodobnostní sítě.

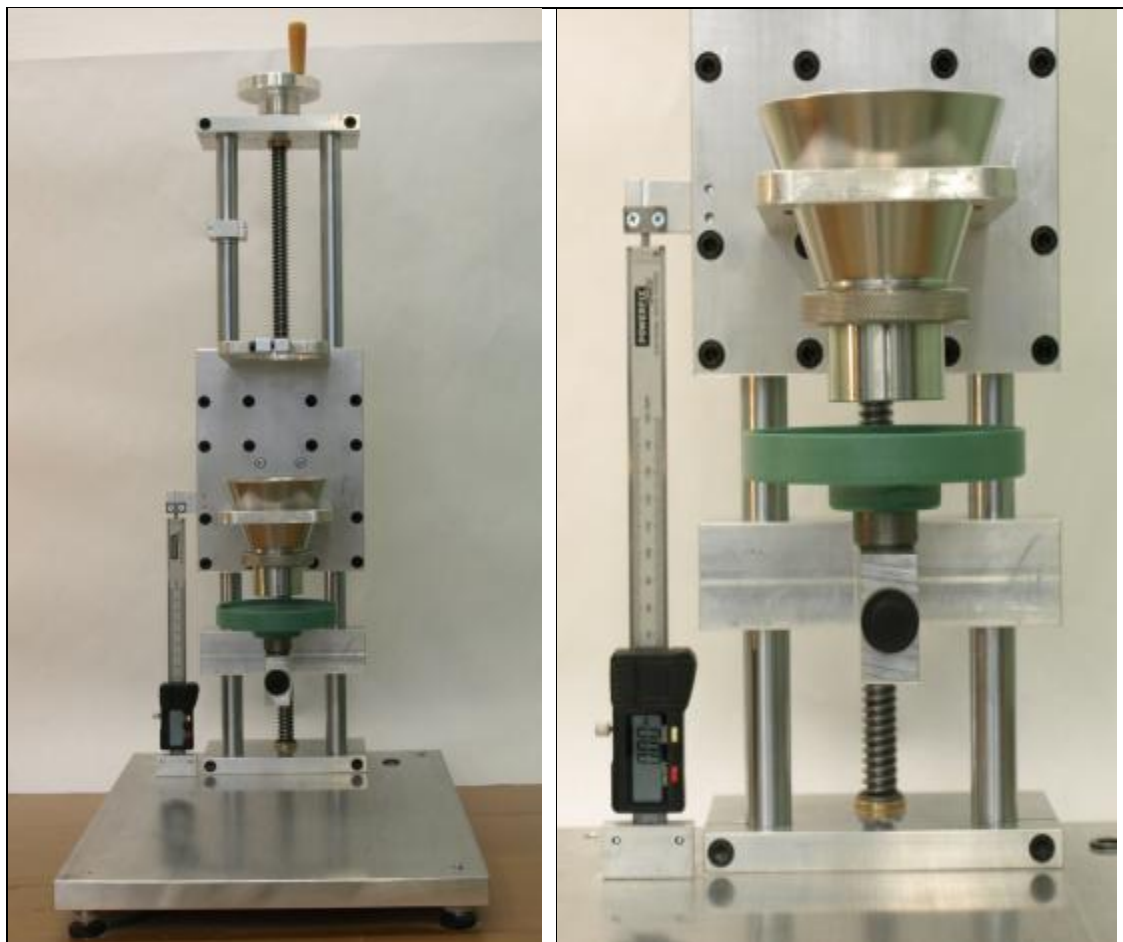
### **7.3.3 Měření úhlu sypání (*angle of repose*, AOR)**

#### **a) Stanovení AOR na prototypu zařízení**

AOR byl měřen na prototypu zařízení (Obr. 7). Před stanovením sypného úhlu je nutné zařízení vyrovnat pomocí vodováhy.

Pak jsem upevnila základnu tvaru misky o průměru 100 mm se záchytnou hranou. Na základnu jsem navrstvila měřený vzorek prášku a opatrně ho zarovnal do roviny

s hranou misky. Nad takto připravenou základnu jsem umístila nerezovou násypku o objemu 200 ml s plochým dnem a zvoleným otvorem. Průměr otvoru násypky jsem volila podle toku jednotlivých druhů laktosy.



**Obr. 7** Prototyp zařízení pro měření AOR

Nastavila jsem pozici násypky tak, aby se její dno co nejvíce přiblížilo vytvořené vrstvě prášku na základně a vynulovala jsem digitální měřítko. Násypku jsem postupně naplnila dostatečným množstvím vzorku laktosy. Následně jsem pomalu pohybovala násypkou směrem vzhůru, tak aby protékající prášek vytvářel kužel. V okamžiku, kdy se prášek začal rovnoměrně přesýpat přes hranu základny, jsem zvedání násypky zastavila a na digitálním měřítku jsem odečetla a zaznamenala výšku kužele.

Poté jsem opatrně veškerý materiál v kuželu shrnula do vytárované nádoby a zvažila.

Hmotnost jsem použila pro výpočet sypné hustoty kužele  $d_p$  (g/ml).

Měření jsem opakovala celkem desetkrát.

Sypný úhel  $\alpha$  ( $^\circ$ ) jsem stanovila podle následujícího vzorce.

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{v}{r} \quad (1)$$

$v$ ...výška kužele (mm)

$r$ ...poloměr základny (mm);  $r = 50$  mm

#### **b) Stanovení AOR ve flowmetru Erweka**

Flowmetr Erweka je přístroj pro měření sypnosti prášků a granulátů. Pro měření sypného úhlu jsem použila nerezovou násypku o objemu 200 ml s plochým dnem a zvoleným otvorem. Velikosti otvoru násypky jsem volila podle toku jednotlivých druhů laktosy. Měření proběhla bez použití míchadla.

Pod násypkou má přístroj umístěnou kruhovou základnu a pod ní záchytnou nádobu na přebytek prášku. Obdobně jako u prototypu zařízení jsem opatrně navrstvila prášek do násypky. Po stisknutí tlačítka start se dno násypky otevřelo a její obsah se vysypal na základnu, kde se vytvořil kužel. Přístroj změřil sypný úhel automaticky pomocí laserového paprsku. Měření jsem provedla desetkrát.

Výsledky jsou uvedeny v Tab. 5.

### **7.3.4 Měření sypné hustoty**

#### **a) Volumetr**

Pro měření sypné hustoty  $d_b$  (g/ml) jsem použila Scottův volumetr. Na horní část přístroje jsem umístila násypku a do ní sítko o velikosti otvorů 1 mm. Prášek protéká zařízením a je usměrněn do komory se čtyřmi skleněnými přepážkami. Poté je plněn do vytárované (s přesností na 0,1 mg) válcové nerezové nádoby o objemu  $V_0$  (25,00 ml).

Přidávala jsem prášek do té doby, než byla nádobka plná a nezačala všemi směry přetékat. Po naplnění nádoby jsem přebytek prášku opatrně odstranila kartou, aby

nedošlo ke stlačení materiálu. Zbytek prášku ulpívajícího na vnějších stranách nádoby jsem odstranila pomocí štětečku. Pak jsem nádobku s práškem zvažila na analytických vahách (s přesností na 0,1 mg) a vyjádřila hmotnost prášku. Měření jsem opakovala desetkrát.

Sypnou hustotu  $d_b$  (g/ml) jsem vypočítala podle vzorce:

$$d_b = \frac{m}{V_0} \quad (2)$$

$m$ ...hmotnost prášku (g)

$V_0$ ...objem nádoby (ml);  $V_0 = 25,00$  ml

### **b) Kužel**

Vytvoření kužele a získání jeho hmotnosti je popsáno výše v části 7.3.3 a). Dále jsem vypočítala objem kužele  $V_p$  podle následujícího vzorce.

$$V_p = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot v \cdot 0,001 \quad (3)$$

$V_p$ ...objem kužele (ml)

$r$ ...poloměr základny (mm);  $r = 50$  mm

$v$ ...výška kužele (mm)

Sypnou hustotu  $d_p$  (g/ml) jsem stanovila z hmotnosti prášku a objemu kužele.

### **c) Válec**

Při stanovení sypné hustoty  $d_c$  (g/ml) pomocí válce jsem použila vytárovaný válec o objemu 25,00 ml, který jsem naplnila 25,00 ml prášku (sypný objem  $V_c$ ). Zvážení jsem zjistila hmotnost prášku a určila sypnou hustotu  $d_c$  (g/ml) jako podíl hmotnosti a objemu. Stanovení jsem provedla desetkrát.

Výsledky sypných hustot jsou porovnány na Obr. 17.



### 7.3.5 Měření setřesné hustoty

#### a) Kinetika sklepávání

Pro měření vlivu počtu sklepnutí na objem prášku (kinetiky sklepávání) jsem postupovala analogicky, jak je uvedeno výše v části 7.3.4 c). Válec s práškem jsem umístila do zařízení pro měření setřesné hustoty. Pak jsem provedla postupně střesení a po 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 a 200 sklepnutích jsem zaznamenala změnu objemu vzorku prášku.

Poté jsem pokračovala až do 1250 sklepnutí. Konečný setřesný objem  $V_{1250}$  (ml) jsem využila pro výpočet setřesné hustoty  $d_t$  (g/ml) a následně Hausnerova poměru (HR) a indexu stlačitelnosti (CI).

Měření jsem provedla desetkrát. Vyjádřila jsem průměr a směrodatnou odchylku; výsledky jsou uvedeny v Tab. 7-10 a na Obr. 20.

#### b) Výpočet Hausnerova poměru (HR) a indexu stlačitelnosti (CI)

HR a CI je možné vypočítat buď ze sypaného a setřesného objemu, nebo ze sypané a setřesné hustoty. Pro určení jsem využila setřesnou hustotu  $d_t$  (g/ml) a sypané hustoty  $d_b$  (g/ml) získanou ze Scottova volumetru a  $d_c$  (g/ml) získanou z válce. K výpočtu jsem použila následující vzorce, kde  $d_{sypn}$  označuje obecně sypanou hustotu:

$$HR = \frac{d_t}{d_{sypn.}} \quad (4)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_{sypn.}}{d_t} \quad (5)$$

Výsledky HR a CI v závislosti na použité sypané hustotě jsou uvedeny v Tab. 6.

### 7.3.6 Určení geometrických charakteristik pomocí mikroskopie

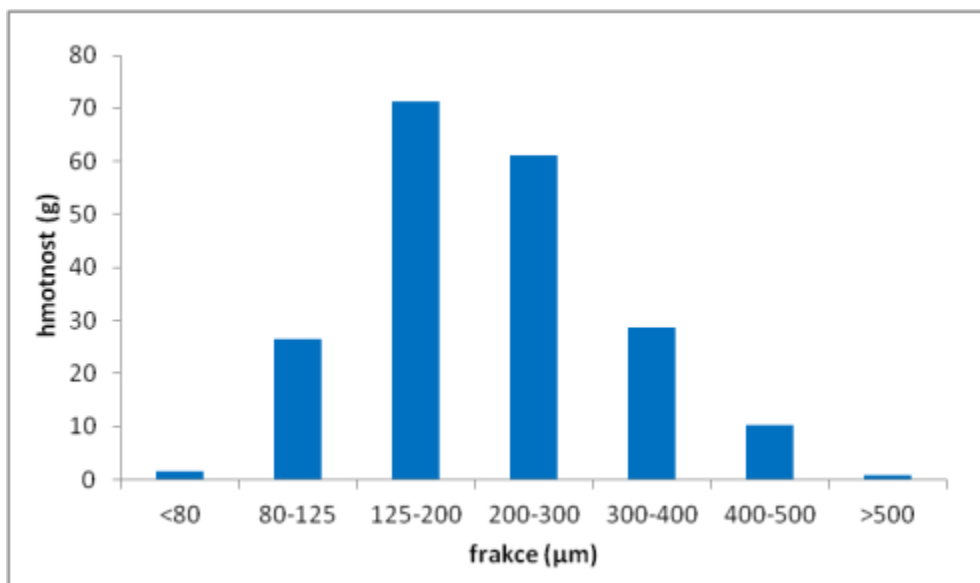
S využitím mikroskopu s image analýzou jsem hodnotila jednotlivé částice v předem stanovených velikostních třídách. Použila jsem přesítovaný vzorek s částicemi v rozmezí 80-200  $\mu\text{m}$  pro LP-G, frakci 80-300  $\mu\text{m}$  shodně pro TB-80 a SPL-100 a nepřesítovaný vzorek pro LP-A, protože podle informací od výrobce byl očekávaný

střední rozměr částic cca 200  $\mu\text{m}$  pro LP-G, TB-80 a SPL-100 a cca 80  $\mu\text{m}$  pro LP-A.

