

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Studium sypných a konsolidačních vlastností

velikostních frakcí bezvodé laktosy

Study of bulk and consolidation properties

of size fractions of anhydrous lactose

Diplomová práce

Hradec Králové 2018

Eliška Dostálová

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

Datum:

Podpis:

Poděkování

Velice ráda bych na tomto místě poděkovala doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D., školitelce mé diplomové práce, za její ochotu, trpělivost, cenné rady a odborné vedení, kterých se mi dostávalo po celou dobu tvoření práce. Dále bych velmi ráda poděkovala Ing. Haně Hurychové, konzultantce mé diplomové práce, za přátelský přístup, odborné rady a nepolevující trpělivost. Rovněž bych chtěla poděkovat PharmDr. Janu Kostřibovi, Ph.D., za přátelskou pomoc při jazykové korektuře teoretické části práce. Poděkování patří také paní laborantce Janě Fendrichové za pomoc s přípravou vzorků. Všem jsem opravdu moc vděčná především za čas, který mi věnovali. Také bych chtěla poděkovat za finanční podporu grantu č. 322315/2015 Grantové agentury Univerzity Karlovy. V neposlední řadě bych chtěla moc poděkovat své rodině a přátelům za obrovskou podporu a energii, které mi dodávali.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Seznam zkratk a symbolů	10
6	Teoretická část	12
6.1	Velikost částic	12
6.2	Sypnost.....	13
6.2.1	Poruchy sypání.....	14
6.2.1.1	Klenba (arching).....	14
6.2.1.2	Kráter (rathole)	15
6.2.1.3	Nálevkovitý tok (funnel flow).....	15
6.2.2	Spékání (caking)	16
6.3	Hygroskopicitá	16
6.4	Bezvodá laktosa	17
6.5	Hustota	18
6.5.1	Sypná hustota.....	19
6.5.2	Setřesná hustota	20
6.6	Sypný úhel (AOR; Angle Of Repose).....	21
6.7	Stanovení hustoty pevných látek plynovou pyknometrií.....	23
6.7.1	Porozita	24
6.8	Rovnice sypání	24
6.8.1	Rovnice Beverloo	25
6.8.2	Rovnice Jones and Pilpel	26
7	Experimentální část.....	28
7.1	Použité suroviny.....	28
7.2	Použité přístroje	28
7.3	Použité metody.....	28
7.3.1	Ztráta sušením.....	28

7.3.2	Mikroskopie	29
7.3.3	Sítová analýza	29
7.3.4	Měření sypného úhlu	30
7.3.5	Měření sypné hustoty	31
7.3.6	Měření sypné a setřesné hustoty	31
7.3.7	Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem	32
7.3.8	Měření rychlosti sypání	33
7.3.9	Rovnice sypání	33
7.3.10	Hodnocení dynamiky konsolidace	35
7.3.11	Statistické zpracování	35
8	Výsledky	36
9	Diskuse	52
9.1	Charakterizace velikostních frakcí	52
9.2	Dynamické testování sypnosti	58
9.3	Dynamika konsolidace	60
10	Závěry	62
11	Použitá literatura	64

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie
Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultant: Ing. Hana Hurychová
Posluchač: Eliška Dostálová
Název diplomové práce: Studium sypných a konsolidačních vlastností velikostních frakcí bezvodé laktosy

Mezi důležité vlastnosti farmaceutických pomocných látek patří jejich sypné a konsolidační chování. V této diplomové práci byly studovány vlastnosti pěti velikostních frakcí bezvodé laktosy v rozmezí velikosti částic 1–400 μm . Měření bylo prováděno pomocí statických a dynamických lékopisných metod. Byly hodnoceny sypná a setřesná hustota, sypný úhel a pravá hustota částic pomocí plynové pyknometrie. Pro jednotlivé velikostní frakce byla stanovena rychlost gravitačního sypání otvorem modelové kónické násypky. V rozmezí průměru otvoru 0,6–1,5 cm byla rychlost sypání modelována rovnicí Beverloo et al a Jones & Pilpel s přesností zpětného odhadu cca 3 %. Nejlepší sypné vlastnosti byly detekovány pro velikostní frakci 246 μm . Výsledky hodnocení dynamiky konsolidace práškového lože skleпáváním umožnily odhad úhlu vnitřního tření z faktoru porozity s nejvyšší hodnotou 45,5° pro velikostní frakci 9 μm .

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Supervisor: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant: Ing. Hana Hurychová
Student: Eliška Dostálová
Title of Thesis: Study of bulk and consolidation properties
of size fractions of anhydrous lactose

The bulk and consolidation behaviour of pharmaceutical excipients belong to their important properties. Properties of five size fractions of anhydrous lactose having the particle size in the range of 1–400 μm were studied in this thesis. The measurement was carried out by using static and dynamic pharmacopoeial methods. The bulk density and the tapped density, the angle of repose were evaluated as well as the true density of particles by using the gas pycnometry. The mass flow rate through the orifice of a model conical hopper by the force of gravity was estimated for the individual size fractions. The discharge rate through the orifice having the diameter in a range of 0.6–1.5 cm was modelled with the Beverloo et al and Jones & Pilpel power regression equations; the precision of the flow rate prediction was about 3 %. The best bulk properties were detected for the particle size fraction 246 μm . The results of the evaluation of the consolidation dynamic during the tapping of powder bed permitted the prediction of the angle of internal friction from the porosity factor with the highest value of 45.5° for the particle size fraction 9 μm .

3 Zadání

Cílem práce je studium sypného a konsolidačního chování velikostních frakcí bezvodé laktosy.

Teoretická část bude zaměřena na hodnocení sypného chování partikulárních materiálů standardními metodami statického a dynamického testování. Detailnější pozornost bude věnována ovlivňujícím faktorům a zejména vlivu velikosti částic na sypné vlastnosti.

V experimentální části bude nutné připravit frakce v rozmezí 0,080 mm – 0,400 mm sítováním a sledovat jejich sypnou a setřesnou hustotu, sypný úhel, pravou hustotu, rychlost sypání a dynamiku konsolidace.

Pro hodnocení vlivu průměru otvoru na hmotnostní rychlost sypání násypkou budou použity matematické modely Beverloo et al a Jones & Pilpel.

Bude studována dynamika konsolidace práškového lože gravitačním sklepáváním a možnost odhadu úhlu vnitřního tření ze změn porozity práškového lože.

4 Úvod

Dobré tokové vlastnosti prášků jsou prerekvizitou úspěšné výroby. Dostatečná sypnost materiálu je vyžadována zejména při toku z násypky. Protáhlý tvar částic a zároveň malá velikost částic mohou způsobit problémy s plněním násypek a matric a následně odchylky v hmotnosti tablet.¹

Tokové chování závisí na mnoha fyzikálních charakteristikách a je následkem kombinace fyzikálních vlastností materiálu, podmínek prostředí a zařízení používaných k zacházení s materiálem, jeho uchování a zpracování.² Tok prášku je ovlivněn mnoha parametry zahrnujícími krystalinitu, elektrostatické síly, mechanické vlastnosti (křehkost, elasticita), hustotu, povrch částic, velikost a tvar částic, obsah vlhkosti, interakce částic se stěnou zásobníku.¹ Proto je téma sypných a konsolidačních vlastností farmaceutických prášků stále aktuální problematikou, kterou je třeba se i nadále podrobně zabývat.

Jednou z široce používaných pomocných látek ve farmacii je laktosa. Uplatňuje se v řadě procesů jako je tabletování, vlhká a suchá granulace, mísení a plnění tobolek. Existuje na farmaceutickém trhu v mnoha modifikacích, které mají rozdílné sypné vlastnosti. V této práci byla studována bezvodá laktosa, která se používá jako přímo lisovatelná pomocná látka, nosič v inhalátorech suchých prášků, pomocná látka pro lyofilizaci a jako plnivo do tablet a tobolek.³

5 Seznam zkratk a symbolů

Zkratka	Význam	Jednotka
A	parametr JP rovnice	-
a	parametr přímky (rovnice objemu – dyn. konsolidace)	-
AIF	úhel vnitřního tření (<i>angle of internal friction</i>)	°
AOR	sytný úhel (<i>angle of repose</i>)	°
α	alfa	-
b	parametr přímky (rovnice objemu – dyn. konsolidace)	-
β	beta	-
C	koeficient vysypání (parametr Beverloo rovnice)	-
D	průměr otvoru	cm; mm
d	hustota	g/ml=g/cm ³ ; kg/m ³
d _b	sytná hustota (volumetr)	g/ml
d _c	sytná hustota (válec)	g/ml
d _p	sytná hustota (kužel)	g/ml
d _s	pravá hustota	g/ml
d _t	setřesná hustota	g/ml
e	parametr přímky (rovnice porozity – dyn. konsolid.)	-
F	hodnota testového kritéria (ANOVA)	-
f	parametr přímky (rovnice porozity – dyn. konsolid.)	-
g	gravitační zrychlení	cm/s ²
HP	Hausnerův poměr	-
K	faktor porozity	-
k	tvarový faktor (parametr Beverloo rovnice)	-
LPA	Lactopress® Anhydrous	-
m	hmotnost	g
N	počet sklepnutí	-
n	parametr JP rovnice (exponent)	-
P	porozita	%

Pa	Pascal	-
P_{db}	porozita vypočítaná z hustoty d_b	%
P_{dc}	porozita vypočítaná z hustoty d_c	%
π	pí	-
Q	rychlost sypaní	g/s
R	korelační koeficient	-
r	poloměr základny	cm
RH	relativní vlhkost vzduchu	%
SD	směrodatná odchylka	-
S_p	plocha základny	cm ²
T	teplota	°C
t	čas	s
tg (AIF)	tangens úhlu vnitřního tření	-
tg (AOR)	tangens sypného úhlu	-
V	objem	ml
v	výška kužele	cm
V_0	sypný objem	ml
V_2-V_{1250}	dílčí setřesné objemy	ml
V_N	dílčí setřesné objemy (dyn. konsolidace)	ml
V_s	pravý objem	ml
$V_t = V_{1250}$	setřesný objem	ml
x	střední rozměr částice	μm

6 Teoretická část

Manipulace s prášky je rozhodujícím faktorem v odvětvích zabývajících se jejich zpracováním. Zásadním problémem při rozvíjení výrobních procesů je závislost sypných vlastností prášku na způsobu, jakým je s ním zacházeno nejen v průběhu výrobních operací, ale i při transportu. Sypné vlastnosti materiálu se mohou během zpracování významně měnit a tím pádem narušit jak robustnost celého procesu, tak i kvalitu konečného produktu. Detailní mechanismy těchto změn ale nejsou dosud kompletně objasněny.⁴

Granuláty a jemné prášky jsou ve farmacii široce používány buď jako pomocné látky, nebo účinné látky v lékových formách⁵, a tak jakýkoli pokrok v pochopení sypných vlastností laktosy může mít velký význam pro farmaceutický průmysl. Prášek s nevhodnými sypnými vlastnostmi by totiž mohl způsobit mnoho komplikací ve výrobních linkách (ucpávání, aglomerace, segregace apod.).⁵ Optimální sypnost prášku je rozhodující vlastností také ve výrobních procesech pevných jednodávkových lékových forem.⁶ K zajištění reprodukovatelných výsledků výrobního procesu je tedy nezbytné tok prášku dobře charakterizovat, k čemuž se využívá mnoho metod⁴ (sypný úhel, Hausnerův poměr, tok otvorem násypky a další). Obecně platí, že neexistuje žádný jednotlivý test, který by sypnost plně kvantifikoval a vždy je třeba výsledky různých metod kombinovat.

6.1 Velikost částic

Jestliže mají částice ve vzorku stejnou velikost, je vzorek prášku nazýván monodisperzním. Naopak v polydisperzním vzorku se nacházejí částice o různých velikostech. Přičemž platí, že více žádoucí je vzorek tvořený částicemi stejné velikosti. Jemnost prášku může být charakterizována průměrem částic. Jelikož mají částice různé tvary, existuje mnoho různých způsobů, jak průměr definovat. Jednou z možností je získání průměru částice mikroskopicky. Více konvenční je takzvaný povrchově ekvivalentní průměr, což je průměr koule o stejném povrchu jako daná částice. Takzvaný objemově ekvivalentní průměr (průměr koule o stejném objemu jako daná částice) jednotlivých částic je možné využít, pokud jsou k dispozici přístroje, které mohou měřit objem částic se zvláštním tvarem.¹

Kromě velikosti jednotlivých částic je nezbytné charakterizovat distribuci velikosti částic, která je pro práškové látky velmi důležitá k určení jejich fyzikálně chemických vlastností. Vzorky s širokou distribucí velikosti částic mohou při smísení s účinnou látkou, která se většinou nachází v lékové formě ve velmi malém množství, zapříčinit řadu problémů. U takových materiálů by například mohlo dojít k nerovnoměrnému rozprostření účinné látky v objemu prášku v důsledku vibrací způsobených při přesunu materiálu ve výrobě bez následné homogenizace. U materiálů s výraznou převahou menších částic může při sypání vlivem nárazu dojít k uzavření větších částic uvnitř vrstvy, zatímco malé částice se koncentrují na povrchu.⁷ Proto je důležité zhodnotit velikost částic použitých pomocných látek.

Pro charakterizaci distribuce velikosti částic lze využít řady metod. Jednou z nejstarších a nejpoužívanějších je síťová analýza. Analytické prosévání lze využít v případech, kdy nejméně 80 % částic je větších než 75 μm . Velikostním parametrem je délka strany nejmenšího čtvercového otvoru síta, kterým částice projde.⁸ Zkušební síta jsou umístěna nad sebou a při analýze se sleduje množství prášku zachycené na každém sítu. Toto stanovení slouží k vyjádření podílu prášku v hmotnostních procentech v každém velikostním rozmezí mezi dvěma sousedními síty.⁹

6.2 Sypnost

Sypnost je schopnost granulátů a prášků téci.² Malé změny ve formulaci či surovém materiálu mohou vyústit v rozdílný tvar jednotlivých částic a jejich rozdílné povrchové vlastnosti, což se následně může projevit při zpracování sypných materiálů. Avšak pro bezproblémovou produkci je většinou důležité pouze to, zda udržují výrobní linky stále takový výkon, pro který byly navrženy nebo jestli naopak dochází k ucpávání, oděru a segregaci v průběhu výroby.¹⁰

Mezi faktory ovlivňující sypnost prášků můžeme zahrnout velikost částic, obsah vlhkosti, relativní vlhkost vzduchu, teplotu, tlak, kluzné látky¹¹, tvar částic, interpartikulární síly a povrchové vlastnosti prášku¹², chemickou kompozici a vlastnosti nádoby.¹³

Na pohyb částic v zásobníku mají vliv síly repulzní, třecí a kohezivní. Repulzní síly souvisí s geometrií částic, třecí síly jsou ovlivněny vlastnostmi povrchu a chemickou povahou částic a síly kohezivní jsou indukované přítomností kapalinových můstků,

elektrickým nábojem a van der Waalsovými interakcemi. Práškové materiály mohou být rozděleny do dvou kategorií – kohezivní a nekohezivní. Kohezivní materiály se vyznačují tendencí částic vzájemně adherovat. Přesným opakem jsou materiály nekohezivní, kde jsou interakce částic způsobeny převážně repulzními a třecími silami. Makroskopické vlastnosti prášku jsou silně ovlivněny kohezivními silami, jestliže tyto síly mezi částicemi převáží hmotnost jedné částice. Kohezivní síly tak významně ovlivňují makroskopické vlastnosti vrstvy částic u prášků tvořených malými částicemi.¹⁴

6.2.1 Poruchy sypání

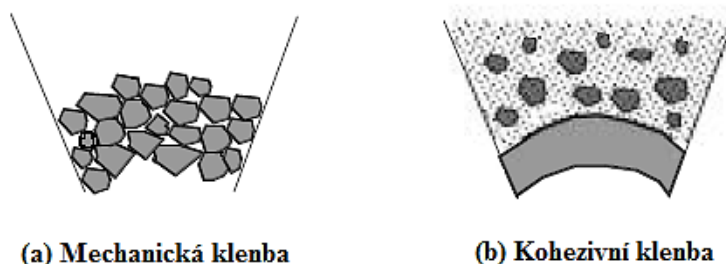
Mezi nežádoucí poruchy sypání prášku lze zahrnout například tvorbu klenby, kráteru či nálevkovitého toku. Tyto faktory se podepisují na problémech při manipulaci s práškem v průběhu výroby.

6.2.1.1 Klenba (arching)

Klenba je poruchou sypání, ke které dochází zejména na začátku toku prášku z násypky, kdy se sypání na malou chvíli zastaví kvůli vzniku krystalových vazeb mezi částicemi a nad otvorem násypky se vytvoří prostor, který svým tvarem připomíná právě klenbu.²

Nastává tehdy, když jsou částice nad otvorem násypky blokovány. Tento fenomén je významným technickým problémem při manipulaci a dávkování prášků volně tekoucích i kohezivních. Bylo prokázáno, že stabilita klenby je velmi citlivá na malé změny okolního tlaku. Konkrétně bylo demonstrováno, že pokud se tlak vzduchu při vysypacím otvoru násypky sníží v řádu 100 Pa (běžný atmosférický tlak je přibližně 100 000 Pa), je možné významně snížit kritický průměr násypky, kdy ke vzniku klenby dochází. Tato skutečnost má významný praktický dopad na zacházení s prášky a jejich dávkování.¹⁵

Rozeznávají se dva typy klenby – mechanická a kohezivní. Mechanická klenba se vytváří v důsledku mechanické blokády pevných částic mezi sebou. Kohezivní klenba se formuje jako důsledek konsolidace prášku.¹⁶



Obrázek 1 Mechanická a kohezivní klenba¹⁶

6.2.1.2 Kráter (*rathole*)

Tvorba kráteru je jev, kdy se materiál z násypky sype takovým způsobem, že se vytvoří pouze úzký vertikální otvor přímo nad vysýpacím otvorem násypky. Zbytek materiálu stagnuje v prostoru okolo této kavity. Materiál v této stagnující zóně většinou zůstane do té doby, než je použita nějaká vnější síla potřebná k jeho uvolnění.²

Aby bylo možné bezproblémové zpracování práškových materiálů, musí být splněny dvě následující podmínky. Za prvé musí být vysýpací otvor násypky dostatečně velký na to, aby byly překonány kohezivní síly a za druhé kanál aktivního toku musí být větší než kritický rozměr kráteru.¹⁷

6.2.1.3 Nálevkovitý tok (*funnel flow*)

Nálevkovitý tok je jev velmi blízký vzniku kráteru, s tím rozdílem, že se vysype větší množství prášku a nevytvoří se pouze úzký vertikální otvor, avšak vysýpaný materiál vymodeluje v násypce dutinu přibližně kónického tvaru. Po obvodu stěn násypky zůstane určité množství prášku zachyceno.² Nálevkovitý tok se vyskytuje při příliš velkém sklonu stěn násypky a vysoké drsnosti jejich povrchu. Obecně je chápán jako nepravidelný tok, který vyvolává segregční problémy.¹⁶

Zatímco nálevkovitý tok podporuje segregaci při sypání prášku z násypky, objemový tok (*mass flow*) udržuje segregaci omezenou.¹⁸ Objemový tok tak není poruchou sypání, ale je naopak tokem, kterého chceme dosáhnout. Je typický tím, že během sypání prášku z násypky je v pohybu každý bod práškové vrstvy a zároveň je garantováno kompletní vyprázdnění obsahu násypky. Požadavkem pro dosažení objemového toku jsou strmé a hladké stěny násypky.¹⁶

6.2.2 Spékání (*caking*)

Spékání je popisováno jako nechtěná aglomerace částic prášku, které jsou spojené do hrudek o různé velikosti částic a různé tvrdosti. Je jednou z vlastností materiálu, která může být ovlivněna distribucí velikosti částic prášku. Spékání je po mnoho let problémem výrobních linek, stále vede k významným ekonomickým ztrátám¹⁹ a je problémem mnoha odvětví průmyslu. Spékání transformuje volně tekoucí prášek na souvislou pevnou látku.²⁰ Kompaktace (velikost konsolidačního namáhání působícího na práškovou vrstvu) je podporována vlastní gravitační silou uskladněného materiálu. Týká se prášků uložených v různých vacích a pytlích na paletách, stejně jako materiálu uskladněného na hromadě ve volném prostoru. Obdobné problémy se vyskytují i u materiálu uloženého v zásobnících podobných násypce, které mají místo vysýpacího otvoru ploché dno.²¹

Spékání může být nazýváno také konsolidací v čase a je výsledkem nárůstu interpartikulárních adhezivních sil. U některých typů prášku se projevuje nárůst pevnosti vlivem kompresní síly, pokud jsou někde uloženy po delší dobu.²²

Jedním z důvodů spékání je nárůst relativní vlhkosti vzduchu. Molekuly vody jsou adsorbovány na povrch částic prášku a vytvářejí mezi nimi kapalinové můstky. Dalším důvodem mohou být interpartikulární interakce, při kterých se částice dostávají do bezprostředního kontaktu, například v důsledku již zmíněné komprese.¹⁹

6.3 Hygroskopicitá

Mezi jeden z hlavních faktorů ovlivňujících syponost prášku patří obsah vody nebo vlhkosti. Voda může být v prášku přítomna v různých fyzikálních formách: adsorbovaná na povrchu částice v jedné nebo více vrstvách; kondenzovaná na povrchu částice; fyzikálně absorbovaná v částicích; nebo chemicky vázaná. Její obsah má značný vliv na schopnost téci, a proto by obsah vlhkosti měl být pečlivě sledován nejen v samotném materiálu, ale také v jeho okolí.

Řada surovin může vykazovat hygroskopicitu a přijímat vodní páru z atmosféry. Nehygroskopický prášek nejeví změny obsahu vlhkosti ani při relativní vlhkosti vzduchu blízko 90 %, zatímco u velmi hygroskopického prášku bude jeho obsah vlhkosti zásadně narůstat už při dosažení relativní vlhkosti vzduchu okolo 40–50 %.

Pro běžné farmaceutické podmínky byl definován rozsah relativní vlhkosti vzduchu 25–75 % při teplotě vzduchu 25 °C.²³

Schopnost farmaceutických pomocných látek okamžitě absorbovat vodu koreluje s celkovou plochou povrchu, zatímco celková absorpční kapacita koreluje s porozitou prášku. Adsorpce vody je důležitým parametrem, poněvadž adsorbovaná voda může způsobit chybné navážení a degradaci léčiva a/nebo pomocných látek. Reakce léčiva, pomocných látek a vody pokračuje s tím, jak narůstá množství vody. Jakmile je pevná látka umístěná v místnosti, vlhkost na ní bude kondenzovat. Pokud se vlhkost adsorbuje pouze omezeně, pak není daná látka za takových podmínek hygroskopická. Léčiva a pomocné látky adsorbují nebo ztrácejí vlhkost v závislosti na relativní vlhkosti v atmosféře. Nehyroskopické materiály nejsou zasaženy vlhkostí a nacházejí se v rovnovážném stavu.¹

Bezvodá laktosa obsahuje obvykle do 0,5 % vlhkosti.³

6.4 Bezvodá laktosa

Kromě účinných látek obsahují pevné perorální lékové formy rovněž širokou škálu látek pomocných. Role pomocných látek je esenciální pro zajištění úspěšného výrobního procesu a garanci kvality složení výsledného produktu.²⁴ Pomocná látka se často přidává kvůli zvětšení objemu a pro snadnější zacházení při zpracování lékové formy. Ideální plnivo by mělo být chemicky inertní, nehyroskopické a hydrofilní. Pro perorální lékové formy je velmi důležitým parametrem také chuť. V neposlední řadě hraje roli při výběru pomocné látky i její cena. Laktosa splňuje většinu z těchto kritérií, je však nevhodná pro ty, kteří trpí laktózovou intolerancí.²⁴

Jako jedna z nejdůležitějších farmaceutických pomocných látek je laktosa využívána v produkci pevných perorálních lékových forem. Uplatňuje se jako pojivo a plnivo při výrobě tablet a tobolek. Ty pak disponují dobrou rozpadavostí a liberací léčivé látky. Existuje ve čtyřech pevných formách: α -laktosa monohydrát; bezvodá α -laktosa (může být dále dělena na stabilní a nestabilní); bezvodá β -laktosa; amorfni laktosa. Každá z forem jeví odlišné kompaktační chování.²⁵

Bezvodá laktosa (Lactopress anhydrous) má vzhled bílých krystalických částic nebo prášku.³ Je snadno rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v ethanolu 96 %.²⁶

Komerčně dostupných je několik různých druhů, které jsou směsí α -laktosy a β -laktosy. Typicky obsahují 70–80 % bezvodé β -laktosy a 20–30 % bezvodé α -laktosy.³

Vyrábí se válcovým sušením roztoku laktosy při teplotě nad 93,5 °C. Následně je mleta a síťována na produkt o požadované velikosti částic. Jelikož obsahuje málo vlhkosti, snáší se velmi dobře s léčivými látkami citlivými na vlhkost. Při nevhodných podmínkách skladování (80 % RH a výše) může být laktosa napadena plísní. Během uchovávání může také dojít ke změně zbarvení na hnědé. Tato reakce je podpořena zejména vlivem vlhkosti a vyšší teploty (např. při skladování). Laktosa je navíc schopna velmi dobře absorbovat pachy ze svého okolí. Ze všech těchto důvodů by měla být uchovávána v uzavřené nádobě na studeném, suchém místě. Je důležité poznamenat, že laktosa je jako široce používaná pomocná látka inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, což by v přítomnosti léčivé látky mohlo vést až k jejímu rozpadu. Při dlouhodobém uchování za vysoké vlhkosti laktosa reaguje i s primární a sekundární aminoskupinou.³

6.5 Hustota

Hustota je univerzálně stanovena jako hmotnost připadající na jednotku objemu. Definovány jsou tři typy hustoty – pravá, sypná a setřesná. Jsou závislé na objemu částic obsahujících různé mikroskopické trhliny a vnitřní póry.¹

Pravá hustota je výhradně hustotou materiálu. Nezahrnuje žádné interpartikulární prostory, které jsou větší než molekulární či atomové rozměry v krystalové mřížce. Pravá hustota částic může být považována za konstantu. Komplikace však přichází, pokud uvažujeme množství prázdných prostor mezi částicemi, které závisí na způsobu, jakým bylo s materiálem zacházeno před měřením. Objem, který zaujme jednotka hmotnosti, se totiž u prášku ve stlačeném stavu oproti prášku ve volně nasypaném stavu může lišit až o 50 %.²⁷

Sypná hustota je počítána z objemu prášku umístěného v odměrném válci, přičemž tento objem zahrnuje jak objem částic samotných, tak objem pórů. Sypná hustota se pak mění v závislosti na uspořádání částic ve vrstvě prášku.

Setřesná hustota je teoreticky maximální sypná hustota, které lze při sklepávání práškové vrstvy dosáhnout bez současné deformace částic.¹

Sypnost prášků je důležitým aspektem při výrobě pevných lékových forem.²⁸ Jakmile je práškové lože vystaveno vibracím nebo tlaku, dochází k vzájemnému přibližování a shlukování částic. Ty nakonec dosáhnou stavu, kdy již není možné docílit většího zhutnění bez současné deformace. Hustota prášku je pak závislá na podmínkách, kterým byl prášek při manipulaci vystaven. Protože mohou být částice na jedné straně tvrdé a hladké a na druhé straně hrubé a houbovité, musí být hustota velmi pečlivě stanovena.¹

6.5.1 Sypná hustota

Sypná hustota, setřesná hustota a Hausnerův poměr jsou cennými indikátory chování prášku²⁹ a jsou také důležitým parametrem charakterizace toku prášku. Hustota je jednou z hlavních proměnných důležitých pro všechny procesy, které vyžadují objemové a hmotnostní zacházení s materiálem. Jsou to například procesy, při kterých musí být navážka prášku kompakována do výsledné jednotky (tablety apod.). Na rozdíl od kapalin je sypná hustota prášku proměnlivá a velice závisí na stavu konsolidace a smykové historii prášku. Výsledek měření pak závisí na tom, jak bylo s práškem zacházeno před a v průběhu testování.⁴

Sypná hustota není pouze kritickou proměnnou, která sděluje změny při práškové konsolidaci, ale také široce používanou materiálovou charakteristikou během zpracování pevných látek. Odlišuje se od hustoty pravé, což je hustota individuálních neporózních částic. Sypná hustota započítává objem pórů, které se nacházejí jak mezi částicemi, tak v částicích.⁴ V případě granulátů a prášků je sypná hustota považována za velice významnou fyzikální vlastnost. Hraje mimo jiné důležitou roli při skladování a transportu. Závisí na velikosti částic, obsahu vlhkosti, chemické kompozici, ale také na způsobu zacházení a zpracování. Lze ji definovat jako hmotnost částic, které se nacházejí v jednotkovém objemu nádoby.³⁰ Sypná hustota závisí na stupni kompaktace nebo komprese práškové vrstvy, tj. na velikosti konsolidačního stresu, který na prášek působí. S nárůstem konsolidace klesá porozita, zatímco sypná hustota se zvyšuje, protože s kompaktací se objem pórů mezi částicemi zmenšuje.³¹ Sypné vlastnosti závisí na způsobu, jakým je s práškem zacházeno. I zdánlivě velmi malý zásah do lože prášku může značně ovlivnit sypnou hustotu.