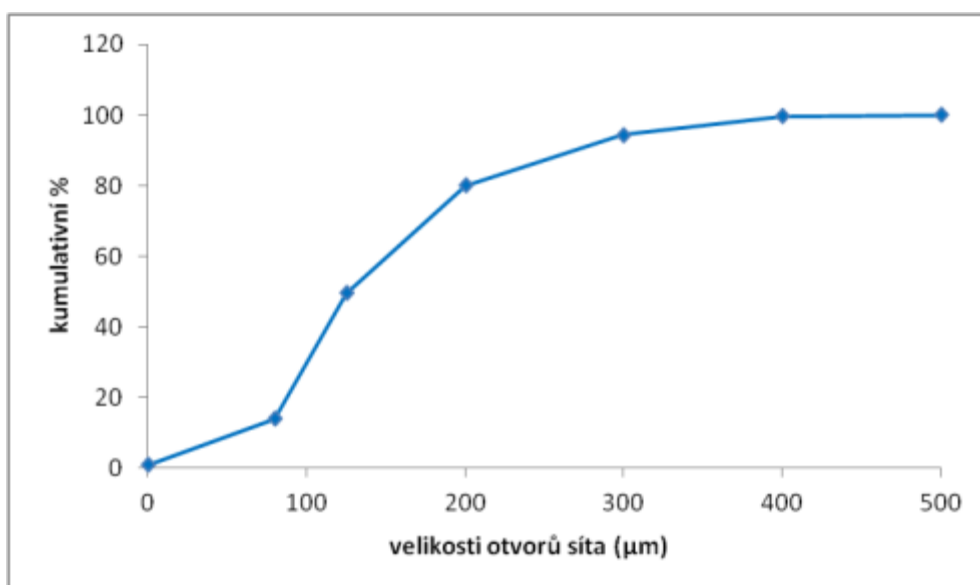
Před vlastním mikroskopováním jsem si nejprve pečlivě připravila preparát tak, aby prášek byl na sklíčku rovnoměrně rozprostřen bez shluků. Vzorek na podložním sklíčku jsem umístila pod objektiv mikroskopu a sledovala jsem jednotlivé částice při zvětšení 10x, rozlišení kamery 1360x1024 pixel a rozlišení fotoaparátu 4140x3096 pixel. S využitím SW mikroskopu jsem určila geometrické charakteristiky částic.

V Tab. 11-14 jsou uvedeny počty částic v jednotlivých třídách a získané průměrné hodnoty geometrických charakteristik: střední rozměr  $X$  ( $\mu\text{m}$ ) (*diameter mean*), *aspect ratio*  $A_{sv}$ , plošně ekvivalentní průměr ECD ( $\mu\text{m}$ ), sféricita SP (*sphericity*), tvarový faktor SF (*shape factor*), obvod P ( $\mu\text{m}$ ) (*perimeter*), plocha S ( $\mu\text{m}^2$ ), maximální horizontální Max X ( $\mu\text{m}$ ) a vertikální Max Y ( $\mu\text{m}$ ) rozměr.

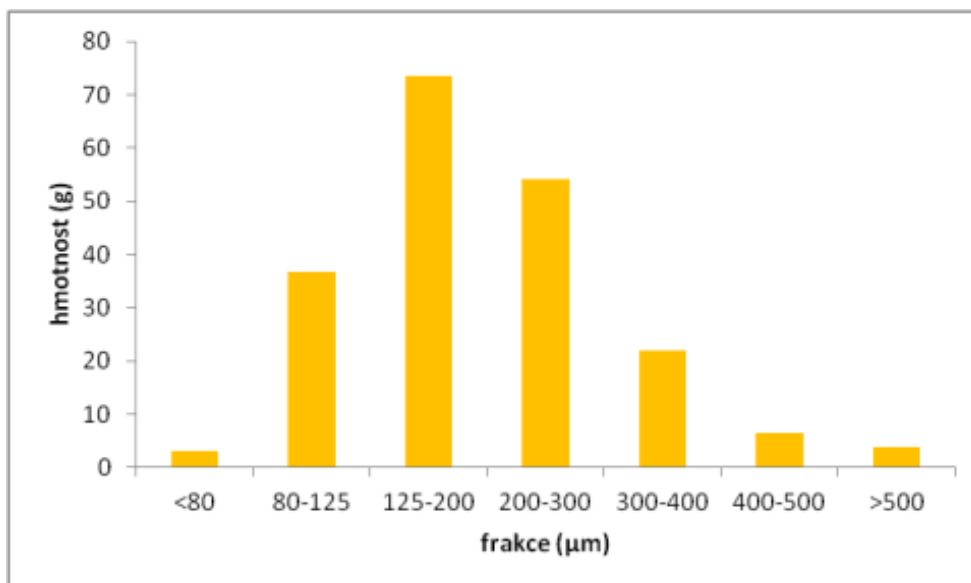
## 8 Výsledky



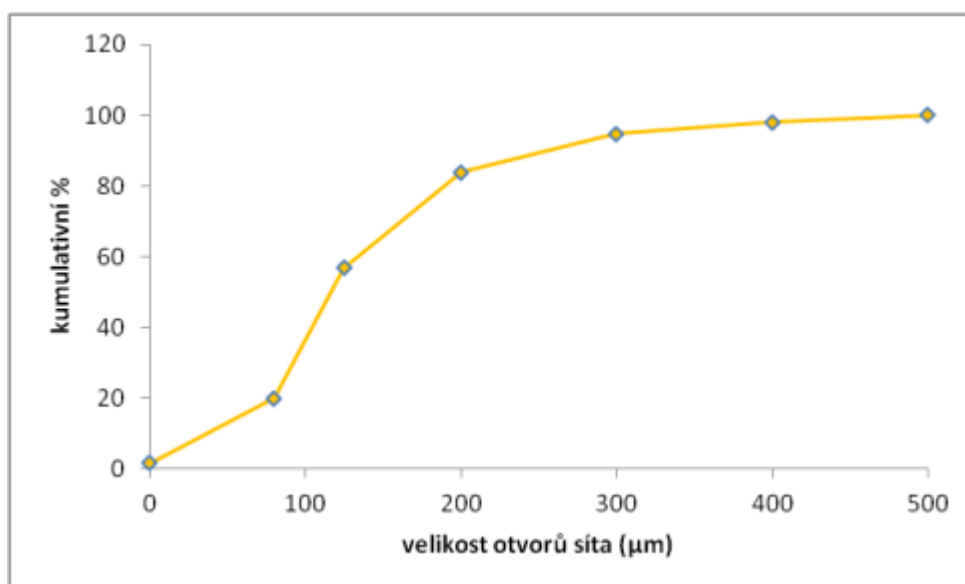
**Obr. 8** Výsledky síťové analýzy – LP-G



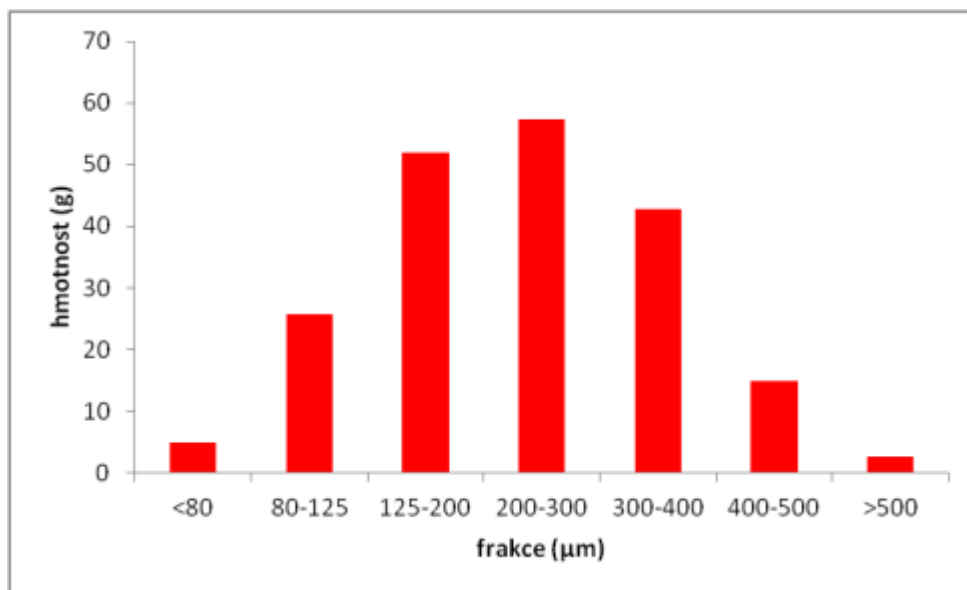
**Obr. 9** Kumulativní křivka – LP-G



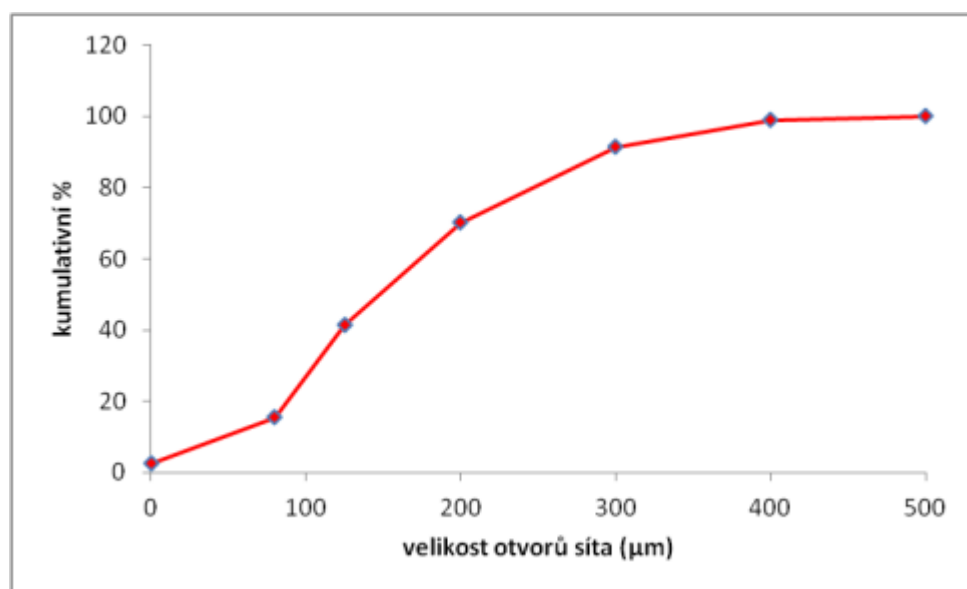
**Obr. 10** Výsledky síťové analýzy- LP-A



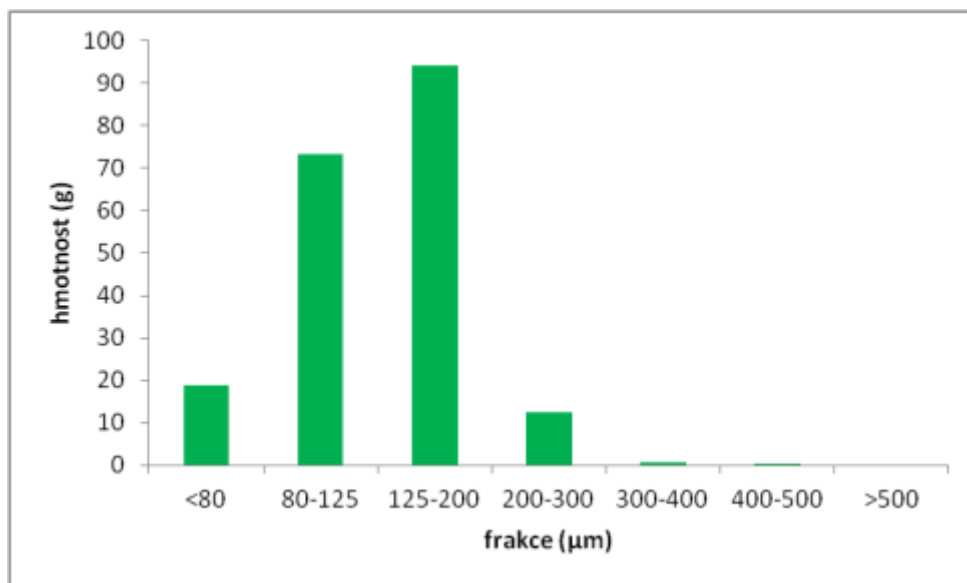
**Obr. 11** Kumulativní křivka- LP-A



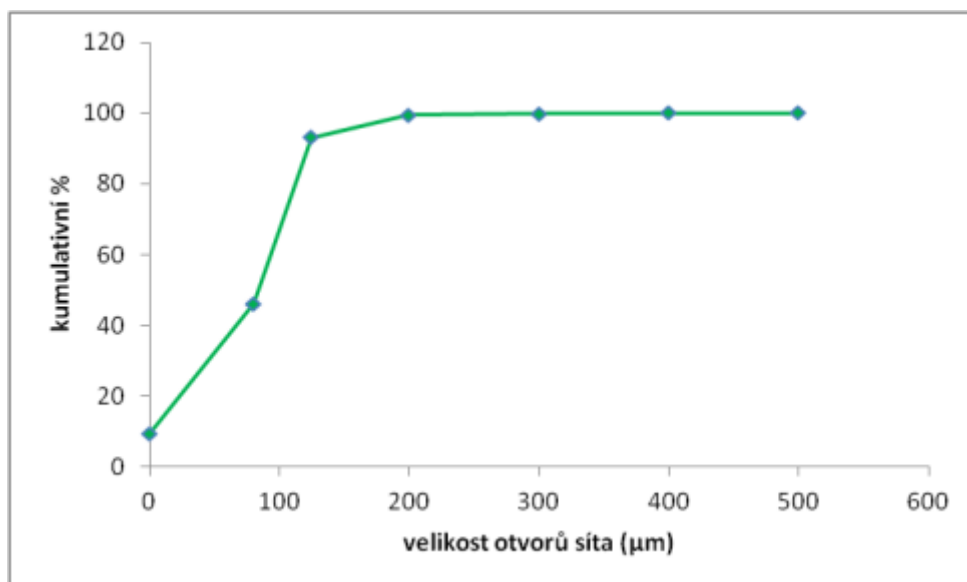
**Obr. 12** Výsledky síťové analýzy- TB-80