Český lékopis 2009 – Doplněk 2016 (dále jen lékopis) definuje tři metody stanovení sypné hustoty.³² Jedná se o měření v odměrném válci, ve volumetru a v měřicí nádobce.

Měření v odměrném válci se provádí v 250 ml odměrném válci, který je dělen po 2 ml. Do něj se vpraví 100 g vzorku (váženo s přesností na 0,1 %). Po odečtení objemu, který tento vzorek ve válci zaujímá, se vypočítá sypná hustota v g/ml (rovnice 7). Je-li hustota prášku příliš nízká nebo příliš vysoká, vybere se takové množství prášku, aby byl zdánlivý objem větší nebo rovný 60 % objemu odměrného válce. Pro vzorky o zdánlivém objemu 50–100 ml je možné použít odměrný válec o objemu 100 ml s dělením po 1 ml.

Volumetr je složen z násypky a sítka umístěném na ní. Násypka se sítkem jsou umístěny na kazetě obsahující čtyři skleněné přepážky. Na dně kazety se nachází další násypka, která umožňuje sypání prášku prošlého kazetou do nádoby umístěné pod násypkou. Nádobka může mít tvar válce nebo hranolu.

Poslední metodou je měření v měřicí nádobce, což je vlastně válcovitá nerezová nádobka o objemu 100 ml. Do ní se nechá volně téct vzorek, dokud nepřeteče. Přebytek se pak opatrně odstraní a určí se hmotnost vzorku v měřicí nádobce s přesností na 0,1 %. Sypná hustota se pak vypočítá v jednotkách g/ml. Zkouška se opakuje třikrát pro tři různé vzorky daného prášku a vyjádří se průměrná hodnota.³² Základní používanou jednotkou je g/ml, mezinárodní jednotkou je však kg/m^3 .³²

6.5.2 Setřesná hustota

Způsob, jakým jsou částice ve vrstvě vzájemně uspořádány, je výsledkem kombinace mnoha faktorů, mezi které patří hustota, tvar, velikost a distribuce velikosti částic, ale také amplituda a frekvence vibrací, které na ně mohou působit. Experimenty zabývající se skleпáváním prášku dokazují kvalitativní korelaci mezi těmito proměnnými a výskytem konsolidace u různých typů prášků.³³

Setřesná hustota je získána skleпáváním vrstvy prášku umístěném v odměrném válci. Na začátku měření je nutné zaznamenat objem nebo hmotnost vzorku. V průběhu skleпávání jsou zaznamenávány změny objemu či hmotnosti, dokud jsou malé změny pozorovány.

Lékopis popisuje tři metody stanovení setřesné hustoty. První metoda využívá přístroj složený z odměrného válce o objemu 250 ml děleného po 2 ml o definované hmotnosti a sklepvacího zařízení, které je schopné provést buď 250 ± 15 sklepnutí z výšky $3 \pm 0,2$ mm nebo 300 ± 15 sklepnutí z výšky 14 ± 2 mm. Po umístění odměrného válce se vzorkem do přístroje se provede 10, 500 a 1250 sklepnutí a zaznamenají se příslušné objemy. Pokud je rozdíl mezi V_{500} a V_{1250} menší nebo roven 2 ml, je objem při 1250 sklepnutích považován za setřesný objem. V opačném případě se zkouška navyšuje o dalších 1250 sklepnutí, dokud se této podmínky nedosáhne. Vypočítá se setřesná hustota. Jestliže z nějakého důvodu není možno použít navážku 100 g vzorku, použije se menší množství vzorku a odměrný válec o objemu 100 ml dělený po 1 ml. Pro ukončení zkoušky platí stejné podmínky jako pro válec o objemu 250 ml s tím rozdílem, že místo rozdílu objemů menší nebo rovno 2 ml je třeba, aby rozdíl byl menší nebo roven 1 ml.³²

Druhá metoda probíhá téměř totožně. Jedinou odlišností je stálé klepnutí z výšky $3 \pm 0,2$ mm rychlostí 250 klepnutí za minutu.³²

Poslední metoda využívá ke stanovení měřicí nádobku opatřenou víkem. Vzorek se nechá volně vtéci do nádoby a jeho přebytek se odstraní. Provádí se 200 sklepnutí rychlostí 50–60 klepnutí za minutu. Po odstranění přebytku prášku z horní části měřicí nádoby se provede dalších 400 sklepnutí. Pokud se rozdíl mezi dvěma po sobě následujícími navážkami liší o méně než 2 %, je zkouška u konce. V opačném případě se test navyšuje o dalších 200 sklepnutí do dosažení limitu 2 %. Setřesná hustota se pak vyjádří v g/ml. Celá zkouška se provádí třikrát pro tři různé vzorky prášku a vypočítá se průměrná hodnota.³²

6.6 Sypný úhel (AOR; Angle Of Repose)

Sypný úhel (AOR; *Angle Of Repose*) je definován jako vnitřní úhel, který svírá horizontální plocha s šikmým okrajem kužele volně nahromaděného prášku.³⁴

AOR je nepřímým indikátorem pevnosti kompetujících sil. Za prvé těch, které podporují tok prášku, a tedy i kolaps hromady prášku vlivem gravitace, za druhé sil, které toku prášku zabraňují, tedy sil interpartikulárních, které zahrnují tření mezi částicemi.³⁴ Existuje mnoho dostupných zařízení a metod, které jsou používány k měření vlastností částic jako je distribuce velikosti částic, hustota a tvar částic. Avšak

stále není možné využít těchto základních vlastností částic k detailní predikci sypného chování prášků. V případě, že chceme získat spolehlivá data, je zapotřebí použití specifických testovacích metod. Získaná data mohou být pak dále využita k navržení takového zařízení (násypky), které se nebude ucpávat.¹⁰

Stanovení sypného úhlu poskytuje reprodukovatelné číselné hodnoty, takže bylo přijato jako obecná metoda pro posouzení sypných vlastností. Malý sypný úhel je pozorován u hrubých prášků s kulatými částicemi, zatímco vysokých hodnot dosahuje u prášků jemných a/nebo tvořených hranatými částicemi.³⁵ Obvykle roste velikost sypného úhlu s rostoucím obsahem vlhkosti materiálu.¹¹

Obecně existují dva hlavní typy sypného úhlu, statický a dynamický.¹⁰ Avšak je známo přinejmenším osm metod měření sypného úhlu a každá metoda může poskytnout poněkud rozdílné výsledky.

Existují čtyři nejvíce používané metody pro měření AOR. V metodě I je prášek vsypáván do násypky, která je fixována v určité výšce nad plochou základnou.¹⁰ Prášek se hromadí do té doby, než špička kužele dosáhne dna násypky.³⁴ V metodě II je násypka plněna testovaným práškem a zároveň je posunována směrem nahoru tak, že prášek může volně téci ven. Obě tyto metody předpokládají schopnost prášku téci násypkou o malém průměru, čehož nejsou kohezivní materiály schopny. Prášky nejsou navíc provzdušňovány, jak tomu často bývá při výrobním procesu.¹⁰

U metod III (nakloněná deska) a IV (rotující válec) naopak k provzdušňování v průběhu testu dochází. Žádná z těchto metod neumožňuje měřit sypný úhel naprosto přesně. Metody III a IV vyžadují zařízení, které musí být precizně seřízeno tak, aby se zamezilo nežádoucímu tření. Jen tak je možné zajistit postupné a plynulé naklopení desky či válce.¹⁰

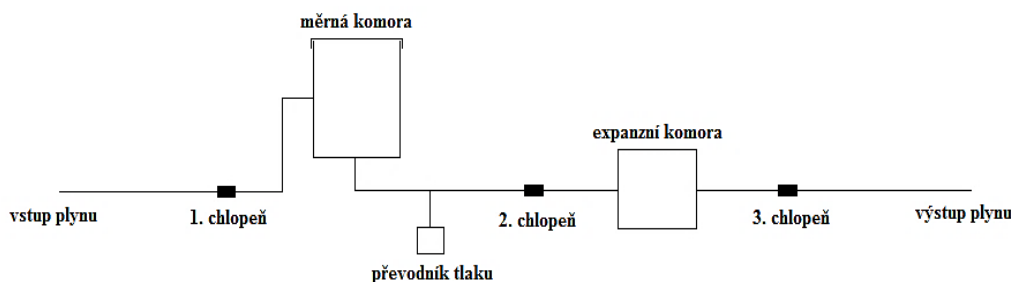
Rovněž lékopis definuje čtyři základní metody měření sypného úhlu. Dle lékopisu je násypka buď fixní nebo se její poloha mění spolu s tím, jak se tvoří kužel prášku. Dále lékopis popisuje odtokový sypný úhel a dynamický sypný úhel.³⁶

6.7 Stanovení hustoty pevných látek plynovou pyknometrií

Pravá hustota pevné látky je definovaná jako hmotnost vztažená na jednotku objemu. Zahrnuje pouze ty póry, které jsou základní součástí molekulárního uspořádání ve vrstvě prášku. Obvykle bývá měřena pomocí heliového pyknometru, kde je objem, který zaujímá prášek o známé hmotnosti, určen měřením objemu plynu vytlačeného práškem. Pravá hustota je vnitřní vlastností prášku.³⁷

Základem stanovení hustoty pevných látek plynovou pyknometrií je zjištění objemu, který zaujímá prášek známé hmotnosti. Při měření není zahrnut objem, který zaujímají otevřené póry, ale zahrnuty jsou naopak póry uzavřené, a tedy pro plyn nedosažitelné. Jako měřicí plyn se nejčastěji používá helium. Hustota se vyjadřuje v jednotkách g/cm^3 . Mezinárodní jednotkou je však kg/m^3 .³⁸

V plynových pyknomech je reálný objem porózních a neporózních pevných látek určen změnou tlaku plynu v komoře o známém objemu. Heliový pyknometr se typicky skládá ze dvou komor (měrné a expanzní) o známém objemu, které jsou propojeny chlopní. Do jedné komory je vložen vzorek o známé hmotnosti. Druhá je určena k expanzi měrného plynu.³⁹ Obě komory jsou duté a uzavřené. Jsou spojeny trubicemi, ve kterých proudí plyn směrem přes měrnou komoru do expanzní komory a z ní pak ven.⁴⁰ Hustota vzorku je pak vypočítána jako podíl hmotnosti vzorku a jeho objemu.³⁹ Měření má tři fáze. V první fázi jsou všechny tři chlopně otevřené. Začíná proudit helium, aby se odstranily zbytky ostatních plynů (zejména kyslíku a dusíku), které by mohly ovlivnit výsledek testu. Poté následuje druhá fáze. Tato měrná fáze se skládá z mnoha cyklů, jejichž počet se nastavuje před začátkem stanovení. Na začátku každého cyklu se všechny chlopně otevřou a tlak je pomocí převodníku vyrovnán na tlak okolí. Následně se chlopně 2 a 3 uzavřou, zatímco chlopně 1 zůstane otevřená. Helium proudí do komory se vzorkem, dokud není dosaženo cílové hodnoty tlaku a chlopně 1 se uzavře. Poté se otevře chlopně 2, která spojuje měřicí komoru a expanzní komorou. Tlak v obou komorách se vyrovná. Jako poslední se otevírá chlopně 3 a tím je plyn uvolněn do okolí. Poté začíná celý cyklus znovu. Třetí fáze je fází zaznamenávací a probíhá až na konci celého testu. Všechna data jsou zaznamenána automaticky.⁴⁰



Obrázek 2 Schéma heliového pyknometru³⁹

6.7.1 Porozita

Porozita (P) je definována jako poměr práškového lože, který zaujímají póry. Výpočet se řídí následující rovnicí:¹

$$\text{Porozita} = 1 - \frac{\text{sypná hustota}}{\text{práva hustota}} \quad (1)$$

Další možnou definicí je vyjádření porozity (P) pomocí objemu:³⁷

$$P = \frac{V_0 - V_s}{V_0} = 1 - \frac{V_s}{V_0} \quad (2)$$

kde V_s je pravý objem (ml) a V_0 je objem sypný (ml).

Pravý objem odpovídá objemu, který zaujímá pevná látka. Avšak nezapočítává prostory větší, než jsou prostory mezi molekulami, ionty nebo atomy v krystalové mřížce pevné látky. Sypný objem je celkový objem, obsazený práškem nebo částicemi umístěnými v zásobníku, který zahrnuje jak pravý objem, tak objem vnitřních pórů a prostor mezi částicemi. Ačkoli se sypný objem může lišit v závislosti na způsobu, jakým je s práškem zacházeno, existují standardizované postupy, jakými lze sypný objem změřit.³⁷

Obvykle bývá porozita vyjádřena v procentech, tj. $P \times 100$.¹

6.8 Rovnice sypání

Široké využívání prášků ve farmaceutickém průmyslu si žádá různé metody pro charakterizaci toku prášku. Pro volně tekoucí materiál je nejčastěji využívanou metodou měření rychlosti sypání otvorem.⁴¹ Při sypání prášku z násypky vlivem gravitace je tok, na rozdíl od kapalin, nezávislý na výšce vrstvy prášku.⁴² Podmínkou sypání je dosažení rovnoměrného toku materiálu s minimálním množstvím selhání. Literatura také doporučuje správnou geometrii násypky pro dosažení takového stavu.⁴³

Běžně je pro měření doporučováno použití násypky s plochým dnem a rozměry odpovídajícími obecným doporučením:

- průměr násypky je větší než dvojnásobek průměru otvoru násypky
- průměr otvoru násypky je větší než šestinásobek průměru částice

Pro získání reprodukovatelného a rovnoměrného toku prášku by se vztah mezi geometrií násypky a průměrem částice měl řídit také podle následujících pravidel:

- vnitřní průměr válcové násypky je větší než 2,5násobek průměru kruhového otvoru násypky
- rozdíl průměrů násypky a otvoru násypky je větší než třicetinásobek průměru částice

Za předpokladu, že je výška práškového lože mnohem větší než průměr násypky, je rychlost sypání na této výšce nezávislá. Tento princip je znám jako teorie přesýpacích hodin.⁴¹

Obecně platí, že čím větší je otvor násypky, tím rychlejší je tok prášku. Tento vztah však není lineární. Rychlost sypání je úměrná 5/2mocnině průměru otvoru násypky.⁴¹ Je ovlivněna průměrem otvoru násypky, průměrem částice a sypnou hustotou. Vztah mezi těmito proměnnými popisují rovnice sypání. Mezi nejvíce používané patří rovnice autorů Beverloo et al a rovnice Jones and Pilpel.⁴³

6.8.1 Rovnice Beverloo

Nejvíce přijímanou rovnicí, která předpovídá tok prášků otvorem a jeho závislost na různých parametrech byla navržena Beverloo et al⁴², a má tvar:

$$Q = C \cdot d_b \cdot \sqrt{g} \cdot (D - k \cdot x)^{\frac{5}{2}} \quad (3)$$

kde Q je rychlost sypání v g/s; C, k jsou parametry rovnice; d_b je sypná hustota z volumetru v g/ml; g je gravitační zrychlení v cm/s^2 ; D je průměr otvoru v cm; x je průměr částice v cm.⁴²

Rovnice byla navržena a testována pro monodisperzní granuláty s x větším než 0,5 mm⁴⁴ a D natolik velkým, aby se zabránilo intermitentnímu toku. To znamená, že tok otvorem, tak aby byla splněna Beverloo rovnice, je možný pouze pro částice, pro které platí, že D mnohonásobně převyšuje x. Hodnota C je takzvaný koeficient vysypání, závisí na sypné hustotě a pohybuje se v rozmezí hodnot 0,55–0,65.

Parametr k (tvarový faktor) je nezávislý na velikosti částice a pohybuje se v rozmezí hodnot 1–2. Závisí na vlastnostech částic a násypky. Jsou zde však výjimky, jako je například tok písku, kde se hodnota parametru k blíží 2,9.⁴²

Důležitým aspektem této rovnice, je závislost změny rychlosti sypání na $5/2$ mocnině průměru vysýpacího otvoru násypky. Tento vztah může být fyzikálně vysvětlen předpokladem, že tok je řízen chováním částic v blízkosti vysýpacího otvoru. Podle tohoto předpokladu existuje nad vysýpacím otvorem zóna volného pádu ohraničená klenbou. Nad klenbou jsou částice shluknuty a jejich rychlosti jsou zanedbatelné, zatímco pod klenbou je pohyb částic zrychlován volně vlivem gravitace.⁴³

Platí, že tok částic je nezávislý na výšce vrstvy materiálu v násypce. Jakmile se tlak v ústí otvoru násypky saturuje, stává se tok konstantním (Jansenův efekt).⁴⁵

Rovnice Beverloo byla shledána jako robustní pro různé typy částic nezávisle na jejich hustotě, vlastnostech povrchu či tvaru pro $D \gg x$. Je rovněž pozoruhodné, že je možné popsat touto rovnicí rychlost toku otvorem pro různé typy toků (např. nálevkovitý tok, objemový tok).⁴²

6.8.2 Rovnice Jones and Pilpel

Rovnice Jones and Pilpel byla použita pro práškové materiály tvořené jednou nebo více složkami ve velikostním rozmezí 0,003–0,2 cm.⁴⁶ Má tvar:

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

kde D je průměr otvoru v cm; A , n jsou parametry rovnice; Q je rychlost sypání v g/s; d_b je sypná hustota z volumetru v g/ml; g je gravitační zrychlení v cm/s^2 ($g = 982,3 \text{ cm/s}^2$).

Ve snaze rozšířit aplikovatelnost předchozí rovnice na velikostní rozmezí 0,003–0,3cm byly zkoušeny tokové charakteristiky jednosložkových a vícesložkových směsí granulovaného hořčíku, který procházel kruhovými otvory. Závěry plynoucí z měření jsou takové, že na jejich základě můžeme vyčlenit čtyři oblasti velikostních rozmezí částic. Oblast I zahrnuje částice větší než 0,02 cm. Materiál tohoto typu je popsán jako nekohezivní a volně tekoucí díky tomu, že interpartikulární síly jsou nižší než síly gravitační. Částice velikosti 0,01–0,02 cm popisuje oblast II. Zde začíná být tok ovlivněn interpartikulárním třením a kohezí. V oblasti III

nalezneme částice velikosti 0,003–0,01 cm. Zde jsou síly mezi částicemi mnohem větší než síly gravitační. Tok je stále ještě volný. Poslední je oblast IV, která popisuje částice o velikosti nižší než 0,003 cm. Interpartikulární síly jsou síly van der Waalsova typu a jsou mnohonásobně vyšší než gravitační síly. Prášek se zde stává kohezivním.⁴⁶

Rovnice Jones & Pilpel se používá ve farmaceutické technologii k charakterizaci sypnosti neboť není limitována konstantní transformací průměru otvoru $5/2$. Exponent rovnice je proměnnou.

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Laktosa

Obchodní název: Lactopress® Anhydrous

Kód: LPA

Společnost: DFE Pharma, Německo

Výrobní metoda: dehydratace

7.2 Použité přístroje

Laboratorní váhy Acculab Atilon ATL – 4202 – I, d = 0,01 g (Sartorius, Německo)

Laboratorní váhy Acculab Atilon, d = 0,0001 g (Sartorius, Německo)

Analytické váhy Kern ABJ, d = 0,0001 g (Kern, Německo)

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

Analytický síťovací přístroj AS 200 basic (Retsch, Německo)

Mikroskop Olympus BX 51 s digitální kamerou (Olympus, Německo) + software: analySIS auto, version 5.1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Německo)

Heliový pyknometr AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., Spojené státy americké)

Scottův volumetr (Copley Scientific, Velká Británie)

Granulate Tester Type GTB (Erweka GmbH, Německo)

Prototyp na měření sypného úhlu (FaF, Česká republika)

7.3 Použité metody

7.3.1 Ztráta sušením

K hodnocení obsahu vlhkosti jsem použila sušicí váhy. Po zapnutí přístroje jsem zvolila přednastavenou metodu sušení. Sušení probíhalo při 105 °C. Poté jsem otevřela víko a do držáku jsem vložila hliníkovou misku. Přístroj jsem vynulovala a na misku jsem navážila 4,0 g vzorku. Vzorek jsem rovnoměrně rozprostřela po celé ploše misky. Následně jsem stiskla tlačítko start. Měření se samo ukončilo, jakmile se hmotnost vzorku po odpaření vody již neměnila. Zaznamenala jsem si obsah vlhkosti v % a vysušený vzorek přesypala do uzavřené nádoby.

Stanovení jsem stejným způsobem několikrát opakovala, abych získala dostatečné množství vzorků pro stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem.

7.3.2 Mikroskopie

Pomocí optického mikroskopu jsem charakterizovala vzhled částic. Použila jsem program analySIS auto, zvětšení 10x, rozlišení kamery 1360 x 1024 a rozlišení fotoaparátu 4140 x 3096. Vzorky jsem mikroskopovala v suchém stavu (bez media) a v mediu.

Suché vzorky jsem připravila rozptýlením malého množství prášku na podložní sklíčko. Obrázky byly nasnímány při postupném zaostřování a focení jako série o zhruba 30 snímcích, z nichž byl následně složen jeden výsledný snímek. Důvodem bylo ostřejší zachycení reliéfu takto vzniklého obrázku.

Vzorky v mediu (polysorbát 80) jsem připravila dispergací přibližně 0,5 g frakce LPA ve 2 ml media v ultrazvukové lázni po dobu deseti minut. Poté jsem vzorek protřepala a pipetou jsem malou kapku vzorku nanasla na podložní sklíčko a překryla krycím sklíčkem. Výsledky jsou zobrazeny na Obrázku 3.

7.3.3 Sítová analýza

Sítovou analýzu jsem prováděla v souladu s požadavky lékopisu.⁸

Přístroj jsem zapnula a nastavila amplitudu (40). Používala jsem sadu sít o rozsahu 80–125; 125–200; 200–300; 300–400; 400–500; 500–630; 630–710 μm . Síta jsem sestavila tak, aby nejhrubší bylo nahoře a nejjemnější síto dole. Pro každý síťovací cyklus jsem používala vždy navážku 50,0 g vzorku.

Každé síto jsem zvažila a zapsala si jeho hmotnost. Navážený vzorek jsem rovnoměrně rozmístila na horní síto. Celou sadu jsem upevnila pomocí upínacího zařízení opatrně tak, aby se příliš nekymácela. Nastavila jsem čas třepání na deset minut. Poté jsem síta jednotlivě odebrala a zvažila. Hmotnost vzorku na každém z nich jsem si pečlivě zaznamenala a síta jsem znovu umístila na síťovací přístroj. Sítování bylo ukončeno, když rozdíl na každém sítu oproti předchozímu vážení nebyl větší než 5 %. Jednotlivé frakce jsem následně sesypala do připravených nádob. Síta jsem pak jemně očistila pomocí kartáče a utěrky.

Výsledky síťové analýzy jsem zpracovala do histogramu uvedeného na Obrázku 4.

Stejným způsobem byly připraveny frakce pro experimentální metody uvedené dále. Frakce byly označeny středním rozměrem x_{50} (μm), jakožto geometrickým průměrem rozsahu daných sít. Používala jsem frakce LPA 9, LPA 100, LPA 158, LPA 245, LPA 346.

7.3.4 Měření sypného úhlu

Sypný úhel (AOR, *Angle Of Repose*) jsem měřila v souladu s pokyny lékopisu.³⁶

Základnu přístroje jsem vyrovnala ve vodorovné poloze pomocí stavěcích šroubů a zkontrolovala pomocí vodováhy. Do misky s okrajem, která měla průměr 10,0 cm, jsem naplnila testovaný materiál a zarovnal do roviny. Na této vrstvě prášku jsem potom tvořila kužel. Nerezovou kónickou násypku 200 ml jsem nastavila těsně nad povrch navrstveného materiálu a naplnila jsem ji vzorkem frakce. Zkontrolovala jsem její vodorovnou polohu a vynulovala jsem milimetrové měřidlo. Násypkou jsem pomalu pohybovala nahoru pomocí šroubu, aby se materiál plynule sypal z otvoru násypky a kužel se vytvářel bez výrazné konsolidace či deformace padajícími částicemi. V okamžiku, kdy došlo k přesypání materiálu rovnoměrně přes okraj celé misky, jsem měření ukončila a odečetla jsem výšku kužele v milimetrech.

Vypočítala jsem sypný úhel AOR ($^\circ$) podle rovnice:

$$\text{tg}(\text{AOR}) = \frac{v}{r} \quad (5)$$

kde v je výška kužele (cm) a r je poloměr základny (cm).

Měření jsem opakovala 10x pro každou frakci. Pro frakci LPA 346 jsem použila základnu o průměru 5 cm, jelikož jsme měli k dispozici omezené množství vzorku.

Kužel prášku jsem využila také pro určení hustoty prášku d_p (g/ml). Vytvořený kužel jsem opatrně stáhla hranou pravítka do vytárované záchytné nádoby a zvažila. Z hmotnosti a objemu kužele jsem určila hustotu.

Rovnice pro výpočet objemu kužele (ml):

$$V = \frac{1}{3} \cdot S_p \cdot v \quad (6)$$

kde S_p je plocha základny (cm^2) a v je výška kužele (cm).

7.3.5 Měření sypné hustoty

Sypná hustota byla měřena ve Scottově volumetru v souladu s požadavky lékopisu.³² Jednotlivé díly jsem sestavila a na horní násypku umístila sítko. Pro frakci LPA 100 jsem použila sítko na horní násypce velikosti 2,0 mm, pro ostatní frakce sítko 1,0 mm. Pod volumetr jsem umístila vytárovanou (s přesností na 0,1 mg) záchytnou nádobu o definovaném objemu 25,00 ml. Vzorek jsem po malých částech nasypávala na sítko pomocí nerezové lžičky. Vzorek jsem sypala do záchytné nádoby, dokud nenaplnil nádobku v nadbytku tvaru kužele. Přebytek jsem opatrně odstranila hladkým pohybem pomocí karty do roviny. Poté jsem pomocí štětce odstranila i zbytek prášku ulpělého na vnějších stěnách nádoby. Nádobu jsem zvážila a poznačila si hmotnost prášku.

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

$$d_b = \frac{m}{V} \quad (7)$$

kde V je objem záchytné nádoby (ml) a m je hmotnost vzorku (g).

7.3.6 Měření sypné a setřesné hustoty

Metoda byla měřena v souladu s požadavky lékopisu.³²

Suchý a prázdný odměrný válec jsem zvážila a zapsala táru. Pomocí připraveného papírového kornoutu jsem válec postupně naplnila vzorkem na daný objem 60 ml pro LPA 100; 158; 245 a 30 ml pro LPA 9 a 346. Válec jsem poté zvážila a zapsala si hmotnost vzorku v něm. Ze známého objemu a hmotnosti jsem spočítala sypnou hustotu d_c (g/ml). Odměrný válec jsem poté umístila na zařízení pro měření setřesné hustoty. Po zapnutí přístroje jsem na displeji nastavila počet sklepnutí (N) a stiskla tlačítko start. Po každém předem určeném počtu sklepnutí jsem si zaznamenala objem. Sklepávání pokračovalo až do počtu 1250. Jelikož mezi N_{500} a N_{1250} nebyl nikdy větší rozdíl než 2,0 ml, byl objem při N_{1250} označen jako setřesný objem V_t . Vypočítala jsem setřesnou hustotu d_t (g/ml) podle rovnice:

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (8)$$

kde m je hmotnost (g) a V_{1250} je setřesný objem (ml).

Pro stanovení frakcí LPA 100; 158; 245 jsem používala odměrný válec o objemu 100,0 ml (s dělením po 1,0 ml). Pro frakce LPA 9 a 346 jsem použila odměrný válec o objemu 50,0 ml (s dělením po 1,0 ml). U obou těchto frakcí bylo důvodem

nedostatečné množství vzorku. Měření jsem opakovala pětkrát pro každou frakci. Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 7–11 a na Obrázcích 7 a 8.

Pro studium dynamiky redukce objemu práškové vrstvy jsem sledovala změny v rozsahu počtu sklepnutí $N = 2–20$ vždy po dvou sklepnutích, $N = 20–100$ po deseti sklepnutích a poté při N_{130} ; N_{200} ; N_{500} a N_{1250} .

Ze zdánlivých objemů jsem vypočítala Hausnerův poměr:

$$HP = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (9)$$

kde V_0 je sypný objem v ml, V_{1250} je setřesný objem v ml. Výsledky jsou prezentovány formou Obrázku 8.

7.3.7 Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem

Hustotu pevných látek plynovým pyknometrem jsem měřila v souladu s požadavky lékopisu.³⁸

Pyknometr jsem zapnula a otevřela kohout tlakové lahve s heliem. Přístroj jsem nechala zhruba dvě hodiny stát při teplotě místnosti, aby se jeho vnitřní teplota ustálila, a provedla jsem kalibraci. Vyvolala jsem parametry analýzy, potvrdila počet výplachů a nastavila plnicí tlak při výplachu cely na 134,45 kPa a 10 vyplachovacích cyklů. Poté jsem potvrdila hodnotu průtoku tlaku (0,0345 kPa/min). Používala jsem měřicí celu o objemu 10 ml. Nasadila jsem si gumové rukavice, otevřela měřicí komoru a vložila prázdnou nádobku s fritou. Komoru jsem uzavřela a spustila kalibraci. Po dokončení první fáze kalibrace jsem vložila kalibrační standard – dvě kovové kuličky o objemu 3,185430 ml a 3,185404 ml. Do měřicí nádobky jsem pomocí volumetru navrstvila vzorek tak, aby dosahoval 0,5–1 cm pod okraj nádobky. Následně jsem nádobku zvažila a poznačila si hmotnost vzorku. Nádobku jsem opatrně zakryla fritou a vložila do cely pyknometru. Celu jsem utěsnila víkem. Po dokončení analýzy jsem zaznamenala teplotu, hodnoty hustoty a směrodatné odchylky. Měření jsem opakovala s novým vzorkem.