**Obr. 13** Kumulativní křivka- TB-80



**Obr. 14** Výsledky síťové analýzy- SPL-100

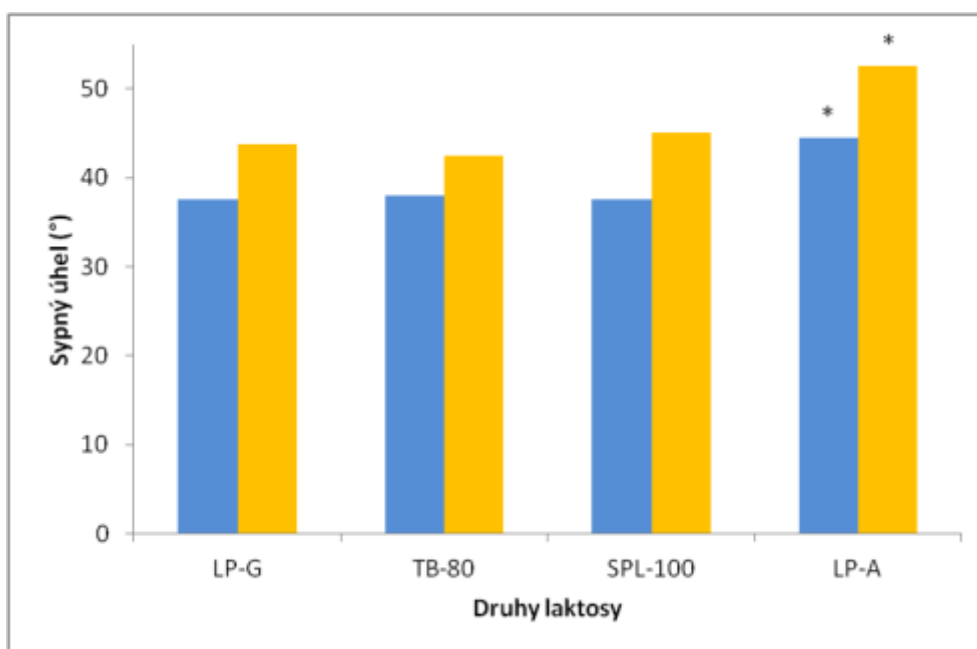


**Obr. 15** Kumulativní křivka- SPL-100

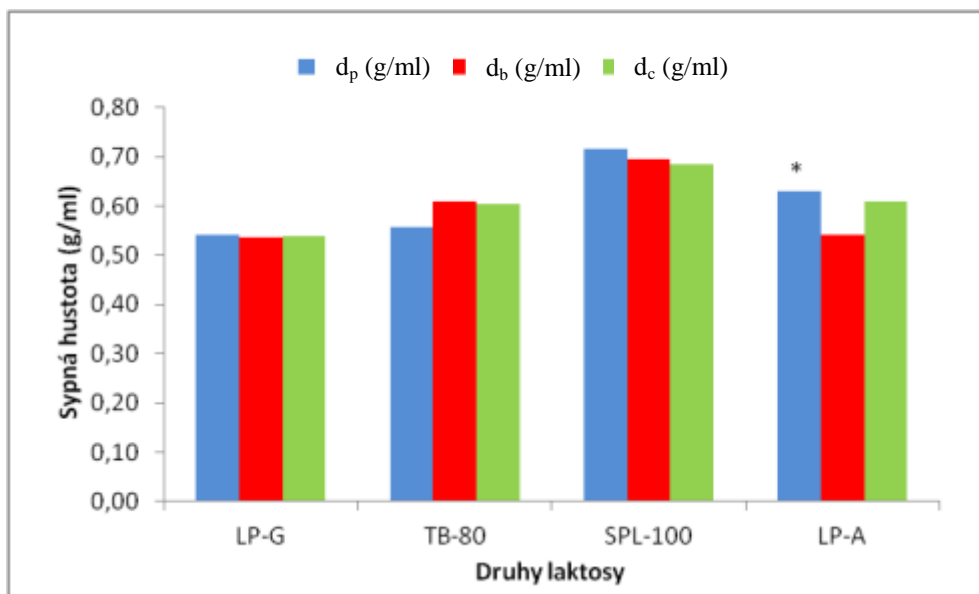
**Tab. 5** Výsledky měření úhlu sypání (AOR- Prototyp zařízení; AOR<sub>F</sub> -Flowmetr Erweka)

	LP-G		LP-A *		TB-80		SPL-100	
	AOR (°)	AOR <sub>F</sub> (°)	AOR (°)	AOR <sub>F</sub> (°)	AOR (°)	AOR <sub>F</sub> (°)	AOR (°)	AOR <sub>F</sub> (°)
1.	37,67	45,0	44,51	52,9	37,75	42,5	37,82	45,5
2.	37,90	43,8		51,9	38,05	41,8	37,45	46,0
3.	37,44	43,7		53,0	37,03	42,5	37,57	45,0
4.	37,93	43,3			38,22	43,1	37,53	45,3
5.	37,60	43,7			37,94	42,6	37,50	45,0
6.	37,46	45,4			38,27	42,7	37,62	44,2
7.	37,27	44,4			38,21	42,1	37,43	44,4
8.	37,39	42,7			38,49	41,9	37,63	45,5
9.	37,87	41,3			37,98	42,5	37,52	45,0
10.	37,68	44,0			38,48	42,6	37,95	44,7
Průměr	37,62	43,7		52,6	38,04	42,43	37,60	45,1
SD	0,23	1,16		0,61	0,43	0,39	0,16	0,54

\*orientační určení



**Obr. 16** Porovnání úhlu sypání testovaných laktos (■ AOR, ■ AOR<sub>F</sub>)



**Obr. 17** Porovnání sypných hustot testovaných laktos

**Tab. 6** Vliv sypné hustoty na Hausnerův poměr (HR) a index stlačitelnosti (CI)

	$d_t$ (g/ml)	$d_b$ (g/ml)	HR	CI (%)	$d_c$ (g/ml)	HR	CI (%)
LP-G	0,6651	0,5348	1,24	19,6	0,5393	1,23	18,9
LP-A	0,7814	0,5414	1,44	30,7	0,6098	1,28	22,0
TB-80	0,7412	0,6100	1,22	17,7	0,6025	1,23	18,7
SPL-100	0,8465	0,6948	1,22	17,9	0,6853	1,24	19,0



**Tab. 7** Vliv počtu sklepaní na objem práškového lože LP-G

	objem (ml)										průměr	SD
V <sub>5</sub>	22,5	22,5	22,4	22,6	22,5	22,6	22,6	22,5	22,5	22,7	22,54	0,08
V <sub>10</sub>	21,7	21,9	21,9	21,9	22,0	22,2	21,8	21,9	22,0	22,0	21,93	0,13
V <sub>20</sub>	21,5	21,8	21,8	21,6	21,9	22,0	21,5	21,8	21,9	21,8	21,76	0,17
V <sub>30</sub>	21,5	21,8	21,7	21,6	21,8	21,9	21,5	21,7	21,8	21,7	21,70	0,13
V <sub>40</sub>	21,4	21,8	21,6	21,5	21,7	21,8	21,5	21,6	21,6	21,7	21,62	0,13
V <sub>50</sub>	21,4	21,7	21,6	21,5	21,6	21,8	21,4	21,5	21,5	21,6	21,56	0,13
V <sub>60</sub>	21,4	21,6	21,6	21,4	21,5	21,7	21,3	21,4	21,5	21,4	21,48	0,12
V <sub>70</sub>	21,3	21,5	21,5	21,4	21,5	21,6	21,2	21,3	21,4	21,4	21,41	0,12
V <sub>80</sub>	21,3	21,4	21,5	21,3	21,4	21,6	21,2	21,2	21,4	21,3	21,36	0,13
V <sub>90</sub>	21,3	21,4	21,4	21,2	21,3	21,5	21,2	21,1	21,3	21,2	21,29	0,12
V <sub>100</sub>	21,2	21,4	21,4	21,2	21,2	21,5	21,1	21,1	21,2	21,1	21,24	0,14
V <sub>200</sub>	21,0	21,1	21,3	21,0	21,0	21,4	21,0	20,9	21,0	20,9	21,06	0,16

**Tab. 8** Vliv počtu sklepaní na objem práškového lože LP-A

	objem (ml)										průměr	SD
V <sub>5</sub>	23,9	23,3	24,0	23,3	23,9	24,0	23,7	23,8	24,1	23,4	23,74	0,30
V <sub>10</sub>	22,8	22,3	23,0	22,4	22,9	23,0	22,6	22,8	23,2	22,3	22,73	0,32
V <sub>20</sub>	21,4	21,4	21,5	21,3	21,4	21,5	21,1	21,3	21,5	21,2	21,36	0,13
V <sub>30</sub>	20,4	20,4	20,4	20,3	20,5	20,5	20,1	20,2	20,4	20,2	20,34	0,13
V <sub>40</sub>	19,8	20,1	20,1	20,2	20,3	20,3	19,9	20,0	20,0	19,8	20,05	0,18
V <sub>50</sub>	19,8	20,1	20,0	20,2	20,2	20,3	19,9	19,9	19,9	19,8	20,01	0,18
V <sub>60</sub>	19,8	20,1	20,0	20,1	20,2	20,2	19,8	19,9	19,9	19,7	19,97	0,18
V <sub>70</sub>	19,7	20,0	19,9	20,1	20,2	20,2	19,8	19,8	19,9	19,7	19,93	0,19
V <sub>80</sub>	19,7	20,0	19,9	20,0	20,2	20,2	19,8	19,8	19,8	19,7	19,91	0,19
V <sub>90</sub>	19,7	20,0	19,9	20,0	20,1	20,2	19,7	19,8	19,8	19,7	19,89	0,18
V <sub>100</sub>	19,6	20,0	19,9	20,0	20,1	20,2	19,7	19,8	19,8	19,7	19,88	0,19
V <sub>200</sub>	19,6	20,0	19,9	19,9	20,0	20,1	19,6	19,7	19,8	19,7	19,83	0,18

**Tab. 9** Vliv počtu sklepaní na objem práškového lože TB-80

	objem (ml)										průměr	SD
V <sub>5</sub>	23,0	22,5	22,4	22,6	22,9	22,8	22,6	22,8	22,7	22,9	22,72	0,19
V <sub>10</sub>	22,5	21,6	21,4	22,0	21,9	21,7	21,7	21,6	21,8	22,0	21,82	0,30
V <sub>20</sub>	21,5	21,4	21,2	21,5	21,5	21,4	21,5	21,5	21,5	21,6	21,46	0,11
V <sub>30</sub>	21,5	21,4	21,1	21,4	21,4	21,4	21,5	21,4	21,4	21,5	21,40	0,12
V <sub>40</sub>	21,4	21,3	21,0	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	21,35	0,13
V <sub>50</sub>	21,4	21,3	21,0	21,3	21,3	21,3	21,4	21,3	21,3	21,3	21,29	0,11
V <sub>60</sub>	21,3	21,2	20,9	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,25	0,13
V <sub>70</sub>	21,2	21,2	20,9	21,2	21,3	21,2	21,3	21,3	21,3	21,2	21,21	0,12
V <sub>80</sub>	21,2	21,1	20,9	21,2	21,2	21,2	21,2	21,2	21,2	21,2	21,16	0,10
V <sub>90</sub>	21,1	21,1	20,8	21,1	21,2	21,2	21,2	21,1	21,2	21,1	21,11	0,12
V <sub>100</sub>	21,1	21,0	20,7	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1	21,05	0,13
V <sub>200</sub>	21,0	20,7	20,5	20,9	21,0	20,9	20,9	20,8	20,9	20,9	20,85	0,15

**Tab. 10** Vliv počtu sklepaní na objem práškového lože SPL-100

	objem (ml)										průměr	SD
V <sub>5</sub>	22,9	22,7	22,6	23,2	22,8	22,8	22,8	23,2	22,7	22,7	22,84	0,21
V <sub>10</sub>	21,6	21,4	21,4	21,9	21,5	21,5	21,8	21,6	21,7	21,5	21,59	0,17
V <sub>20</sub>	21,4	21,0	21,0	21,4	20,9	21,1	21,1	21,0	21,3	21,0	21,12	0,18
V <sub>30</sub>	21,3	20,9	20,9	21,3	20,8	21,1	21,1	21,0	21,2	21,0	21,06	0,17
V <sub>40</sub>	21,3	20,9	20,9	21,3	20,8	21,0	21,0	20,9	21,2	20,9	21,02	0,18
V <sub>50</sub>	21,3	20,9	20,9	21,2	20,8	21,0	20,9	20,9	21,1	20,9	20,99	0,16
V <sub>60</sub>	21,2	20,8	20,8	21,2	20,8	20,9	20,9	20,9	21,1	20,9	20,95	0,16
V <sub>70</sub>	21,2	20,8	20,8	21,1	20,7	20,9	20,9	20,9	21,0	20,9	20,92	0,15
V <sub>80</sub>	21,1	20,8	20,8	21,1	20,7	20,9	20,8	20,8	21,0	20,9	20,89	0,14
V <sub>90</sub>	21,1	20,8	20,7	21,0	20,7	20,9	20,8	20,8	21,0	20,8	20,86	0,13
V <sub>100</sub>	21,0	20,7	20,7	21,0	20,7	20,9	20,8	20,8	20,9	20,8	20,83	0,12
V <sub>200</sub>	20,8	20,5	20,5	20,5	20,6	20,8	20,6	20,6	20,8	20,6	20,63	0,13

**Tab. 11** Geometrické charakteristiky - LP-G

třída (μm)	počet částic	X (μm)	A <sub>sv</sub>	ECD (μm)	sféricita	SF	P (μm)	S (μm <sup>2</sup> )	Max X	Max Y
<80	15	102,35	1,67	82,56	0,36	0,58	347,45	5452,71	106,62	69,36
80-125	206	126,41	1,45	107,07	0,49	0,60	441,15	9134,91	117,71	105,00
125-200	214	157,97	1,48	132,40	0,47	0,56	563,30	14025,96	131,71	149,58
>200	8	197,79	1,70	159,23	0,32	0,54	688,92	20040,39	137,46	217,03

**Tab. 12** Geometrické charakteristiky - LP-A

třída (μm)	počet částic	X (μm)	A <sub>sv</sub>	ECD (μm)	sféricita	SF	P (μm)	S (μm <sup>2</sup> )	Max X	Max Y
<80	339	45,80	1,45	39,05	0,49	0,64	157,80	1350,19	40,59	41,09
80-125	31	98,12	1,52	82,26	0,47	0,56	347,52	5459,17	80,67	91,53
125-200	12	153,54	1,29	136,92	0,61	0,61	556,60	15304,95	140,73	150,06
>200	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tab. 13** Geometrické charakteristiky - TB-80

třída (μm)	počet částic	X (μm)	A <sub>sv</sub>	ECD (μm)	sfericita	SF	P (μm)	S (μm <sup>2</sup> )	Max X	Max Y
<80	176	72,50	1,48	63,42	0,50	0,72	236,83	3291,20	68,24	61,98
80-125	204	106,54	1,35	94,75	0,57	0,68	363,72	7218,86	97,41	99,06
125-200	56	141,56	1,36	124,70	0,55	0,64	491,52	12414,80	123,18	139,83
>200	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tab. 14** Geometrické charakteristiky - SPL-100

třída (μm)	počet částic	X (μm)	A <sub>sv</sub>	ECD (μm)	sfericita	SF	P (μm)	S (μm <sup>2</sup> )	Max X	Max Y
<80	142	70,84	1,52	60,74	0,46	0,70	229,23	3053,931	64,72	60,41
80-125	223	120,86	1,46	105,68	0,49	0,72	393,34	8995,93	113,66	104,04
125-200	225	155,86	1,37	139,19	0,56	0,73	513,78	15528,99	137,48	152,00
>200	15	203,15	1,25	186,54	0,69	0,75	680,21	27502,16	184,28	209,54

## 9 Diskuse

Sypnost je obecně schopnost prášku „téct“. Je důležitá pro výrobu tablet nebo pro plnění tobolek. Zajistí nám, že tyto pevné lékové formy budou vyhovovat na požadavek hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti. Tokové chování práškových materiálů je složité a závisí jednak na fyzikálních vlastnostech materiálu, které sypnost ovlivňují (např. velikost a tvar částic), a na charakteru použitého zařízení (např. násypka). Existuje mnoho metod pro testování sypnosti, ale pro dostatečné popsání sypnosti se musí využít jejich kombinace.<sup>38</sup>

V této diplomové práci jsem hodnotila sypné vlastnosti čtyř druhů laktosy (Lactopress Granulated, Lactopress Anhydrous, Tablettose 80 a SpheroLac 100). U zmíněných vybraných druhů laktosy jsem sledovala distribuci velikosti částic síťovou analýzou, sypný úhel, sypnou a setřesnou hustotu a určila index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR). Dále jsem studovala vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu laktosy a vztah mezi kinetikou sklepnutí a geometrickými charakteristikami částic, získanými z optického mikroskopu (software (SW) – analySIS auto 5.1 (Build1275)). Práce byly realizovány při laboratorních podmínkách (teplota  $23 \pm 3$  °C a vlhkosti vzduchu  $30 \pm 5$  %).

Protože sypnost je závislá na vlhkosti, u studovaných materiálů jsem hodnotila obsah vlhkosti a jeho změny v průběhu experimentu. Průměrné hodnoty z pěti měření obsahu vlhkosti v průběhu tří týdnů se pohybovaly u LP-G  $1,30 \pm 0,5$  %, u LP-A  $1,23 \pm 0,2$  %, u TB-80  $1,43 \pm 0,4$  % a u SPL-100  $1,13 \pm 0,1$  %. Výsledky ukazují, že laktosa nemá tendenci pohlcovat vzdušnou vlhkost (není hygroskopická), což koresponduje s literárními údaji<sup>43</sup>.

Hodnocení distribuce velikosti částic u všech studovaných druhů laktosy jsem uskutečnila pomocí síťové analýzy. Výsledky jsou uvedeny na Obr. 8-15. Z histogramů je patrné, že zastoupení početně největší velikostní frakce 125-200  $\mu\text{m}$  bylo podobné pro LP-G a LP-A (35,56 a 36,80 %), zatímco pro SPL-100 tato frakce

tvořila 47,12 %. U TB-80 tvořila početně největší velikostní frakce 200-300  $\mu\text{m}$  podíl 28,62 %. U SPL-100 bylo 99,46 % částic pod 300  $\mu\text{m}$ .

Z linearizované závislosti mezi kumulativní četností částic (%) na velikosti síta ( $\mu\text{m}$ ) vynesené v logaritmicke-normální pravděpodobnostní síti jsem určila střední rozměr částic  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ) pro 50 % kumulativní četnost (medián), který byl u LP-G 125  $\mu\text{m}$ , u LP-A 115  $\mu\text{m}$ , u TB-80 145  $\mu\text{m}$  a u SPL-100 80  $\mu\text{m}$ . Dále jsem analogicky určila  $x_{10}$  a  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ) a tyto hodnoty jsem využila k vyjádření šíře distribuce částic, jak bude diskutováno později.

Největší rozdíl v očekávané střední velikosti částic oproti údajům výrobce byl zjištěn pro LP-A. Obvykle se síťová analýza doporučuje pro částice, které mají většinu částic s rozměrem nad 75  $\mu\text{m}$ .<sup>42</sup> Přestože při pozorování průběhu síťování nebyly zaznamenány výraznější problémy (ucpávání sít), mohly se tvořit shluky, které průchod síty omezovaly.

## 9.1 Úhel sypání

Úhel (na)sypání (*sypný úhel*, *angle of repose*, *AOR*) je přirozený prostorový úhel mezi základnou a pláštěm kužele, který vzniká nasypáním látky. Sypný úhel není danou vlastností materiálu, ale může se měnit v závislosti na použité metodě.<sup>44</sup> Vrstvení částic do kužele je závislé na podložce (materiál), vzdálenosti konce násypky od podložky (vrcholu kužele) a na režimu vrstvení.<sup>39</sup> Materiál by se měl sypat pozvolna při pomalém pohybu násypkou vzhůru (příp. podložkou dolů), tak, aby vznikl přirozený úhel sklonu.

K určení sypného úhlu (AOR) použitých typů laktos jsem použila flowmetr Erweka a prototyp zařízení navržený pro měření AOR. Pro určení AOR byla standardně použita kónická nerezová násypka 200 ml. Velikost otvoru násypky je nutné volit podle sypnosti látky; materiál by se měl na podložku vršit pomalu, aby nedocházelo k jeho aeraci nebo naopak k jeho konsolidaci.<sup>44</sup> Při měření vzorku LP-G a TB-80 jsem použila otvor 6 mm, pro SPL-100 byl k měření použit otvor 8 mm. Pokud došlo k blokadě toku, mírným poklepem na násypku jsem prášek uvolnila. Problematickým

se ukázal vzorek LP-A, pro který nebylo možné použít žádný z uvedených otvorů. Tato látka je komentována dále podrobněji.

Flowmetr Erweka umožňuje automatické měření AOR laserovým paprskem. Má pevně danou vzdálenost násypky (již zmíněná kónická nerezová násypka) od základny tvořené teflonovou deskou. Vytvoření kužele je ovlivněno nárazy prášku na materiál základny. Protože částice nedopadají na vrstvu prášku, neuplatňuje se zde v počátku vrstvení tření mezi částicemi, ale tření mezi materiálem podložky a částicemi (tzv. vnější tření). Navíc prášek dopadající na vršek kužele má negativní vliv na vnitřní strukturu kužele, dochází ke stlačování materiálu a změnám hustoty (vliv konsolidace), příp. k jeho deformaci.<sup>39</sup> Sypný úhel konsolidovaného materiálu je vyšší.

Nově vyvinutý prototyp zařízení pro měření AOR (Obr. 7) umožňuje regulovat výšku násypky a kužel prášku se postupně vrství na lože prášku předem vytvořené v misce s okrajem. Při pomalém pohybu násypkou směrem vzhůru se na základně rovnoměrně vytváří kužel. Mezi částicemi sypké hmoty se uplatňuje tzv. vnitřní tření a vytváří se kužel s přirozeným sklonem. Tento postup je oproti předchozímu doporučen.<sup>39</sup> Po navrstvení kužele jsem pomocí měřítka zaznamenala výšku a následně určila AOR výpočtem podle rovnice (1). Výsledky měření AOR oběma metodami jsou uvedeny v Tab. 5.

Během vrstvení kužele jsem pozorovala průtok studovaných látek násypkou. Při subjektivním hodnocení lze konstatovat, že LP-G se sype velmi dobře a je mírně adhezivní k povrchům. Podobně se sype také TB-80; pokud došlo k blokadě toku (*arching*), mírným poklepem na násypku jsem prášek snadno uvolnila. Při vrstvení kužele z SPL-100 docházelo u otvoru 6 mm k blokadám toku, proto byl k měření použit otvor 8 mm, kde bylo sypání rovnoměrné. Na začátku sypání se díky soudržnosti částic (koheze) občas vytváří sloupec materiálu, který blokuje otvor násypky. Po překonání přitažlivých sil se sloupec zborstí a látka vytéká otvorem bez dalších potíží. Pro vyvolání toku a zborcení sloupce materiálu bylo občas nutné uvést částice do pohybu pomocí mírného klepnutí na násypku. U SPL-100 byla rovněž pozorována tendence k tvorbě kráteru (*funnel* Obr. 18), prášek na stěnách nádoby

stagnoval. Díky dobré sypnosti se ale kráter tvořil pouze přechodně a samovolně se hroutil bez vlivu na plynulost toku (*steady state*), která je předpokladem dalšího hodnocení např. rychlosti sypání.



**Obr. 18** Vytvořený kráter – SpheroLac 100

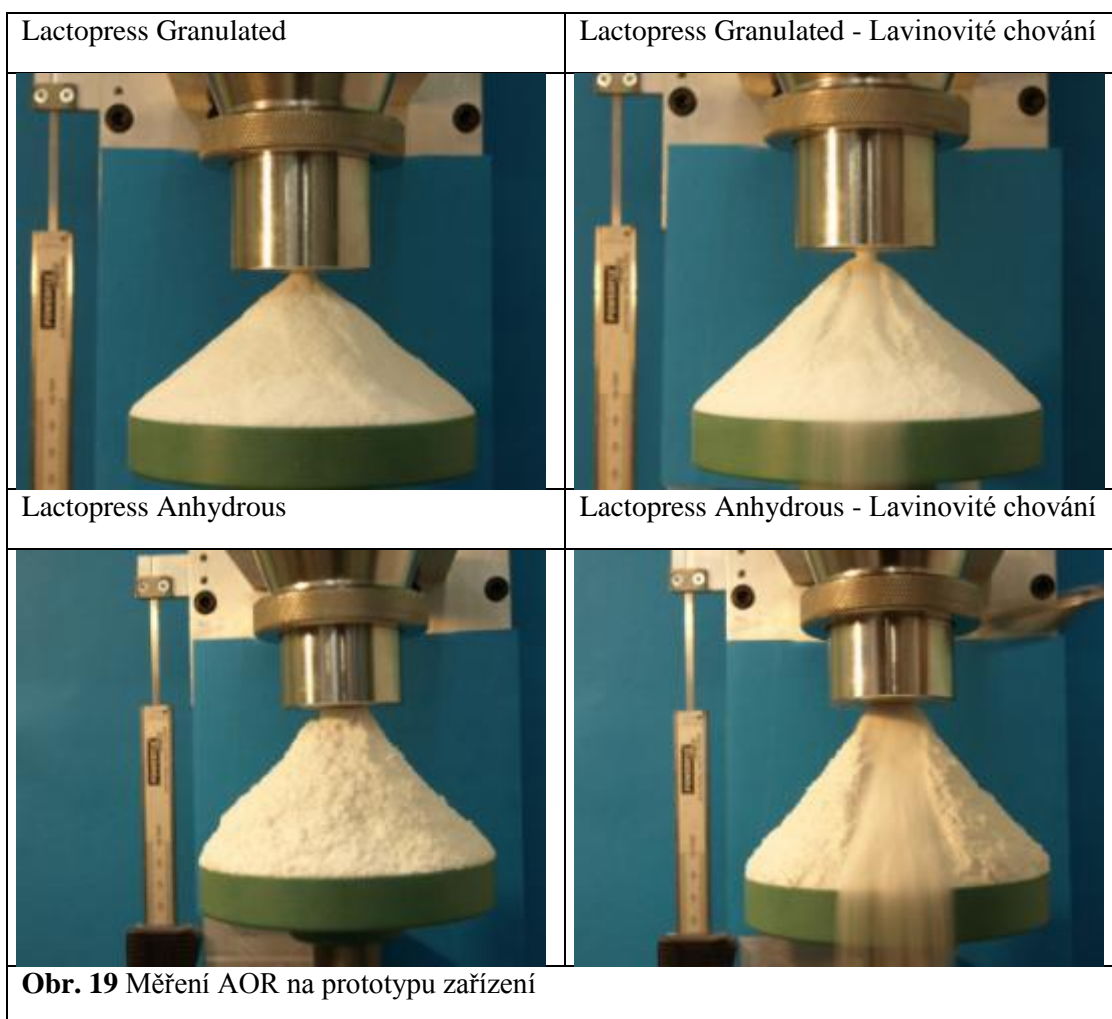
Největší problémy s tokem byly pozorovány pro bezvodou laktosu (LP-A), která se nesypla ani při velikosti otvoru 10 mm. Na prototypu zařízení bylo provedeno pouze jedno orientační stanovení AOR při použitím otvoru 15 mm. I v tomto případě však bylo nutné velmi často intenzivně pokleпávat na násypku. Stejné problémy byly zaznamenány i na flowmetru, stanovení bylo provedeno pouze třikrát. V Tab. 5 je pro LP-A orientační význam hodnoty AOR označen \*.