Měření se opakovalo pětkrát pro každou frakci, přičemž každý měřicí cyklus obsahoval taktéž pět měření. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 12.

Z pravé hustoty prášku d_s (g/ml) a jeho sypné hustoty z volumetru d_b (g/ml) jsem spočítala porozitu (%) dle rovnice:³⁷

$$P = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (10)$$

7.3.8 Měření rychlosti sypání

Nejprve jsem si nastavila metodu na přístroji Erweka určeném pro toto měření. Použila jsem kónickou nerezovou násypku o objemu 200,0 ml a výměnné otvory o průměru D 6; 8; 10; 12; 15 mm.

Otvor zvolené velikosti jsem připevnila k násypce o objemu 200,0 ml. Násypku jsem následně upevnila do přístroje. Pod násypku byla dána záchytná nádoba. Do kádinky jsem navážila 100,0 g vzorku a pomocí kovové lžičky jsem ho postupně převedla do násypky. Potom jsem vytáročovala záchytnou nádobu a stiskla tlačítko start. Pomocí stopky jsem změřila čas nutný k vysypání obsahu násypky (s). Pro všechny čtyři frakce jsem měření opakovala desetkrát. Rychlost sypání Q (g/s) jsem poté vyjádřila z hmotnosti vzorku a času sypání.

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 13.

7.3.9 Rovnice sypání

Pro modelaci závislosti rychlosti sypání Q (g/s) na průměru otvoru násypky D (cm) jsem použila dva modely: rovnici Beverloo a kol.⁴² a rovnici autorů Jones & Pilpel⁴⁶ (JP rovnice) popsané v teoretické části.

Rovnici Beverloo jsem vyjádřila ve tvaru vhodném pro odhad parametrů:

$$D = C^{-\frac{2}{5}} \cdot \left(\frac{Q}{d_b \cdot \sqrt{g}}\right)^{\frac{2}{5}} + k \cdot x \quad (11)$$

kde D je průměr otvoru v cm; C, k jsou parametry rovnice; Q je rychlost sypání v g/s; d_b je sypná hustota z volumetru v g/ml; g je gravitační zrychlení v cm/s^2 ($g = 982 \text{ cm/s}^2$); x je velikost částice v cm.

Z grafické závislosti mezi komplexní proměnnou a průměrem otvoru D (cm) jsem pro frakce LPA 158, 245 a 346 získala přímku, ve které směrnice vyjadřuje $C^{-2/5}$ a úsek na ose je roven násobku ($k \cdot x$). Získané parametry a hodnota korelačního koeficientu R jsou uvedeny v Tabulce 14.

Podobně jsem postupovala v případě modelace rychlosti sypání pomocí JP rovnice (rovnice 4). Pro jednotlivé frakce jsem graficky určila parametry rovnice A a n (převrácená hodnota exponentu) pro závislost mezi komplexní proměnnou ($Q / 24,6 \cdot d_b$) a průměrem otvoru D (cm). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 15, včetně hodnoty korelačního koeficientu R .

Přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání Q (g/s)

Z aktuálních parametrů dílčích **Beverloo rovnic** pro jednotlivé frakce LPA se známou velikostí částic jsem zpětně vypočítala rychlost sypání Q (g/s) pro jednotlivé otvory násypky a určila její odchylku (%) oproti experimentálně zjištěné hodnotě rychlosti sypání Q (g/s), vyjadřující přesnost matematického modelu. Výsledky přesnosti zpětného odhadu Q (predikce) jsou uvedeny v Tabulce 14.

Analogicky jsem postupovala v případě JP rovnice. Rovnici jsem převedla do tvaru vhodného k vyjádření rychlosti sypání:

$$Q = \left(\frac{D}{A} \right)^n \cdot 24,6 \cdot d_b \quad (12)$$

kde Q je rychlost sypání v g/s; D je průměr otvoru v cm; A , n jsou parametry rovnice; d_b je sypná hustota z volumetru v g/ml. Hodnota 24,6 odpovídá číselnému vyjádření známých proměnných: Ludolfova čísla a gravitačního zrychlení v rovnici 4. Rovnici 12 jsem použila pro vyjádření přesnosti zpětného odhadu Q . Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 15.

7.3.10 Hodnocení dynamiky konsolidace

V rozmezí počtu sklepnutí N 0–126 (geometrická řada) jsem pro velikostní frakce bezvodé laktosy vyjádřila průběžnou redukci objemu (ml) vrstvy ($V_N - V_t$) relativně k celkové změně objemu ($V_0 - V_t$) této vrstvy, kde V_N (ml) jsou dílčí objemy při počtu sklepnutí N . Význam V_0 (ml) a V_t (ml) je zmíněn výše.

Body v grafické závislosti $(V_0 - V_t) / (V_N - V_t)$ na počtu sklepnutí N jsem proložila přímkou, jejíž parametry **a** a **b**, včetně koeficientu korelace R jsou uvedeny v Tabulce 16.

Pro studium změny porozity P jsem použila veličinu K (faktor porozity) podle rovnice:³³

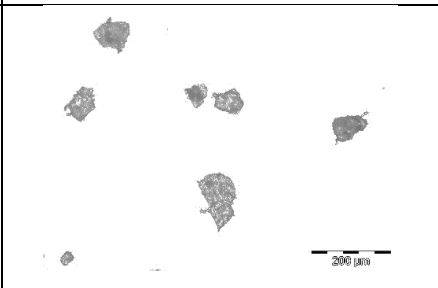
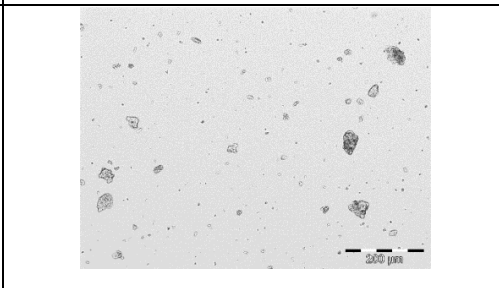
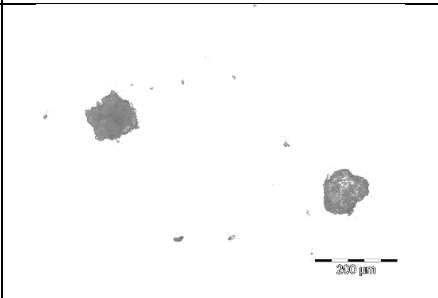
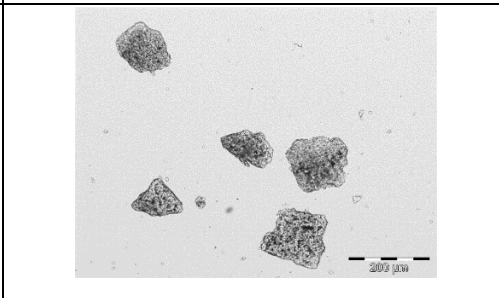
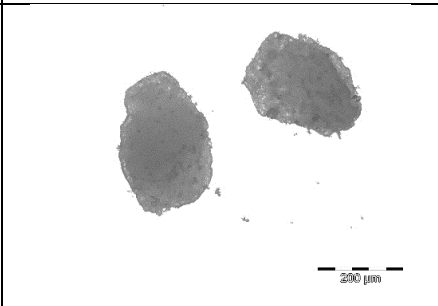
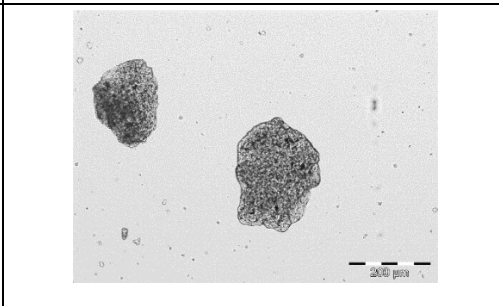
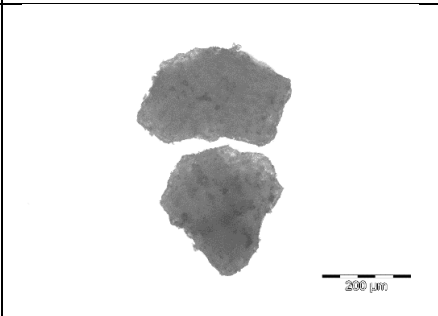
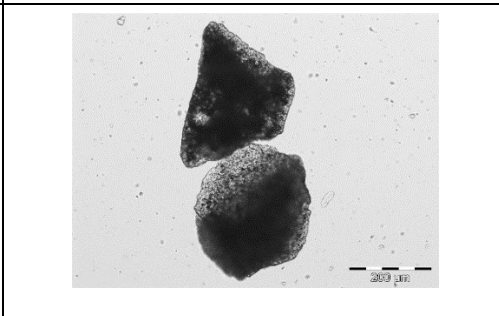
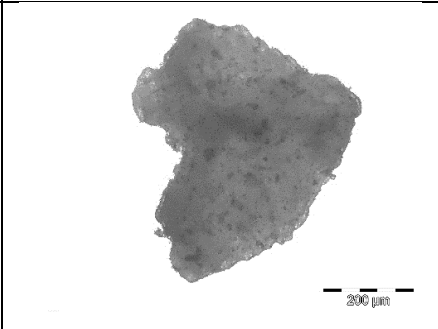
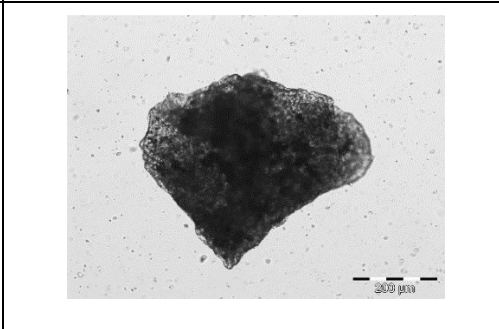
$$K = \frac{P^2 \cdot N}{(1 - P)} \quad (13)$$

z jehož závislosti na počtu sklepnutí N jsem získala parametry **e** a **f**. Výsledky, včetně koeficientu korelace R , jsou uvedeny v Tabulce 16. Ze směrnice přímky jsem vypočítala úhel vnitřního tření AIF ($^\circ$) jako arcus tangens.³³

7.3.11 Statistické zpracování

Pro vyhodnocení vlivu velikosti částic a použité metody na sypnou hustotu (d_b , d_p , d_c) jsem použila dvoufaktorovou analýzu rozptylu (ANOVA) v programu Excel. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5.

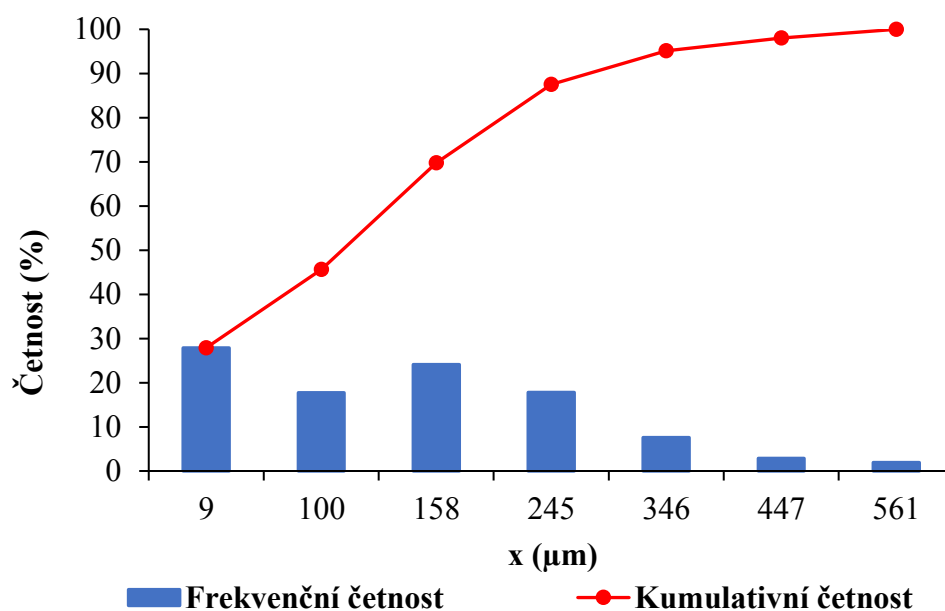
8 Výsledky

	Suchý	V mediu (Polysorbát 80)
LPA 9		
LPA 100		
LPA 158		
LPA 245		
LPA 346		

Obrázek 3 Mikroskopie

Tabulka 1 Frekvenční četnost (%) velikostních frakcí Lactopress Anhydrous (LPA) získaných síťovou analýzou

LPA	9	100	158	245	346	447	561
1	14,02	8,74	12,54	8,85	3,86	1,48	0,97
2	13,43	8,02	13,78	9,14	3,84	1,45	1,00
3	14,46	9,47	11,55	8,81	3,81	1,48	0,99
4	14,16	9,35	11,84	9,07	3,82	1,47	0,99
5	14,58	9,34	11,40	9,14	3,92	1,46	1,00
Průměr	14,13	8,98	12,22	9,00	3,85	1,47	0,99
%	27,90	17,74	24,13	17,77	7,60	2,90	1,95



Obrázek 4 Distribuční a kumulativní křivka Lactopress Anhydrous (LPA)

Tabulka 2 Sypná hustota d_b (g/ml) velikostních frakcí Lactopress Anhydrous (LPA) určená pomocí volumetru

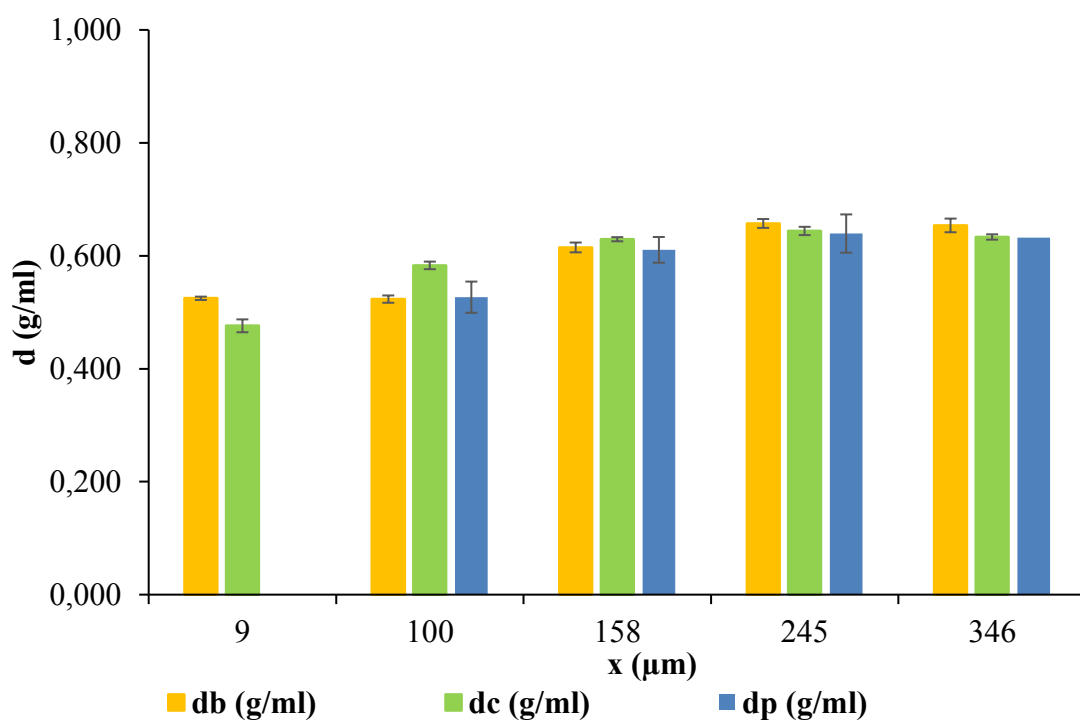
Frakce	LPA 9	LPA 100	LPA 158	LPA 245	LPA 346
	d_b (g/ml)				
1	0,5239	0,5365	0,6262	0,6703	0,6535
2	0,5221	0,5288	0,6170	0,6635	0,6358
3	0,5187	0,5270	0,6195	0,6591	0,6450
4	0,5253	0,5173	0,6190	0,6590	0,6377
5	0,5271	0,5165	0,6194	0,6521	0,6606
6	0,5227	0,5198	0,6188	0,6592	0,6689
7	0,5259	0,5191	0,6157	0,6403	0,6591
8	0,5257	0,5219	0,6082	0,6597	0,6468
9	0,5286	0,5275	0,6084	0,6543	0,6696
10	0,5274	0,5183	0,5952	0,6550	0,6614
Průměr	0,5247	0,5233	0,6148	0,6573	0,6538
SD	0,0029	0,0065	0,0087	0,0078	0,0121

Tabulka 3 Sypná hustota d_p (g/ml) velikostních frakcí Lactopress Anhydrous (LPA) určená při měření AOR

Frakce	LPA 100	LPA 158	LPA 245	LPA 346
	d_p (g/ml)			
1	0,5551	0,6766	0,6538	0,7106
2	0,5240	0,6145	0,6527	0,6152
3	0,5209	0,5897	0,6812	0,6132
4	0,5205	0,6253	0,6311	0,6755
5	0,5156	0,5798	0,6181	0,6253
6	0,5428	0,6130	0,6400	0,6117
7	0,5459	0,6158	0,6091	0,6031
8	0,5198	0,5835	0,6168	0,6291
9	0,5259	0,5991	0,6292	0,6176
10	0,4968	0,6080	0,6617	0,6208
Průměr	0,5267	0,6105	0,6394	0,6322
SD	0,0169	0,0277	0,0228	0,0339

Tabulka 4 Sypná hustota d_c (g/ml) velikostních frakcí Lactopress Anhydrous (LPA) určená pomocí odměrného válce

Frakce	LPA 9	LPA 100	LPA 158	LPA 245	LPA 346
	d_c (g/ml)				
1	0,4667	0,5900	0,6283	0,6383	0,6300
2	0,4700	0,5867	0,6283	0,6400	0,6300
3	0,4867	0,5750	0,6300	0,6417	0,6400
4	0,4900	0,5867	0,6250	0,6433	0,6367
5	0,4667	0,5767	0,6350	0,6567	0,6300
Průměr	0,4760	0,5830	0,6293	0,6440	0,6333
SD	0,0114	0,0067	0,0037	0,0073	0,0047










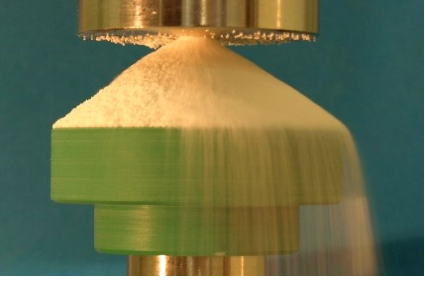
Obrázek 5 Porovnání sypných hustot (g/ml) z volumetru d_b , z odměrného válce d_c a z měření AOR d_p

Tabulka 5 Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pro hodnocení významnosti vlivu velikosti částic a metody stanovení sypné hustoty

Zdroj variability	Suma čtverců	Rozdíl	Střední čtverec	F	Hodnota P	F kritická
Frakce	0,19817	3	0,06605	250,52	<0,01	2,69
Sypná hustota	0,00816	2	0,00408	15,48	<0,01	3,08
Interakce	0,02096	6	0,00349	13,25	<0,01	2,18
Dohromady	0,02848	108	0,00026			
Celkem	0,25576	119				

Tabulka 6 Závislost AOR (°) na velikosti částic frakcí Lactopress Anhydrous (LPA)

Frakce	LPA 100	LPA 158	LPA 245	LPA 346
	AOR (°)			
1	40,6	33,9	35,8	34,3
2	41,3	36,3	36,4	34,6
3	41,0	38,4	33,9	35,4
4	41,3	36,1	35,7	36,3
5	38,9	37,8	35,5	35,0
6	40,5	36,4	35,7	35,2
7	39,8	36,6	35,9	36,2
8	41,1	37,5	36,0	35,9
9	41,1	37,1	34,3	35,6
10	42,4	36,8	34,5	35,5
Průměr	40,8	36,7	35,4	35,4
SD	0,9493	1,2181	0,8191	0,6497

	Bez laviny	S lavinou (po lavině)
LPA 100		
LPA 158		
LPA 245		
LPA 346		
Obrázek 6 AOR		

Tabulka 7 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí (N) pro frakci Lactopress Anhydrous LPA 9

N	1	2	3	4	5	Průměr	SD
0	0,4667	0,4700	0,4867	0,4900	0,4667	0,4760	0,0114
2	0,4746	0,4780	0,4949	0,4983	0,4828	0,4857	0,0104
4	0,4912	0,4862	0,5034	0,5069	0,4912	0,4958	0,0089
6	0,5000	0,5036	0,5123	0,5250	0,5000	0,5082	0,0107
8	0,5000	0,5036	0,5214	0,5345	0,5091	0,5137	0,0142
10	0,5091	0,5127	0,5309	0,5345	0,5091	0,5193	0,0124
12	0,5091	0,5222	0,5407	0,5444	0,5185	0,5270	0,0151
14	0,5185	0,5321	0,5407	0,5444	0,5283	0,5328	0,0103
16	0,5283	0,5321	0,5407	0,5547	0,5283	0,5368	0,0112
18	0,5283	0,5423	0,5509	0,5547	0,5385	0,5429	0,0105
20	0,5385	0,5423	0,5615	0,5547	0,5385	0,5471	0,0105
30	0,5490	0,5640	0,5725	0,5765	0,5600	0,5644	0,0108
40	0,5714	0,5755	0,5840	0,5880	0,5833	0,5805	0,0068
50	0,5714	0,5875	0,5840	0,5880	0,5833	0,5829	0,0067
60	0,5833	0,5875	0,5840	0,5880	0,5833	0,5852	0,0023
70	0,5833	0,5875	0,5840	0,5880	0,5833	0,5852	0,0023
80	0,5833	0,5875	0,5840	0,5880	0,5833	0,5852	0,0023
90	0,5833	0,5875	0,5959	0,6000	0,5833	0,5900	0,0076
100	0,5833	0,5875	0,5959	0,6000	0,5833	0,5900	0,0076
130	0,5833	0,5875	0,5959	0,6000	0,5833	0,5900	0,0076
200	0,5833	0,5875	0,5959	0,6000	0,5957	0,5925	0,0068
500	0,5957	0,6000	0,5959	0,6125	0,5957	0,6000	0,0072
1250	0,5957	0,6000	0,5959	0,6125	0,5957	0,6000	0,0072

Tabulka 8 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí (N) pro frakci Lactopress Anhydrous LPA 100

N	1	2	3	4	5	Průměr	SD
0	0,5900	0,5867	0,5750	0,5867	0,5767	0,5830	0,0067
2	0,6157	0,6069	0,5948	0,6017	0,5966	0,6031	0,0084
4	0,6321	0,6175	0,6106	0,6175	0,6234	0,6203	0,0080
6	0,6436	0,6342	0,6273	0,6400	0,6291	0,6348	0,0070
8	0,6495	0,6459	0,6389	0,6519	0,6467	0,6466	0,0049
10	0,6679	0,6705	0,6509	0,6705	0,6590	0,6638	0,0086
12	0,6808	0,6835	0,6635	0,6835	0,6718	0,6766	0,0088
14	0,6874	0,6902	0,6699	0,6902	0,6784	0,6832	0,0089
16	0,6874	0,6970	0,6832	0,6970	0,6851	0,6900	0,0066
18	0,6941	0,6970	0,6900	0,7040	0,6920	0,6954	0,0055
20	0,7010	0,7040	0,6900	0,7040	0,6990	0,6996	0,0058
30	0,7080	0,7111	0,6970	0,7111	0,7061	0,7067	0,0058
40	0,7080	0,7111	0,6970	0,7111	0,7061	0,7067	0,0058
50	0,7080	0,7111	0,6970	0,7111	0,7134	0,7081	0,0065
60	0,7152	0,7111	0,7041	0,7111	0,7134	0,7110	0,0042
70	0,7152	0,7111	0,7041	0,7111	0,7134	0,7110	0,0042
80	0,7152	0,7111	0,7041	0,7111	0,7134	0,7110	0,0042
90	0,7224	0,7184	0,7041	0,7184	0,7134	0,7153	0,0071
100	0,7224	0,7184	0,7041	0,7184	0,7134	0,7153	0,0071
130	0,7224	0,7184	0,7113	0,7258	0,7134	0,7183	0,0060
200	0,7224	0,7184	0,7113	0,7258	0,7134	0,7183	0,0060
500	0,7299	0,7258	0,7263	0,7333	0,7284	0,7287	0,0031
1250	0,7375	0,7333	0,7419	0,7411	0,7441	0,7396	0,0042

Tabulka 9 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí (N) pro frakci Lactopress Anhydrous LPA 158

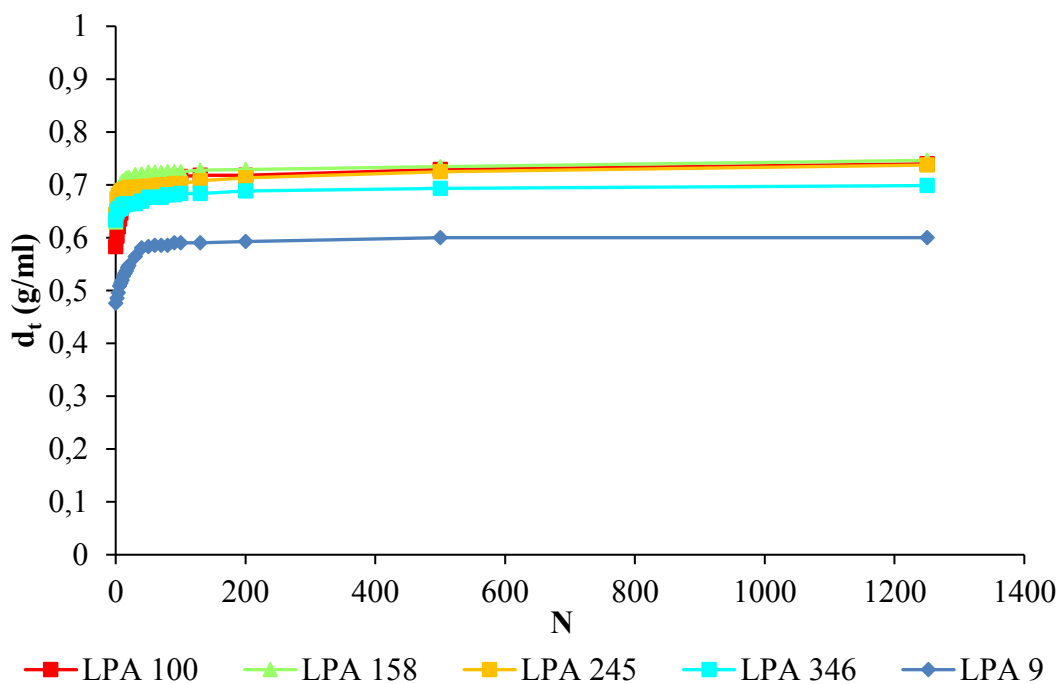
N	1	2	3	4	5	Průměr	SD
0	0,6283	0,6283	0,6300	0,6250	0,6350	0,6293	0,0037
2	0,6673	0,6557	0,6632	0,6579	0,6569	0,6602	0,0049
4	0,6855	0,6793	0,6750	0,6757	0,6743	0,6779	0,0046
6	0,6917	0,6917	0,6936	0,6944	0,6927	0,6928	0,0012
8	0,6981	0,7047	0,7000	0,7009	0,6991	0,7006	0,0025
10	0,7047	0,7047	0,7065	0,7075	0,7056	0,7058	0,0012
12	0,7047	0,7047	0,7132	0,7075	0,7056	0,7071	0,0036
14	0,7047	0,7113	0,7132	0,7075	0,7121	0,7098	0,0036
16	0,7113	0,7113	0,7132	0,7143	0,7121	0,7125	0,0013
18	0,7113	0,7113	0,7132	0,7143	0,7121	0,7125	0,0013
20	0,7113	0,7113	0,7132	0,7143	0,7189	0,7138	0,0031
30	0,7181	0,7113	0,7269	0,7212	0,7189	0,7193	0,0056
40	0,7181	0,7181	0,7269	0,7212	0,7189	0,7206	0,0037
50	0,7250	0,7181	0,7269	0,7212	0,7257	0,7234	0,0037
60	0,7250	0,7181	0,7269	0,7212	0,7257	0,7234	0,0037
70	0,7250	0,7181	0,7269	0,7212	0,7257	0,7234	0,0037
80	0,7250	0,7250	0,7269	0,7212	0,7257	0,7248	0,0022
90	0,7250	0,7250	0,7269	0,7212	0,7257	0,7248	0,0022
100	0,7250	0,7250	0,7269	0,7212	0,7257	0,7248	0,0022
130	0,7250	0,7250	0,7269	0,7282	0,7327	0,7276	0,0032
200	0,7250	0,7250	0,7340	0,7282	0,7327	0,7290	0,0042
500	0,7392	0,7250	0,7412	0,7353	0,7327	0,7347	0,0063
1250	0,7540	0,7392	0,7412	0,7500	0,7471	0,7463	0,0061