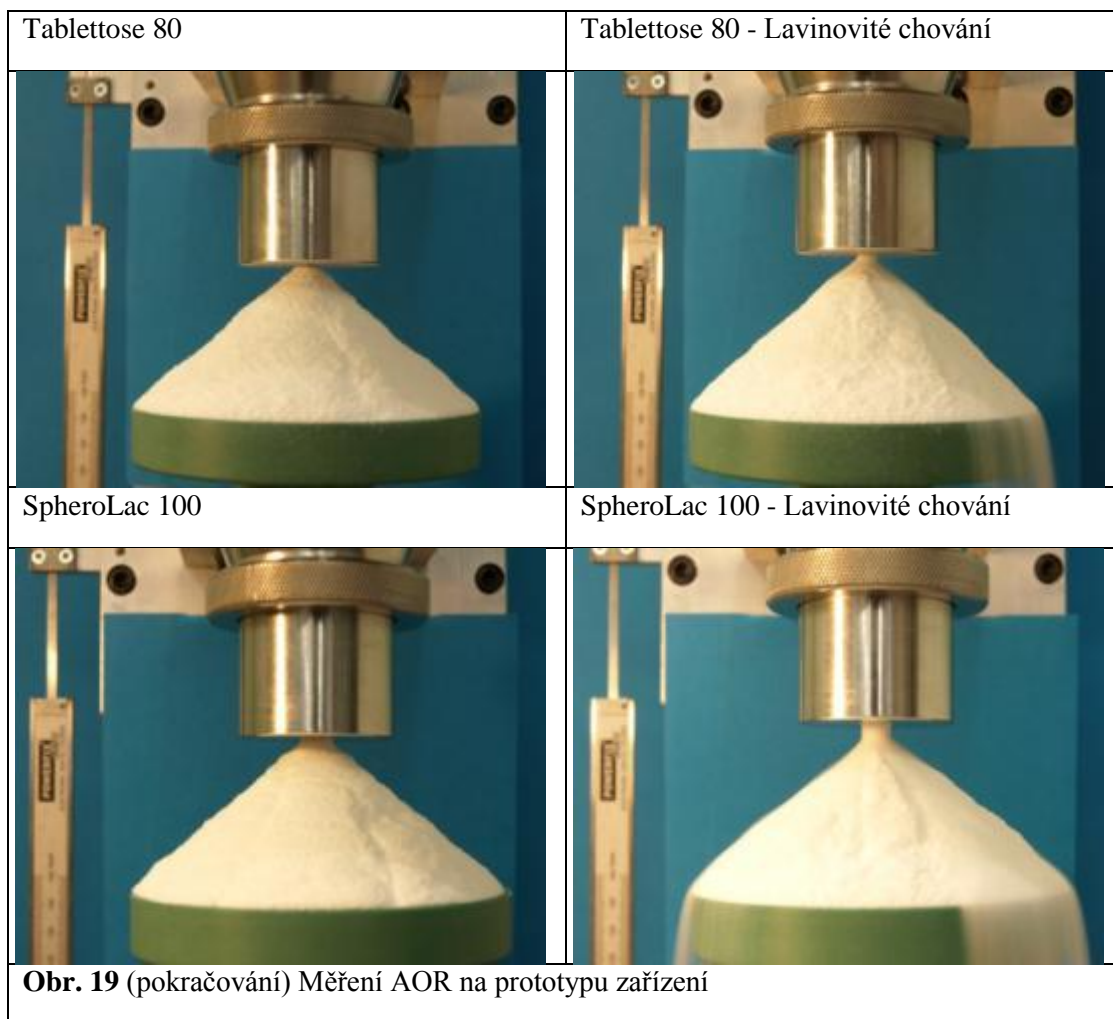
Porovnání průměrných AOR studovaných látek pro obě zařízení dokumentuje Obr. 16. Ve všech případech byl analýzou rozptylu (ANOVA,  $p \geq 0,01$ ) zjištěn významně vyšší AOR při použití flowmetru Erweka. To je v souladu s již zmíněným rozdílem mezi strukturou kužele. V závislosti na použitém zařízení vede hodnota sypného úhlu k různým závěrům o tokových vlastnostech. Pro LP-G, TB-80 a SPL-100 byly na prototypu zařízení zjištěny velmi podobné hodnoty AOR, po zaokrouhlení shodně 38°, což odpovídá přiměřenému charakteru toku (není nutná pomoc).<sup>40</sup> Orientačním stanovením u LP-A zjištěná hodnota AOR odpovídala u prototypu průměrnému



charakteru toku (může se zdržovat). Vyšší úhly zjištěné na flowmetru ovšem obvykle posouvají charakter toku pro studované látky do horších kategorií.

Pokud v násypce po navrstvení kužele zbývá materiál, je možné pozorovat také **lavinovité chování** prášku a změny AOR. Situaci dokumentují ilustrativní obrázky. V souladu s výše uvedenými pozorováními tokového chování se pro LP-G, TB-80 a SPL-100 tvořily laviny převážně rovnoměrně do všech stran kužele a vrstvy materiálu klouzaly po nasypaném kuželu. Naopak u LP-A vedla kohezivita vždy k blokádě toku a následným stržením velkého množství částic. Lavinovité chování materiálů je důležité především při mísení s ohledem na dosažení homogenity a je obvykle zkoumáno pomocí dynamického sypného úhlu.<sup>45</sup>





## 9.2 Sypná hustota

Sypná hustota je poměr mezi hmotností a objemem volně nasypaného prášku. Řadí se mezi tzv. zdánlivou hustotu prášku, která zahrnuje i volný objem mezi částicemi.<sup>46</sup> Záleží tedy, jak se jednotlivé částice vzájemně uspořádají. Proto je důležité, jakou metodou byla sypná hustota zjištěna a standardizovat postupy.

K určení sypné hustoty studovaných druhů laktosy jsem použila tři různé metody. Ve Scottově volumetru se prášek odrazí o sklíčka uvnitř skleněného hranolu provzdušní a poté se volně navrství do nádoby definovaného objemu. Zjištěnou sypnou hustotu jsem označila  $d_b$  (g/ml). Ve volumetru jsem pozorovala adhezivní vlastnosti a tvorbu nánosů na sklíčkách, především v případě TB-80, a tvorbu elektrostatického náboje mezi částicemi u SPL-100. Všechny tři laktosy (LP-G, TB-80 a SPL-100) se však

volumetrem sypaly bez větších obtíží. Naproti tomu LP-A na sklíčkách ulpívá a má velkou tendenci tvořit aglomeráty, které neochotně prostupují sítkem. To koreluje s velmi špatným tokem otvorem násypky, jak již bylo zmíněno výše.

Hustotu lze určit také z objemu kužele vytvořeného při měření AOR u prototypu zařízení. Po ukončení vrstvení a změření výšky jsem kužel vždy opatrně seškrábala do vytárované misky a zjistila hmotnost prášku. Tuto hustotu jsem označila jako  $d_p$  (g/ml).

Poslední metoda využívá sypnou hustotu určenou z objemu a hmotnosti prášku nasypného do válce na počátku měření sestřesné hustoty,  $d_c$  (g/ml). Ve válci hraje roli technika jeho plnění; zda je prášek do válce sypán srovnatelně s plněním nádoby volumetru, či z výšky po větších dávkách. Pak může docházet k většímu „udusání“ prášku, kompaktaci a snížení jeho objemu a následně zvýšení sypné hustoty. Navíc odečet hodnoty objemu není ve válci příliš přesný.<sup>47</sup>

Výsledky měření hustoty pro jednotlivé laktosy jsou porovnány na Obr. 17. Hodnoty hustot získané u LP-G, TB-80 a SPL-100 se vzájemně výrazně neliší. U LP-A je hvězdičkou (\*) naznačeno, že hodnota  $d_p$  (g/ml) byla získána pouze z jednoho stanovení při měření sypného úhlu. Nejnížší sypnou hustotu měl LP-G, nejvyšší SPL-100.

Sypná hustota je jednou ze základních charakteristik partikulárního materiálu. Výsledná hodnota sypné hustoty ovlivňuje další odvozené charakteristiky, např. níže diskutovaný index stlačitelnosti CI a Hausnerův poměr HR, ale také je důležitou proměnnou v rovnicích sypání, které matematicky popisují závislost rychlosti sypání na průměru otvoru násypky.

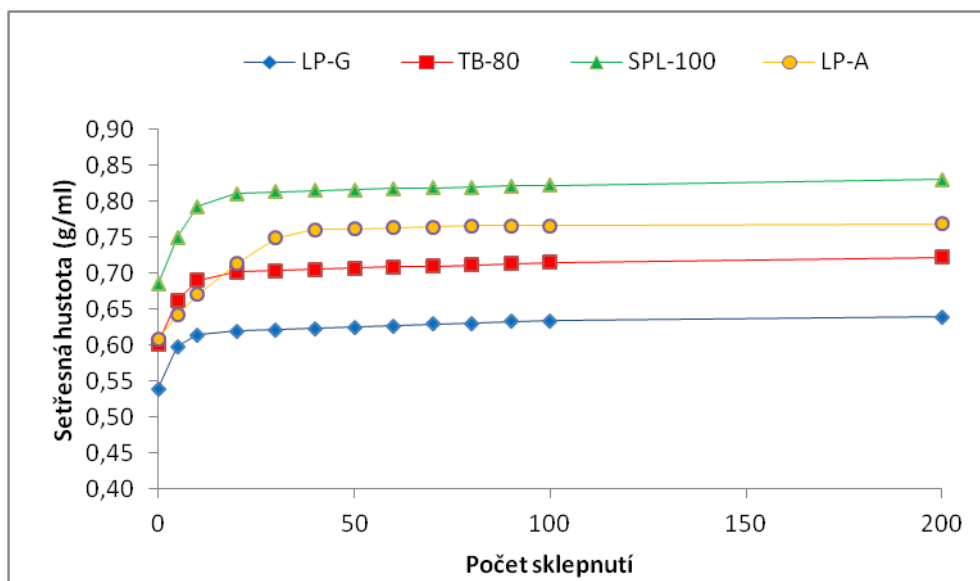
Pro výpočet Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti jsem použila jednak sypnou hustotu získanou z volumetru  $d_b$  (g/ml), jednak hustotu  $d_c$  (g/ml) zjištěnou ve válci. Výsledky jsou porovnány v Tab. 6. Podle očekávání se jednotlivé hodnoty HR a CI u LP-G, TB-80 a SPL-100 výrazně nelišily. Je to způsobeno srovnatelnými hodnotami hustot z volumetru i válce. Podle HR i CI lze charakterizovat sypnost těchto materiálů dle lékopisu jako přiměřenou.

Významnost rozdílu mezi sypnou hustotou  $d_b$  0,54 g/ml a  $d_c$  0,61 g/ml pro LP-A byla testována a prokázána analýzou rozptylu (ANOVA,  $p \geq 0,01$ ). Bezvodá laktosa měla také největší rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou  $d_t$  (0,78 g/ml). Příčinou jsou nepravidelné částice, s velkým podílem velmi malých částic (Obr. 23). Velký rozdíl mezi sypnými hustotami  $d_b$  a  $d_c$ , se proto projevil i v hodnotách určených HR a CI. Zatímco pro hodnoty HR a CI určených z  $d_c$  (g/ml) je sypnost materiálu hodnocena podle lékopisu jako průměrná, u hodnot HR a CI získaných z  $d_b$  (g/ml) jako špatná. Obecně se látky, u kterých se vyskytují velké rozdíly mezi sypnou a setřesnou hustotou, hodnotí jako obtížně lisovatelné.<sup>48</sup>

### **9.3 Studium konsolidace**

Uspořádání částic v práškovém loži je ovlivněno jejich tvarem, velikostí a tím, jak se částice navrství. V sypném a kompaktačním chování prášků hrají tedy významnou roli geometrické charakteristiky materiálu.

Při sledování průběhu konsolidace pro studované druhy laktosy jsem vždy vycházela z počátečního sypného objemu 25,0 ml (válec). Válec jsem poté umístila do zařízení pro měření setřesné hustoty a sledovala změny setřesného objemu po zvolených počtech setřesení (sklepnutí), jak je uvedeno v metodikách. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 7-10. Z objemů a hmotnosti prášku jsem určila setřesné hustoty, které jsem vynesla do grafu v závislosti na počtu sklepnutí (Obr. 20).



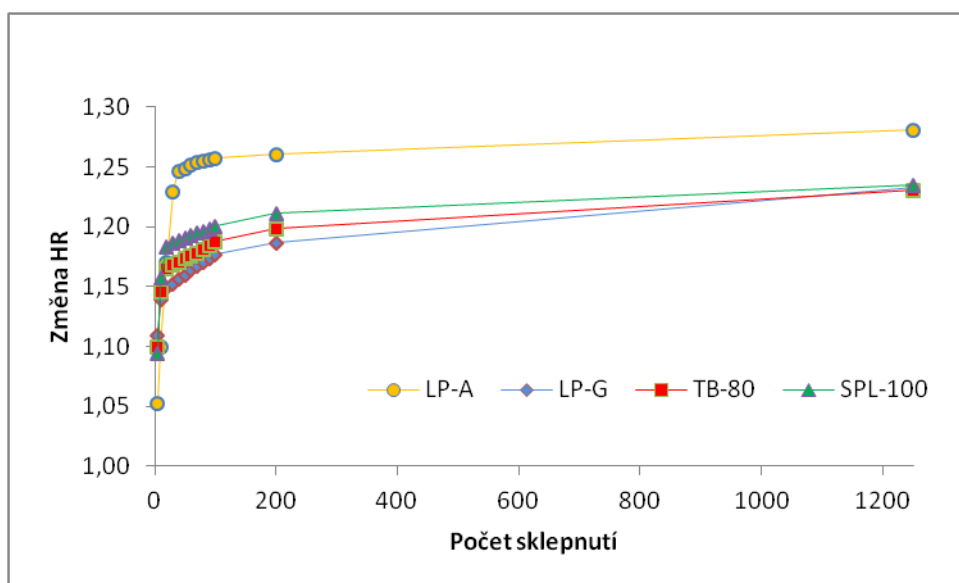
**Obr. 20** Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu testovaných druhů laktosy

Průběh konsolidace je ilustrován jako závislost změny hustoty na počtu sklepnutí (Obr. 20) I když konsolidace pokračovala až do 1250 sklepnutí, je znázorněna pouze oblast do 200 sklepnutí, kde jsou změny největší. Z grafu je patrné, že k největší redukci objemu dochází na počátku konsolidace, kdy se prášek vlivem gravitace přeskupuje a zhušťuje (vytěsňuje se vzduch). To je velmi podobné počáteční fázi v procesu lisování tablet.<sup>48</sup> Při porovnání laktos je zřejmé, že pro LP-G, TB-80 a SPL-100 se hustota výrazně mění do 20 sklepnutí, a poté přechází do lineární závislosti. Naproti tomu konsolidace u LP-A probíhá až do 30 sklepnutí. Nejvyšší setřesnou hustotu měl opět SPL-100 (0,8465 g/ml). Největší rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou vykazoval LP-A. To v podstatě koresponduje se subjektivním hodnocením jeho vzhledu, kdy bylo pozorováno, že má velmi malé částice, přestože síťovou analýzou byl zjištěn vyšší  $x_{50}$ , než udává výrobce, jak již bylo zmíněno.

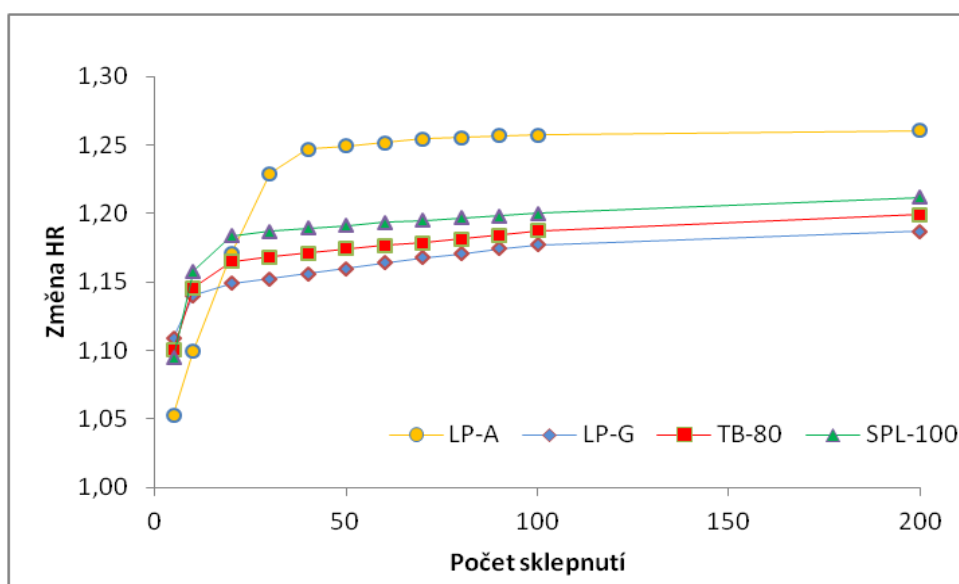
Jak ukazuje Obr. 21 a Obr. 22 (detail), mnohem více informací, než u závislosti hustoty na počtu sklepnutí, je možné pozorovat z analogické závislosti Hausnerova poměru na počtu sklepnutí (*taps*). Čím má materiál menší a méně sférické částice, tím je kohezivnější a tím větší je diference mezi sypnou a setřesnou hustotou, resp. sypným a setřesným objemem.<sup>18,49</sup> To je zřejmé především pro bezvodou laktosu. U

ostatních studovaných laktos se HR snižoval v pořadí SPL-100 > TB-80 > LP-G. Se zvyšováním velikosti částic se HR snižuje, neboť větší částice mají menší kohezivní síly (van der Waalsovy, elektrostatické či kapilární).

Na rozdíl od závislosti na Obr. 20, je zřejmé, že změny HR v průběhu konsolidace jsou ke kvalitativnímu porovnání chování prášků vhodnější. Odráží tření částic prášku během procesu konsolidace vlivem gravitace.<sup>50</sup>



**Obr. 21** Vyjádření změny HR na počtu sklepnutí



**Obr. 22** Vyjádření změny HR na počtu sklepnutí (detail-do 200 µm)

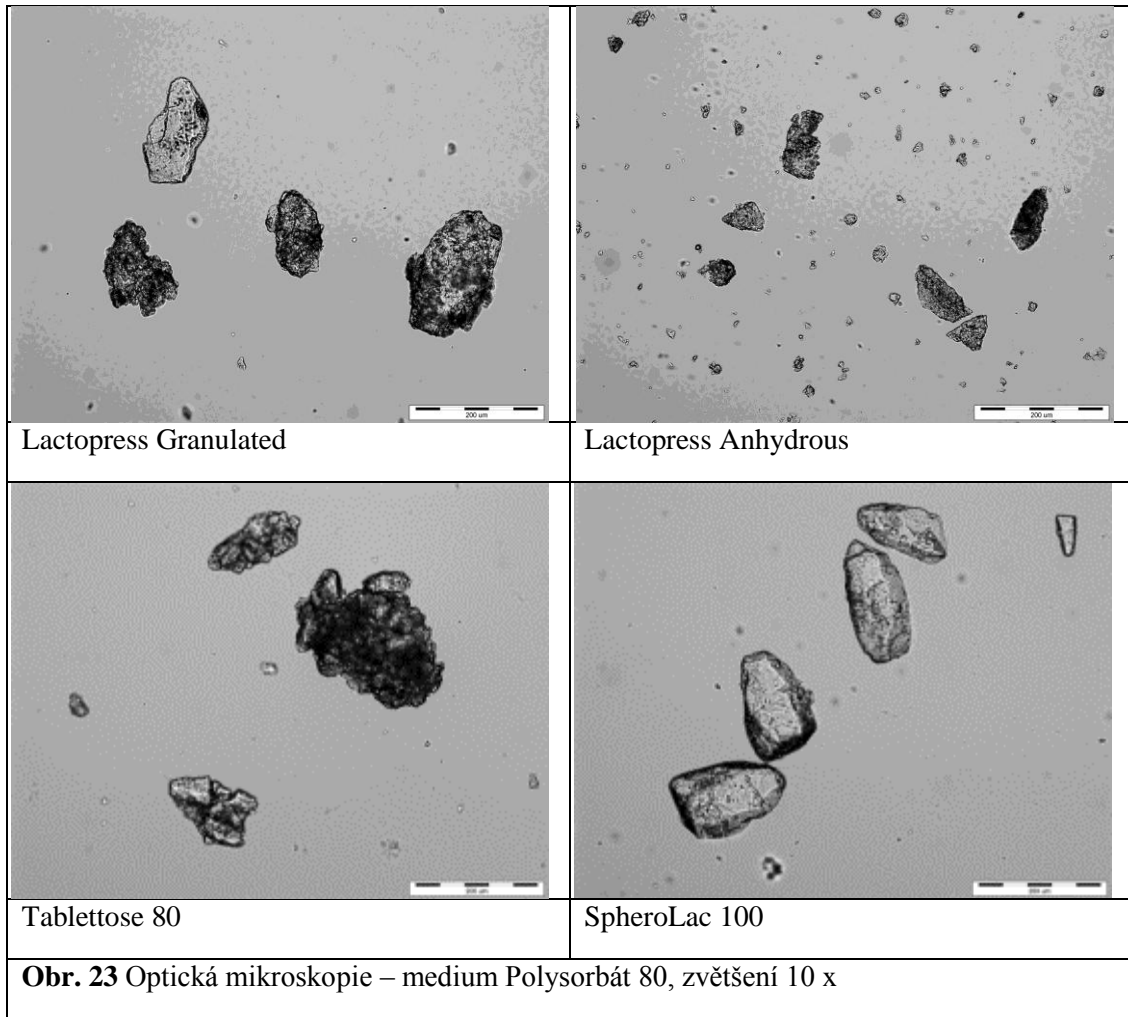
## 9.4 Granulometrické charakteristiky

Základní informace o distribuci velikosti částic byly pro studované laktosy získány analytickým síťováním, jak již bylo uvedeno výše. Pomocí granulometrické sítě (log-normální pravděpodobnostní síť) byly určeny základní rozměry  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ . Rozdíl  $x_{10}$  a  $x_{90}$  ilustruje šíři distribuce: TB-80 (230  $\mu\text{m}$ ) > LP-G (177  $\mu\text{m}$ ) > LP-A (175  $\mu\text{m}$ ) > SPL-100 (75  $\mu\text{m}$ ).

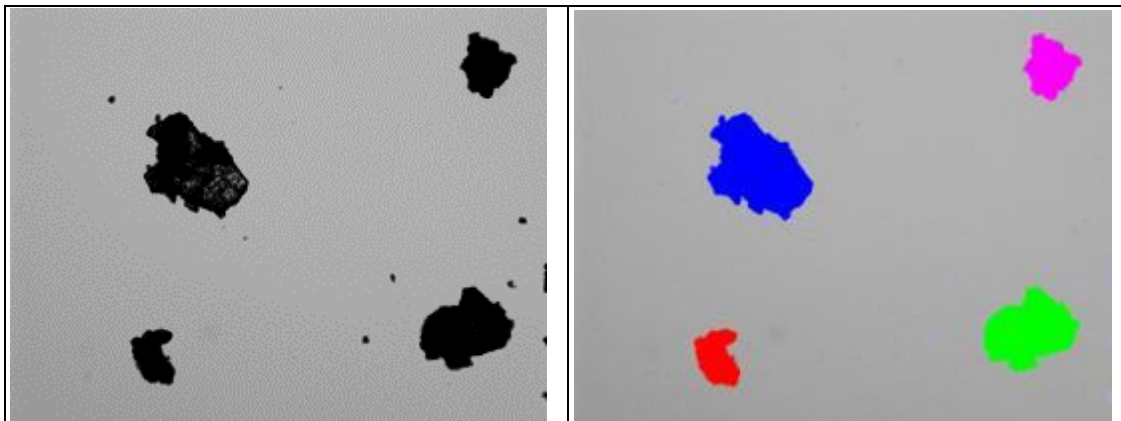
Jedním z cílů diplomové práce bylo vypracování metodiky hodnocení granulometrických charakteristik studovaných práškových látek. Přesto, že optická mikroskopie je jednou z hlavních metod charakterizace tvaru a velikosti částic, jejím známým problémem je hodnocení dvojrozměrné projekce trojrozměrných objektů. Primárním pro správné hodnocení je příprava kontrastního preparátu, k čemuž lze v případě potřeby využít vhodná kapalná media.<sup>51</sup> Jak ilustrují Obr. 23 a 25, v tomto případě využití Polysorbátu 80 umožnilo zvýšit kontrast částic a získat kvalitní fotodokumentaci.

Na Obr. 23 jsou patrné rozdíly ve tvaru a struktuře částic. LP-G je mletá laktosa monohydrát, která je ve fluidním loži zpracována tak, aby vznikly aglomeráty.<sup>23</sup> LP-A se skládá ze shluků mikrokystalů převážně bezvodé  $\beta$ -laktosy (cca 78 %) společně s bezvodou  $\alpha$ -laktosou, získanými sušením vodného roztoku laktosy ve válcové sušárně. TB-80 je aglomerovaná  $\alpha$ -laktosa monohydrát s typicky hrubým, strukturovaným povrchem. Aglomeráty TB-80 mají širokou distribuci částic. SPL-100 je krystalický monohydrát  $\alpha$ -laktosy získaný síťováním.

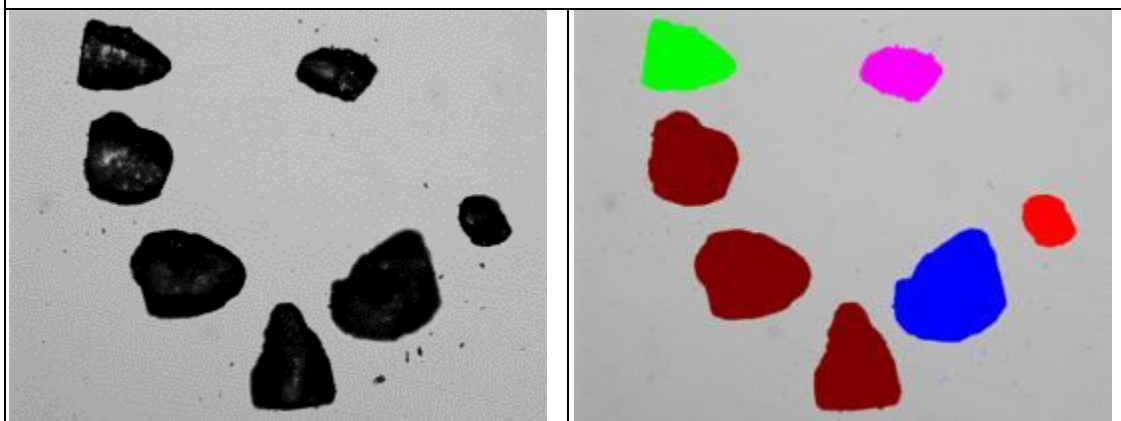
Pro vlastní hodnocení s využitím SW přístroje však využití dispergačního media nebylo možné, neboť částice se v mediu pohybovaly a bylo obtížné je převést na statický snímek. Proto byly připraveny preparáty suchých prášků tak, aby byly co nejvíce eliminovány shluky, tj. přesítováním na podložní sklíčko. Takto připravený preparát umožnil sledování charakteristik pomocí SW. Pro hodnocení byly částice barevně označeny (Obr. 24). To v některých situacích způsobilo nesprávné vyhodnocení shluku jako jedné částice, jak ilustruje Obr. 25. Takové shluky bylo nutné z měření vyloučit.