Tabulka 10 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí (N) pro frakci Lactopress Anhydrous LPA 245

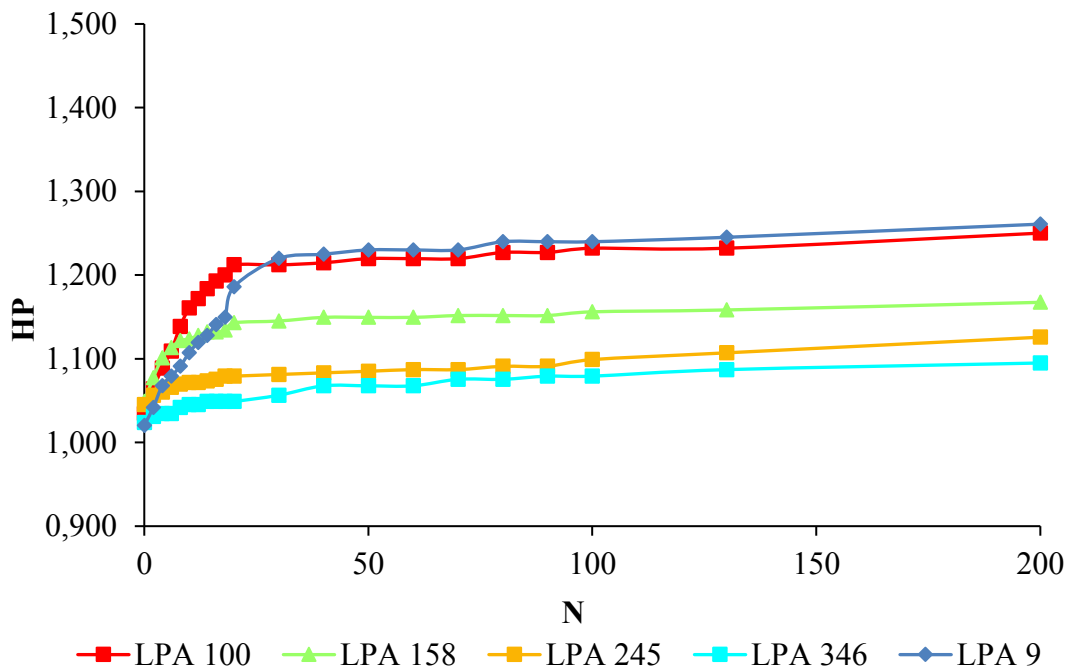
N	1	2	3	4	5	Průměr	SD
0	0,6383	0,6400	0,6417	0,6433	0,6567	0,6440	0,0073
2	0,6719	0,6678	0,6696	0,6772	0,6793	0,6732	0,0049
4	0,6779	0,6796	0,6754	0,6832	0,6852	0,6803	0,0040
6	0,6779	0,6857	0,6754	0,6893	0,6852	0,6827	0,0058
8	0,6839	0,6857	0,6814	0,6893	0,6912	0,6863	0,0040
10	0,6901	0,6919	0,6814	0,6893	0,6912	0,6888	0,0042
12	0,6901	0,6919	0,6814	0,6955	0,6912	0,6900	0,0052
14	0,6901	0,6919	0,6814	0,6955	0,6912	0,6900	0,0052
16	0,6964	0,6919	0,6814	0,6955	0,6912	0,6913	0,0059
18	0,6964	0,6982	0,6814	0,6955	0,6912	0,6925	0,0067
20	0,6964	0,6982	0,6875	0,6955	0,6973	0,6950	0,0043
30	0,6964	0,6982	0,6875	0,6955	0,6973	0,6950	0,0043
40	0,6964	0,6982	0,6875	0,7018	0,6973	0,6962	0,0053
50	0,6964	0,6982	0,6937	0,7018	0,6973	0,6975	0,0030
60	0,6964	0,6982	0,6937	0,7018	0,7036	0,6987	0,0040
70	0,6964	0,7046	0,6937	0,7018	0,7036	0,7000	0,0047
80	0,6964	0,7046	0,6937	0,7018	0,7036	0,7000	0,0047
90	0,6964	0,7046	0,7000	0,7018	0,7099	0,7025	0,0051
100	0,6964	0,7046	0,7000	0,7018	0,7099	0,7025	0,0051
130	0,7093	0,7111	0,7000	0,7018	0,7164	0,7077	0,0068
200	0,7093	0,7178	0,7064	0,7148	0,7164	0,7129	0,0049
500	0,7226	0,7245	0,7196	0,7283	0,7296	0,7249	0,0041
1250	0,7365	0,7385	0,7333	0,7352	0,7434	0,7374	0,0038

Tabulka 11 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí (N) pro frakci Lactopress Anhydrous LPA 346

N	1	2	3	4	5	Průměr	SD
0	0,6300	0,6300	0,6400	0,6367	0,6300	0,6333	0,0047
2	0,6407	0,6517	0,6508	0,6475	0,6517	0,6485	0,0047
4	0,6517	0,6517	0,6508	0,6586	0,6517	0,6529	0,0032
6	0,6632	0,6517	0,6508	0,6586	0,6517	0,6552	0,0054
8	0,6632	0,6517	0,6508	0,6586	0,6517	0,6552	0,0054
10	0,6632	0,6517	0,6621	0,6586	0,6632	0,6597	0,0049
12	0,6632	0,6517	0,6621	0,6702	0,6632	0,6621	0,0066
14	0,6632	0,6517	0,6621	0,6702	0,6632	0,6621	0,0066
16	0,6632	0,6632	0,6621	0,6702	0,6632	0,6643	0,0033
18	0,6632	0,6632	0,6621	0,6702	0,6632	0,6643	0,0033
20	0,6632	0,6632	0,6621	0,6702	0,6632	0,6643	0,0033
30	0,6632	0,6632	0,6621	0,6702	0,6632	0,6643	0,0033
40	0,6750	0,6632	0,6737	0,6702	0,6632	0,6690	0,0056
50	0,6750	0,6750	0,6737	0,6821	0,6750	0,6762	0,0034
60	0,6750	0,6750	0,6737	0,6821	0,6750	0,6762	0,0034
70	0,6750	0,6750	0,6737	0,6821	0,6750	0,6762	0,0034
80	0,6873	0,6873	0,6737	0,6821	0,6750	0,6811	0,0065
90	0,6873	0,6873	0,6737	0,6821	0,6750	0,6811	0,0065
100	0,6873	0,6873	0,6857	0,6821	0,6750	0,6835	0,0052
130	0,6873	0,6873	0,6857	0,6821	0,6750	0,6835	0,0052
200	0,6873	0,6873	0,6982	0,6945	0,6750	0,6885	0,0089
500	0,6873	0,7000	0,6982	0,6945	0,6873	0,6935	0,0060
1250	0,7000	0,7000	0,7111	0,6945	0,6873	0,6986	0,0087



Obrázek 7 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) velikostních frakcí LPA na počtu sklepnutí N



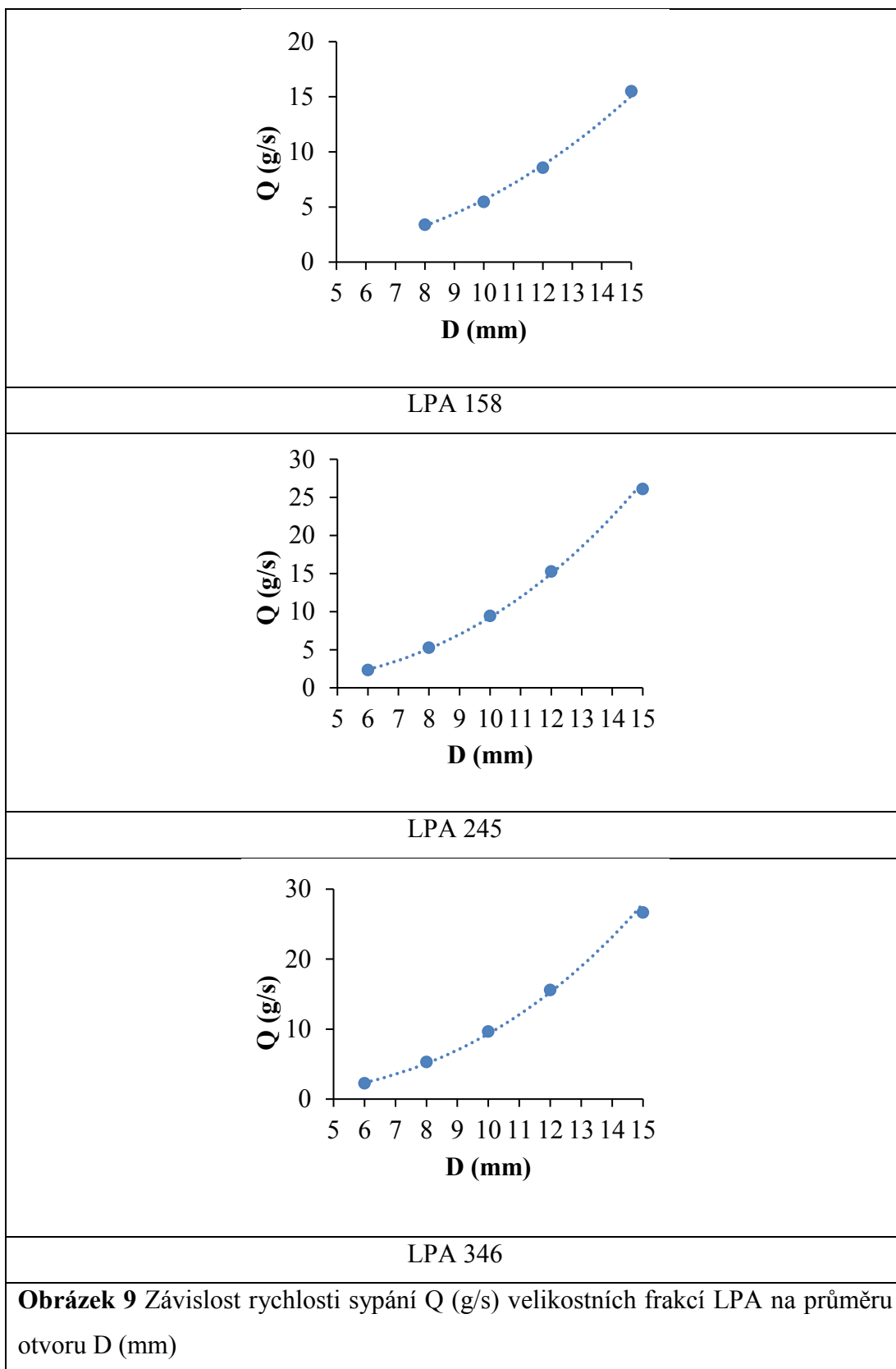
Obrázek 8 Závislost Hausnerova poměru HP velikostních frakcí Lactopress Anhydrous (LPA) na počtu sklepnutí (N) – detail do N = 200

Tabulka 12 Hustota pevných částic d_s (g/ml) a vliv sypné hustoty na porozitu P (%) práškového lože

Frakce	d_s (g/ml)	d_b (g/ml)	P_{db} (%)	d_c (g/ml)	P_{dc} (%)
9	1,5662	0,5247	66,5	0,4760	69,6
100	1,5682	0,5233	66,6	0,5830	62,8
158	1,5645	0,6148	60,7	0,6293	59,8
245	1,5632	0,6573	58,0	0,6440	58,8
346	1,5622	0,6538	58,1	0,6333	59,5

Tabulka 13 Rychlost sypání Q (g/s) frakcí LPA pro průměr otvoru D (cm)

x (μm)	D (cm)				
	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5
9	Nesype se				
100	Nesype se				
158	Nesype se	3,40	5,48	8,56	15,51
245	2,32	5,27	9,45	15,25	26,09
346	2,24	5,28	9,65	15,58	26,66



Tabulka 14 Parametry rovnice Beverloo a přesnost odhadu Q (g/s) pro velikostní frakce LPA

x (μm)	C	k	R	přesnost (%) odhadu Q
158	0,279	-1,20	0,9989	2,82
245	0,500	1,61	0,9996	2,18
346	0,532	1,64	0,9994	2,89
Průměr				2,63

Tabulka 15 Parametry rovnice Jones & Pilpel a přesnost odhadu Q (g/s) pro velikostní frakce LPA

x (μm)	A	n	R	přesnost (%) odhadu Q
158	1,501	2,42	0,9986	2,93
245	1,235	2,64	0,9995	2,65
346	1,223	2,71	0,9990	3,61
Průměr				3,06

Tabulka 16 Parametry rovnic pro hodnocení dynamiky změny objemu a porozity práškové vrstvy během skleпávání a úhel vnitřního tření AIF (°)

Frakce	Objem			Porozita			AIF (°)
	a	b	R ₁	e	f	R ₂	
LPA 9	0,91	0,12	0,9879	1,98	1,02	0,9996	45,5
LPA 100	1,89	0,06	0,9350	0,92	0,64	0,9998	32,5
LPA 158	2,20	0,05	0,9053	0,44	0,61	0,9999	31,5
LPA 245	1,58	0,02	0,9209	0,50	0,66	0,9998	33,5
LPA 346	1,28	0,03	0,9915	0,65	0,72	0,9998	35,8

9 Diskuse

Sypnost prášků hraje důležitou roli při výrobě farmaceutických produktů, kde mnoho procesů vyžaduje vhodnou, neměnnou a předvídatelnou sypnost prášků k zajištění plynulé produkce farmaceutických lékových forem a k zajištění jejich kvality.³⁴

Sypnost je ovlivněna fyzikálními vlastnostmi materiálu, jako je například velikost a tvar částic, struktura povrchu, okolní prostředí, tj. teplota a vlhkost, ale i výběrem zařízení používaných při zpracování a uchování materiálu.² Mezi faktory ovlivňující sypnost můžeme zařadit také vibrace, rozměry otvoru násypky a další. Význam sypnosti a jejího hodnocení spočívá především v možnosti předběžně předpokládat, jak se daný materiál bude v konkrétní situaci chovat, ať už jde o měrné stanovení, transport nebo uchování.¹¹

Tato diplomová práce se zabývá studiem sypných a konsolidačních vlastností velikostních frakcí bezvodé laktosy Lactopress® Anhydrous (LPA) v rozmezí velikosti částic od 80 μm do 400 μm . Hodnotila jsem vlastnosti materiálu pomocí statických i dynamických metod, které zahrnovaly ztrátu sušením, odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, stanovení sypné hustoty, měření sypného úhlu, měření setřesné hustoty, stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem a měření rychlosti sypání otvorem násypky.