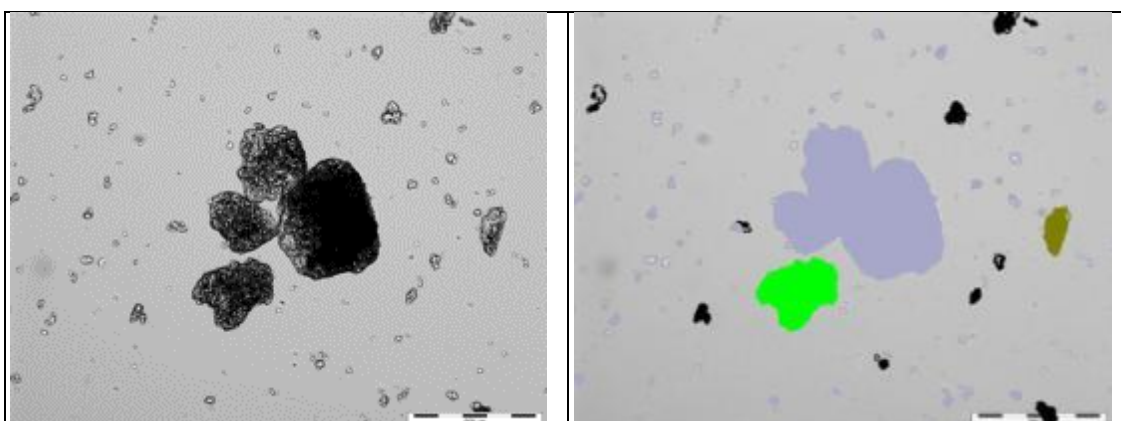


Lactopress Granulated



SpheroLac 100

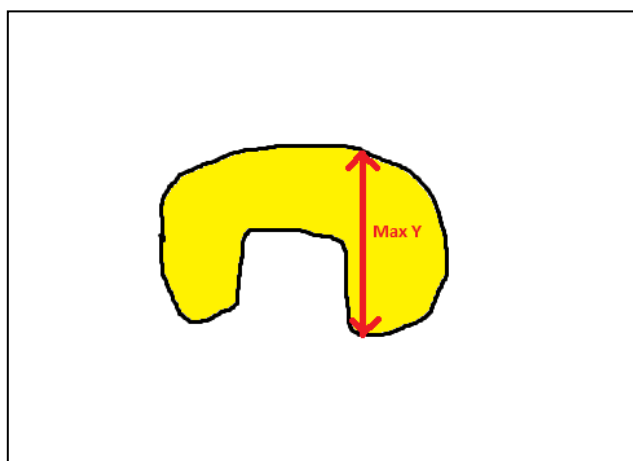
**Obr. 24** Optická mikroskopie: Identifikace jednotlivých částic podle velikosti - Bez média, zvětšení 10 x



**Obr. 25** Optická mikroskopie – Překrývání částic (Lactopress Anhydrous v Polysorbátu 80 – zvětšení 10 x)

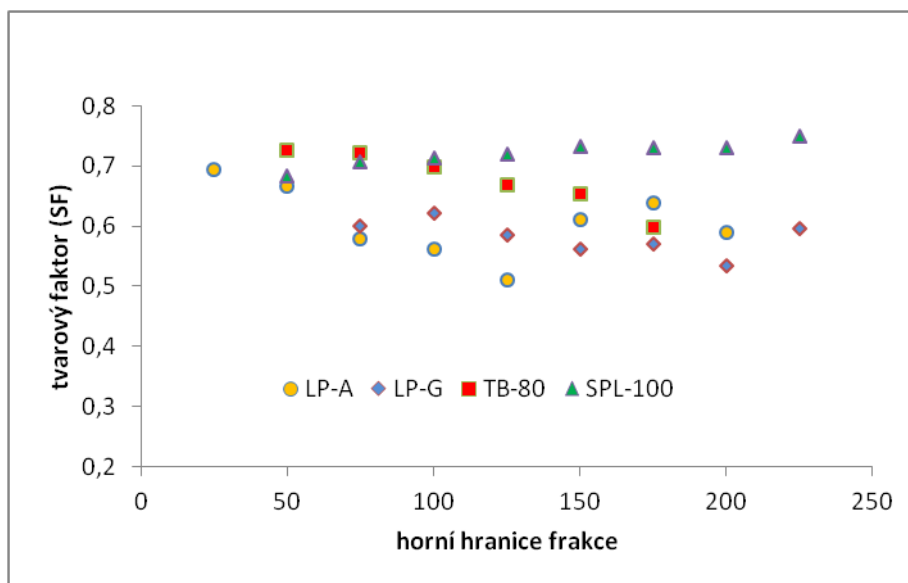
Pro metodickou část diplomové práce a mikroskopování jsem použila vzorky laktosy obsahující částice v oblasti očekávaného středního rozměru (podle informací výrobce cca 200  $\mu\text{m}$  pro LP-G, TB-80 a SPL-100 a cca 80  $\mu\text{m}$  pro LP-A), které jsem získala odsítováním vyšší frakce. Mikroskopické hodnocení probíhalo při zvětšení 10 x bez dispergačního media.

Protože průchod částic sítí je často ovlivněn jejich tvarem a tím, jak se momentálně částice nasměrují při průchodu otvory sít, byly částice seřazeny do granulometrických tříd podle Max Y, tj. maximální délky ze všech vertikálních vzdáleností uvnitř částice (Obr. 26). Takto softwarově uspořádané částice jsem rozdělila do velikostních tříd (<80  $\mu\text{m}$ , 80-125  $\mu\text{m}$ , 125-200  $\mu\text{m}$  a >200  $\mu\text{m}$ ) a určila jsem geometrické charakteristiky pro každou individuální částici. Získané průměrné výsledky shrnují Tab. 11-14.

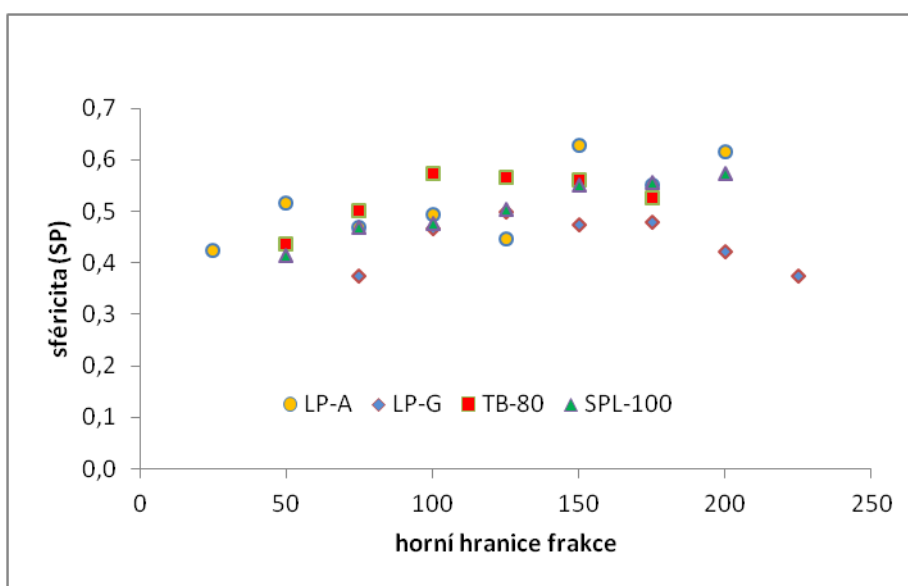


**Obr. 26** Optická mikroskopie – ilustrace určení Max Y

Jako kritérium pro hodnocení částic a jejich tokového chování jsem zvolila tvarový faktor SF (shape factor), sféricitu SP (sphericity) a Broukerův střední rozměr  $D[4,3]$ .<sup>48,52</sup> Tvarový faktor numericky popisuje tvar částice, nezávisle na její velikosti. Hodnoty tvarového faktoru se pohybují od 0-1, více pravidelné tvary se blíží 1. Sféricita vyjadřuje kulatost částic; je to poměr plochy koule se stejným objemem jako částice k ploše částice. Dá se určit z geometrie tělesa.<sup>53</sup>



**Obr. 27** Závislost tvarového faktoru (SF) na velikosti frakce



**Obr. 28** Závislost sféricity (SP) na velikosti frakce

Vliv velikosti částic na tvarový faktor a sféricitu ilustrují Obr. 27 a 28. Přes určitou variabilitu hodnot nebyly zjištěny žádné trendy a byly vyjádřeny průměrné hodnoty tvarového faktoru a sféricity: LP-G 0,58, LP-A 0,61, TB-80 0,68, SPL-100 0,72 resp. LP-G 0,44, LP-A 0,52, TB-80 0,53, SPL-100 0,51. Nejvyšší tvarový faktor byl zjištěn pro SPL-100, což dokumentuje jeho pravidelný tvar.

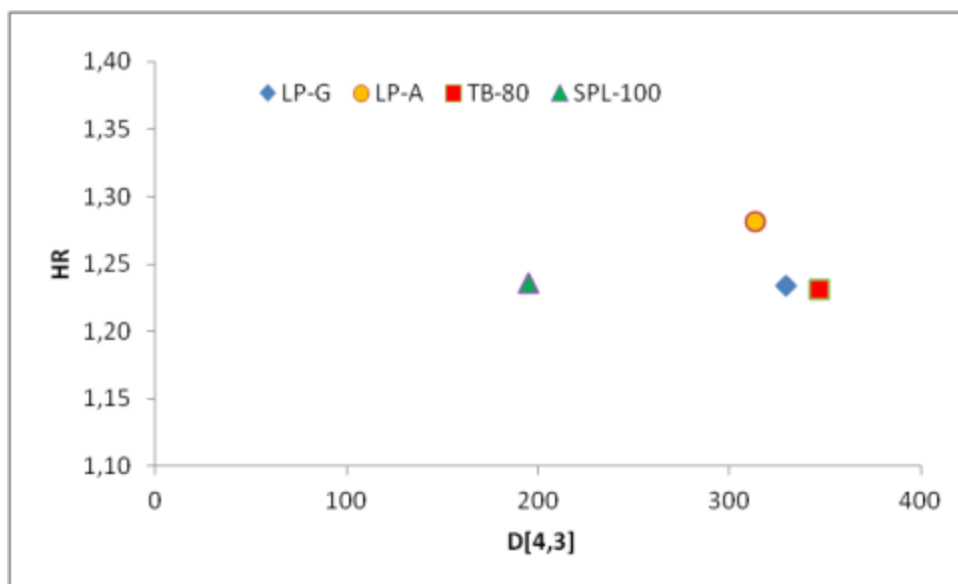
K charakterizaci velikosti a tvaru zrn byl vybrán také objemově střední průměr  $D[4,3]$ , tzv. Broukerův střední rozměr (*Brouckere mean diameter*).  $D[4,3]$  se vypočítá podle rovnice (6).

$$D[4,3] = \frac{\sum_{i=1}^n D_i^4 \cdot v_i}{\sum_{i=1}^n D_i^3 \cdot v_i} \quad (6)$$

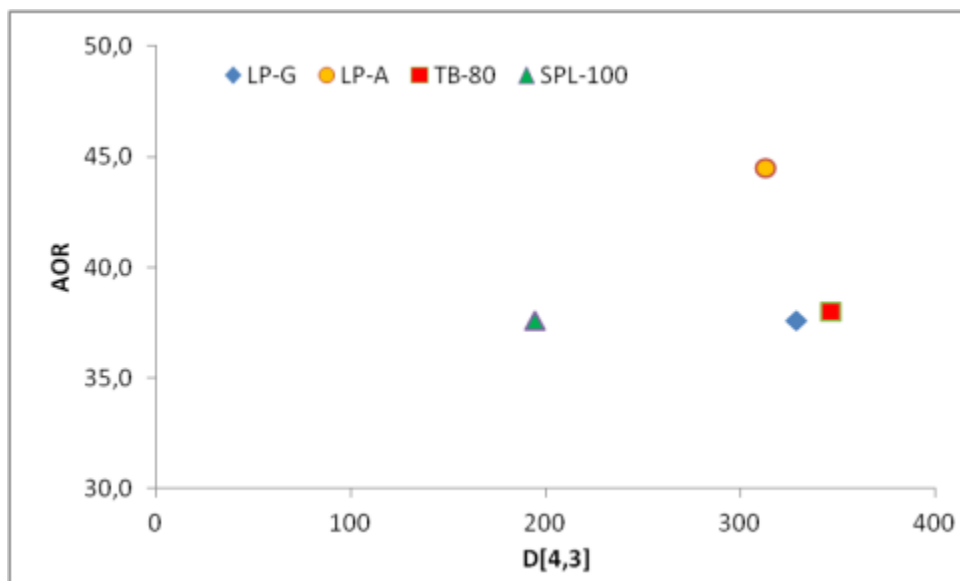
$D_i$ ...geometrický průměr velikosti frakce

$v_i$ ...frekvenční četnost částic (%) v každé frakci

Geometrické průměry, tj. střední velikosti částic, byly určeny z každého rozmezí sít použitých při sítové analýze. Zjištěné hodnoty  $D[4,3]$  TB-80 347  $\mu\text{m}$  > LP-G 329  $\mu\text{m}$  > LP-A 313  $\mu\text{m}$  > SPL-100 195  $\mu\text{m}$  byly vyšší, než hodnoty uváděné pro jiné druhy laktosy<sup>18</sup>, což může být způsobeno rozdílnou metodou hodnocení velikostní distribuce (laserová difrakce vs. mikroskopie).



**Obr. 29** Závislost HR na  $D[4,3]$



**Obr. 30** Závislost AOR na D[4,3]

Vliv Broukerova rozměru na Hausnerův poměr a na úhel sypání jako ukazatele toku ilustrují Obr. 29 a 30, které umožňují komentovat vztah mezi geometrickými charakteristikami a tokovým chováním laktosy. Obecně jsou sférickější částice lokalizovány v dolní části grafu, zatímco hranaté, nepravidelné částice (LP-A) v horní části.<sup>18</sup> To koresponduje s tvarovými charakteristikami studovaných laktos. Při posouzení rychlosti sypání studovaných laktos otvorem modelové kónické násypky 10 mm (výsledky nejsou v této práci prezentovány) bylo pořadí SPL-100 > LP-G > TB-80 > LP-A (žádný tok).

Broukerův střední rozměr D[4,3] je vhodným kritériem pro studium korelací mezi tvarem částic a jejich sypným chováním. Jeho využití je však nutné podpořit studiem dalších práškových látek.

## 10 Závěry

Výsledky této experimentální diplomové práce umožnily formulovat následující závěry:

- 1) S využitím síťové analýzy byly zjištěny střední rozměry částic  $x_{50}$ : Lactopress Granulated 125  $\mu\text{m}$ , Lactopress Anhydrous 115  $\mu\text{m}$ , Tablettose 80 145  $\mu\text{m}$  a SpheroLac 100 80  $\mu\text{m}$ . Podle šíře distribuce částic lze laktosu seřadit: Tablettose 80 > Lactopress Granulated > Lactopress Anhydrous > SpheroLac 100.
- 2) Pro kužel formovaný na vrstvě prášku byl sypný úhel u Lactopress Granulated, Tablettose 80 a SpheroLac 100 srovnatelný cca 38°, což odpovídá přiměřeným (není nutná pomoc) tokovým vlastnostem. Orientační hodnota 44,51° pro Lactopress Anhydrous odpovídá průměrné sypnosti (může se zadržovat).
- 3) Analýzou rozptylu (ANOVA,  $p \geq 0,01$ ) byla prokázána významnost rozdílu v hodnotách sypného úhlu stanoveného na prototypu zařízení a/nebo pomocí flowmetru Erweka. Ve všech případech byl úhel sypání vyšší pro flowmetr. Hodnoty získané na automatickém flowmetru posouvají sypnost do horších kategorií.
- 4) Pro Lactopress Granulated, Tablettose 80 a SpheroLac 100 byly průměrné sypné hustoty (g/ml) získané měřením na volumetru, z kužele a ve válci srovnatelné; nejnižší sypnou hustotu měl Lactopress Granulated (0,5348 g/ml), nejvyšší SpheroLac 100 (0,6948 g/ml). Největší rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou vykazoval Lactopress Anhydrous.
- 5) Pro Lactopress Granulated, Tablettose 80 a SpheroLac 100 byly Hausnerův poměr a index stlačitelnosti v rozmezí 1,22-1,24, resp. 17,7-19,6 %, což odpovídá přiměřenému charakteru toku. Lactopress Anhydrous s hodnotami 1,44 a 1,28, resp. 30,7 a 22,0 % odpovídá průměrnému nebo špatnému charakteru toku v závislosti na použité sypné hustotě; laktosa se sypala velmi problematicky.
- 6) Pro Lactopress Granulated, Tablettose 80 a SpheroLac 100 dochází k největší konsolidaci práškového lože během 20 sklepnutí, pro Lactopress Anhydrous je konsolidace pomalejší. Vyjádření závislosti Hausnerova poměru na počtu setřesení je vhodné k popisu konsolidačního chování materiálů.

- 7) Pro zvýšení kontrastu při přípravě mikroskopického preparátu částic laktosy je vhodné dispergovat částice v Polysorbátu 80.
- 8) Pro třídění částic při granulometrickém hodnocení pomocí image analýzy lze doporučit maximální vertikální rozměr Max Y.
- 9) Broukerův střední rozměr  $D[4,3]$  je vhodným kritériem pro studium korelací mezi tvarem částic a jejich sypným chováním. Jeho využití je nutné podpořit studiem dalších látek.

## 11 Použitá literatura

---

<sup>1</sup>PILCER, G., WAUTHOZ, N., AMIGHI, K.: Lactose characteristics and the generation of the aerosol. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64 (3), s. 233-256, ISSN: 0169-409X.

<sup>2</sup> Jian-Hwa Guo: Lactose in Pharmaceutical Applications, *Drug Development & Delivery*, 2004 (k 27. 3. 2008). <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/Lactose-in-Pharmaceutical-Applications-466.aspx>

<sup>3</sup> KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.: *Technologie léků*, 3. Vydání, 2006. Praha 5: Galén, 399, ISBN: 80 7262 423 7.

<sup>4</sup> [http://www.oskole.sk/?id\\_cat=53&clanok=4716](http://www.oskole.sk/?id_cat=53&clanok=4716) (k 3. 5. 2016)

<sup>5</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Lactosum Anhydricum, s. 3012-3014, Lactosum Monohydricum, s. 3014-3015.

<sup>6</sup> ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7<sup>th</sup> Ed., 2012. Londýn: Pharmaceutical Press, 1033 s., ISBN: 978 0 85711 027 5 (UK). Lactose, Monohydrate. s. 415-420.

<sup>7</sup> PITCHAYAJITTIPONG, Ch., PRICE, R., SHUR, J., KAERGER, J. S., EDGE, S.: Characterisation and functionality of inhalation anhydrous lactose. *Int. J. Pharm.*, 2010, 390 (2), s. 134-141, ISSN: 0378-5173.

<sup>8</sup> ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7<sup>th</sup> Ed., 2012. Londýn: Pharmaceutical Press, 1033 s., ISBN: 978 0 85711 027 5 (UK). Lactose, Anhydrous. s. 410-412.

<sup>9</sup> GOHEL, M. C., JOGANI, P. D.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2005, 8 (1), s. 76-93, ISSN: 1482-1826.

<sup>10</sup> DFE Pharma: Anhydrous Lactose, 10-2011.

<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/anhydrous-lactose.aspx>

<sup>11</sup> Meggle: Product information DuraLac<sup>®</sup>H, 02-2014. <http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/11-duralac.html>

<sup>12</sup> Sheffield Bio-Science: Lactose, (citováno dne 18. 4. 2016).

<http://www.sheffieldbioscience.com/Content.aspx?id=948>



- 
- <sup>13</sup> ASH, M., ASH, I.: Handbook of Fillers, Extenders, and Diluents. 2. Ed., 2007. USA: Synapse Information Resources, Inc., 503, ISBN: 1890595969.
- <sup>14</sup> DFE Pharma: Application notes Sieved Lactose, 10-2011.  
<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/sieved-lactose.aspx>
- <sup>15</sup> DFE Pharma: Application notes Milled Lactose, 10-2011.  
<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/milled-lactose.aspx>
- <sup>16</sup> DFE Pharma: Micronised lactose, (citováno dne 26. 4. 2016).  
<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/micronised-lactose.aspx>
- <sup>17</sup> Meggle: Technical brochure Milled and sieved lactose, 2-2014.  
<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/1-granulac70.html>
- <sup>18</sup> BOSCHINI, F., DELAVAL, V., TRAINA, K., VANDEWALLE, N., LUMAY, G.: Linking flowability and granulometry of lactose powders. *Int. J. Pharm.*, 2015, 494 (1), s. 312-320, ISSN: 0378-5173.
- <sup>19</sup> <http://cphi-online.com/granulac-70-milled-lactose-prod022565.html> (k 3. 5. 2016)
- <sup>20</sup> <http://cphi-online.com/sorbolac-400-milled-lactose-prod021402.html> (k 3. 5. 2016)
- <sup>21</sup> <http://cphi-online.com/capsulac-60-sieved-lactose-prod022561.html> (k 3. 5. 2016)
- <sup>22</sup> <http://cphi-online.com/spherolac-100-sieved-lactose-prod022890.html>  
(k 3. 5. 2016)
- <sup>23</sup> DFE Pharma: Application notes Granulated Lactose, 10-2011.  
<http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/granulated-lactose.aspx>
- <sup>24</sup> Meggle: Technical brochure Tablettose, 03-2014.  
<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/6-tablettose70.html>
- <sup>25</sup> <http://cphi-online.com/tablettose-80-agglomerated-lactose-prod022893.html>  
(k 3. 5. 2016)
- <sup>26</sup> <http://cphi-online.com/tablettose-70-agglomerated-lactose-prod022892.html>  
(k 3. 5. 2016)
- <sup>27</sup> BOLHUIS, G., KUSSENDRAGER, K., LANGRIDGE, J.: New Developments in Spray-Dried Lactose. *Pharmaceutical Technology*, 2004, Excipients & Solid Dosage Forms, s. 26-31, ISSN: 1543-2521.
- <sup>28</sup> ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7<sup>th</sup> Ed., 2012. Londýn: Pharmaceutical Press, 1033 s.,

---

ISBN: 978 0 85711 027 5 (UK). Lactose, Sprey-Dried. s. 427-429.

<sup>29</sup> <http://cphi-online.com/flowlac-100-spraydried-lactose-prod022564.html>

(k 3. 5. 2016)

<sup>30</sup> <http://cphi-online.com/flowlac-90-spraydried-lactose-prod022563.html>

(k 3. 5. 2016)

<sup>31</sup> DFE Pharma: Directly compressible lactose. (citováno dne 26. 4. 2016)

<http://www.dfepharma.com/en/searchresults.aspx?search=directly+compressible+lactose>

<sup>32</sup> Meggle: Technical brochure FlowLac, 3-2014.

<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/9-flowlac90.html>

<sup>33</sup> WIERIK, H. te, DAMHUIS, R., DIEPENMAAT, P.: Formulation of Lactose for Inhaled Delivery Systems, *Pharmaceutical Technology Europe*, 2002, 14 (11), s. 47, ISSN: 01646826.

<sup>34</sup> ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7<sup>th</sup> Ed., 2012. Londýn: Pharmaceutical Press, 1033 s., ISBN: 978 0 85711 027 5 (UK). Lactose, Inhalation. s. 413-415.

<sup>35</sup> ZHOU, Q. T., MORTON, D. A. V.: Drug-lactose binding aspects in adhesive mixtures: Controlling performance in dry powder inhaler formulations by altering lactose carrier surfaces. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64 (3), s. 275-284, ISSN: 0169-409X.

<sup>36</sup> DFE Pharma: DFE Pharma Inhalation, 2-2016. (citováno dne 26. 4. 2016)

<http://www.dfepharma.com/en/excipients/inhalation-lactose.aspx>

<sup>37</sup> Meggle: Technical brochure InhaLac, 11-2015.

<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/20-inhalac70.html>

<sup>38</sup> PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 10, s. 60-82, ISSN: 0147-8087.

<sup>39</sup> UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia 36- National formulary 31*, 36<sup>th</sup> Ed. 2013. on-line přístup, <1174 Powder Flow>, s. 891-894.

<sup>40</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Kapitola 2. 9. 36 Tok prášku, s. 417-420.

- 
- <sup>41</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Kapitola 2. 2. 32 Ztráta sušením, s. 101.
- <sup>42</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Kapitola 2. 9. 38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, s. 422-425.
- <sup>43</sup> LISTIOHADI, Y., HOURIGAN, J. A., SLEIGH, R. W., STEELE, R. J.: Moisture sorption, compressibility and caking of lactose polymorphs, *Int. J. Pharm.*, 2008, 359, s. 123-134, ISSN: 0378-5173.
- <sup>44</sup> GELDART, D., ABDULLAH, E. C., HASSANPOUR, A., NWOKE, L. C., WOUTERS, I.: Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose, *China Particuology*, 2006, 4 (3-4), s. 104-107, ISSN: 1672-2515.
- <sup>45</sup> 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*, 224, 2012, s. 19-27, ISSN: 0032-5910.
- <sup>46</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2015. 2015. Praha: Grada Publishing, a. s., CD-ROM, Kapitola 2. 9. 34 Sypná hustota a seřesná hustota prášků, s. 414-416.
- <sup>47</sup> SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M.: Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European Pharmacopeia. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14 (3), s. 1098-1100, ISSN: 1530-9932.
- <sup>48</sup> ABDULLAH, E. C., GELDARD, D.: The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technology*, 102 (2), 1999, s. 151-165, ISSN: 0032-5910.
- <sup>49</sup> MIHRANYAN, A., STROMME, M.: Fractal Aspects of Powder Flow and Densification. *Particle & particle systems characterization*, 2007, 24(3), s. 223-228, ISSN: 0934-0866.
- <sup>50</sup> TRAINA, K., CLOOTS, R., BONTEMPI, S., LUMAY, G., VANDEWALLE, N., BOSCHINI, F.: Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*, 2013, 235, s. 842-852, ISSN: 0032-5910.

---

<sup>51</sup> McCrone, W. C., Delly, J. G.: *The particle atlas*. Ed. 2., 1973, Michigan 48 106, USA: Ann Arbor Science Publishers, Inc., 296, ISBN: 0-250-40008-1.

<sup>52</sup> Robinson, D. A., Friedman, S. P.: Observation of the effects of particle shape and particle size distribution on avalanching of granular media. *Physica A*, 2002, 311 (1-2), s. 97-110, ISSN: 0378-4371.

<sup>53</sup> McGlinchey, D. (Ed): *Characterisation of Bulk Solids*. 2005. Carlton: CRD Press and Blackwell Publ., 264 s., ISBN: 13-978-14051-1624-4.