Experimentální práce byly realizovány za standardních laboratorních podmínek při teplotě místnosti 24 ± 2 °C a relativní vlhkosti vzduchu 35 ± 10 %.

9.1 Charakterizace velikostních frakcí

Sypnost prášků je ovlivněna vlhkostí.²³ Proto jsem pro jednotlivé velikostní frakce prováděla na sušicích vahách stanovení **ztráty sušením**. Průměrné hodnoty obsahu vlhkosti se pohybovaly v rozmezí 0,40–0,52 %, což je v souladu s literaturou. Laktosa je charakterizována jako nehygrokopická látka a její ztráta sušením bývá obvykle do 0,5 %.³

Prosévání je metodou klasifikace **distribuce velikosti částic** prášků. Při sítování se částice rozdělí podle svého rozměru. Tato metoda je vhodná pro částice větší než 75 μm , jelikož na menší částice již nedostatečně působí gravitační síla. Je doporučeno⁸, aby se použila soustava sít, kde v řadě za sebou jdoucí síta mají plochu

otvorů měnící se s násobkem $\sqrt{2}$. Koncový bod se určí tak, že hmotnost podsítného se na každém sítu oproti předchozímu vážení nemění o více než 5 %.

Pro prosévání jsem použila síta o rozměru 80; 125; 200; 300; 400; 500 a 630 μm . V Tabulce 1 a na Obrázku 4 jsou uvedeny výsledky hodnocení sítové analýzy pro pět síťovacích cyklů. Jak ukazuje obrázek, nejvyšší zastoupení, tj. frekvenční četnost (%), mají frakce 1–80 μm (cca 30%) a 125–200 μm (cca 25 %). Distribuce částic LPA je poměrně široká. Protože síťování je vhodné pro vzorky, kde nejméně 80 % částic je větších než 75 μm , což je v případě LPA problematické, byly výsledky sítové analýzy považovány za ilustrativní, stejně jako odhad středního rozměru 112,5 μm , tj. medián částic pro kumulativní četnost 50 %.

Síťování bylo rovněž použito především k zajištění dostatečného množství vzorků velikostních frakcí 1–80; 80–125; 125–200; 200–300; 300–400 μm LPA pro zkoušky uvedené dále. Frakce 400–500 a 500–630 μm měly malé zastoupení a nemohly být v experimentu hodnoceny. Jednotlivé frakce jsem označila středním rozměrem x (μm) LPA 9; LPA 100; LPA 158; LPA 245 a LPA 346 vyjadřujícím geometrický průměr rozmezí síť a vypočítaným z rovnice:⁴⁷

$$x = \sqrt{x_1 \cdot x_2} \quad (14)$$

kde x_1 je velikost síť spodní hranice rozsahu a x_2 je velikost síť horní hranice rozsahu.

Měření sypné hustoty

Pro charakterizaci frakcí jsem určila sypnou hustotu. Sypná hustota vyjadřuje poměr hmotnosti nesetřesené vrstvy prášku a jejího objemu. Tento objem zahrnuje interpartikulární objem, a proto sypná hustota závisí jak na pravé hustotě částic, tak na jejich vzájemném uspořádání ve vrstvě prášku. Způsob, jakým se s práškem zachází, se projeví v jeho sypné hustotě.³² Proto je důležité dbát na to, aby se při měření zabránilo jakýmkoli nežádoucím vibracím, které by výsledek mohly zkreslit.

Sypná hustota prášku primárně závisí na distribuci velikosti částic, tvaru částic a jejich tendenci adherovat jedna k druhé. Hustota se obecně zvyšuje s rostoucí velikostí částic, vyšší hodnoty byly registrovány pro frakce 158–346 μm . U malých částic, které mohou vytvořit shluky díky kohezivním silám, vzniknou velké mezery vyplněné vzduchem. Výsledkem je pak nižší sypná hustota. Roli pochopitelně hraje také

intrapartikulární pórovitost. U částic s širokou distribucí velikostí může být ale naopak sypná hustota vysoká, neboť menší částice vzduchové mezery vyplní.³⁷

Pro studium vlivu metody na výslednou hodnotu hustoty jsem použila tři metody: sypnou hustotu d_b (g/ml) ve volumetru, sypnou hustotu d_c (g/ml) v odměrném válci a využila jsem rovněž kužel vzniklý při měření AOR. Tuto sypnou hustotu jsem označila d_p (g/ml).

Při měření ve **Scottově volumetru** propadává prášek sítkem, prochází skleněnou nádobou se sklíčky a propadává do záchytné nádobky. Výhodou volumetru je, že subjektivní vliv operátora je eliminován. Pro frakce LPA 9 a LPA 100 jsem použila sítko s velikostí ok 2,0 mm, protože jemnějším sítkem (1,0 mm) vzorky špatně procházely a oka se zahlcovala. Při měření těchto frakcí jsem pozorovala vznik elektrostatického náboje; částice se zachytávaly na přepážkách a na spodní hraně otvoru násypky. Výsledky měření sypné hustoty d_b (g/ml) jsem zaznamenala do Tabulky 2. Průměrná sypná hustota stanovená pomocí volumetru se pro velikostní frakce pohybovala v rozmezí 0,5233–0,6573 g/ml. Sypná hustota d_b (g/ml) se zvyšuje s rostoucí velikostí částic.

Sypnou hustotu jsem měřila také v **odměrném válci**. Aby nedošlo k ovlivnění vrstvy prášku částicemi dopadajícími z velké výšky, použila jsem k usměrnění částic papírový kornout. Problémem měření ve válci může být nepřesné odečtení objemu, protože hladina vrstvy prášku není rovná jako u kapalin.²⁸

Výsledky měření d_c (g/ml) jsou shrnuty v Tabulce 4. Velikostní frakce LPA 346 má hustotu nižší než frakce LPA 245, což by mohlo souviset se vzájemným uspořádáním částic ve vrstvě a tvarem částic. Menší částice LPA 245 jsou pravidelnější (Obrázek 3) a lze očekávat, že ve stejném objemu je jich více, což ovlivní i obsah vzduchu ve vrstvě a následně sypnou hustotu.

Při pomalém vrstvení do kužele je prášek uspořádán podle svých vazebných sil s mezičásticovými prostory analogicky předchozím metodám. Sypnou hustotu d_p (g/ml) jsem proto určila také z hmotnosti a objemu **kužele** vytvořeného při měření sypného úhlu (AOR) analogicky podle rovnice 7. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 3. Frakci LPA 9 nebylo možné hodnotit, neboť se z násypky nesypala žádným vhodným otvorem.

Porovnání metod stanovení sypané hustoty frakcí LPA je ilustrováno na Obrázku 5. Pro posouzení významnosti vlivu metody a velikosti částic na hustotu jsem použila dvoufaktorovou analýzu rozptylu (ANOVA) na hladině $\alpha = 0,05$. Jak ukazují výsledky v Tabulce 5, je vliv velikosti částic i metody stanovení významný ($p < 0,01$), významná je i interakce těchto faktorů. Protože sypaná hustota je přímo závislá na uspořádání částic v práškové vrstvě, je tento závěr potvrzením důležitosti správného a pečlivého vrstvení. To je v souladu s literárními údaji o vlivu metody a zkušenosti operátora při hodnocení sypané hustoty prášků.²⁸

Měření setřesné hustoty

Setřesná hustota d_t (g/ml) je hustota získaná sklepáváním vzorku v nádobě (odměrný válec), která byla na začátku měření, naplněna určitým objemem vzorku o známém množství. Počáteční sypanou hustotu jsem označila d_c (g/ml), jak je uvedeno výše.

Je doporučeno sklepávat z určité výšky konstantní rychlostí a proces ukončit, když je rozdíl mezi sklepnutími menší nebo roven 1 ml.³² Bylo zjištěno, že porovnání počátečního objemu s finálním setřesným objemem (např. pomocí Hausnerova poměru, HP) není postačujícím k charakterizaci vlastností práškových materiálů, neboť různé materiály mohou mít stejný HP, přestože průběh redukce objemu práškového lože je rozdílný.¹⁴ Sledovala jsem proto také průběh změn v rozsahu počtu sklepnutí N 0–1250 podrobně, jak je specifikováno v metodické části. Výsledky pro jednotlivé frakce jsou uvedeny v Tabulkách 7–11 a na Obrázcích 7 a 8.

Problémem měření je, že hladina setřesené vrstvy prášku není v rovině. Jelikož není možné zasahovat do vrstvy prášku (např. kopistkou), aby nedošlo ke konsolidaci svrchní vrstvy prášku, která by mohla mít za následek ovlivnění reprodukovatelnosti metody, je doporučeno hodnotu dílčího setřesného objemu V_N (ml) odečíst jako průměr hladin:²⁸

$$V_t = \frac{(V_1 + V_2)}{2} \quad (15)$$

kde V_1 (ml) je objem odpovídající spodní hranici sklonu hladiny prášku a V_2 (ml) je objem odpovídající horní hranici sklonu hladiny prášku. To je důležité především u volně sypaných materiálů, kde jsou mezi částicemi slabší interakce.

Z počátečního a finálního setřesného objemu jsem vyjádřila Hausnerův poměr, HP. Hodnoty HP se pohybovaly v rozmezí 1,10–1,27. Hausnerův poměr klesal s rostoucí velikostí částic frakcí LPA. V souladu s obecně akceptovanou stupnicí pro hodnocení sypnosti³⁶ je možné tok frakce LPA 346 označit jako výborný, tok frakce LPA 245 jako dobrý, u frakce LPA 158 jde o tok přiměřený a frakce LPA 9 a 100 vykazují tok průměrný.

Vliv počtu sklepnutí N na setřesnou hustotu je zachycen na Obrázku 7, zatímco na Obrázku 8 je zaznamenána závislost HP na N v detailu do N = 200, kdy jsou změny nejvýraznější. Přitom oblast, kdy dochází k největší objemové redukci vrstvy prášku je cca do N = 20, případně N = 30 sklepnutí. Je možné si povšimnout, že křivky na Obrázcích 7 a 8 nejsou pro velikostní frakce uspořádány stejně. HP vyjadřuje poměr aktuální setřesné hustoty k původní sypné hustotě a lépe vystihuje relativní změny v loži prášku. Pro zobrazení průběhu sklepnutí je tedy vhodnější než grafické zobrazení změny objemu nebo hustoty.

Měření sypného úhlu

Díky hodnocení sypného úhlu (AOR) lze určit tokové vlastnosti prášku a zároveň předpovídat jeho pravděpodobné chování při výrobních procesech. Měření sypného úhlu je spojeno s vrstvením prášku do tvaru kužele. Při pomalém vrstvení se uplatňují mezičásticové síly, které dávají vznik kuželi s přirozeným úhlem sklonu.

Sypný úhel úzce souvisí se třením částic mezi sebou a je závislý na použité metodě měření. K dispozici jsou čtyři základní metody měření sypného úhlu.¹⁰ Pokud je kužel vytvořen na loži téhož materiálu, uplatňují se interpartikulární vazby. Tato varianta měření je doporučena.³⁶ U frakcí LPA 100, LPA 158 a LPA 245 byla zvolena základna o průměru 10 cm. Frakce LPA 346 byla měřena za použití základny o průměru 5 cm, jelikož bylo k dispozici nedostatečné množství vzorku.

Základním požadavkem je pomalé a plynulé vrstvení bez efektu padajících částic, které by mohly kužel konsolidovat. Je proto vhodné, aby se násypka pohybovala pomalu nahoru s tím, jak kužel roste a materiál se sypal otvorem plynule, ale pomalu. Frakce LPA 245 a LPA 346 se dobře sypaly otvory velikosti 6 mm. Pro nedostatečně plynulé sypání menšími otvory bylo třeba pro frakci LPA 158 použít otvor 12 mm a pro frakci LPA 100 otvor 15 mm. U této frakce se v průběhu sypání otvorem občas

vytvářela klenba (*arching*) a bylo třeba jemně poklepat lžičkou o stěnu násypky pro obnovení toku. Výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 6 a na Obrázku 6. Zjistila jsem, že s rostoucí velikostí částic se sypný úhel zmenšuje, což je v souladu s obecným chápáním vlivu velikosti částic na sypnost.³⁵ Pro frakce LPA 245 a LPA 346 jsou průměrné hodnoty sypného úhlu 35,4° totožné. Na základě obecně akceptované stupnice dle Carra³⁶ pro hodnocení toku mohu popsat tok frakce LPA 245 a 346 jako dobrý, u frakce LPA 158 se jedná o tok přiměřený, u frakce LPA 100 jde o tok průměrný. Výsledky hodnocení frakce 346 μm jsou tedy odlišné od výsledků uvedených výše pro Hausnerův poměr.

Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem

Základem měření je stanovení objemu, který zaujímá pevná fáze prášku o známé hmotnosti. Je důležité poznamenat, že zmíněný objem nezahrnuje otevřené póry prášku, avšak zahrnuje póry uzavřené a pro měrný plyn nedostupné. Jako měrný plyn se s výhodou používá helium kvůli své schopnosti prostupovat i do velmi malých otevřených pórů.³⁸

Měrnou nádobku pyknometru jsem plnila pomocí volumetru. Tento postup byl zvolen pro standardizaci plnění nádoby. Výsledky měření jsou shrnuty v Tabulce 12. Hodnoty pravé hustoty d_s (g/ml) jednotlivých velikostních frakcí LPA se pohybovaly v rozmezí 1,5622–1,5682 g/ml a byly prakticky neovlivněné velikostí frakce.

Pro jednotlivé studované frakce jsem z pravé hustoty d_s (g/ml) a sypné hustoty d_b (g/ml) vypočítala porozitu P (%) podle rovnice³⁷ 10. Porozita vyjadřuje podíl vzduchem vyplněných mezičásticových prostor. V souboru dokonale sférických částic není porozita závislá na velikosti částic. Avšak u reálných prášků porozita roste s klesající velikostí částic, protože částice mají tendenci aglomerovat a zadržovat vzduch.³⁷ S rostoucí velikostí částic porozita práškové vrstvy frakcí LPA klesala, což je v souladu s výše zmíněnými výsledky hustoty frakcí.

Pro porovnání jsem určila taktéž porozitu vypočítanou ze sypné hustoty měřené v odměrném válci d_c (g/ml). Získané hodnoty P_{dc} v rozmezí 58,8–69,6 % se liší od hodnot porozity P_{db} v rozmezí 58,0–66,6 % (viz Tabulka 12), což znovu ukazuje již dříve zmíněný významný vliv metody stanovení sypné hustoty. Nejvýraznější rozdíl byl zaznamenán pro frakci s nejmenšími částicemi, tedy LPA 9.

9.2 Dynamické testování sypnosti

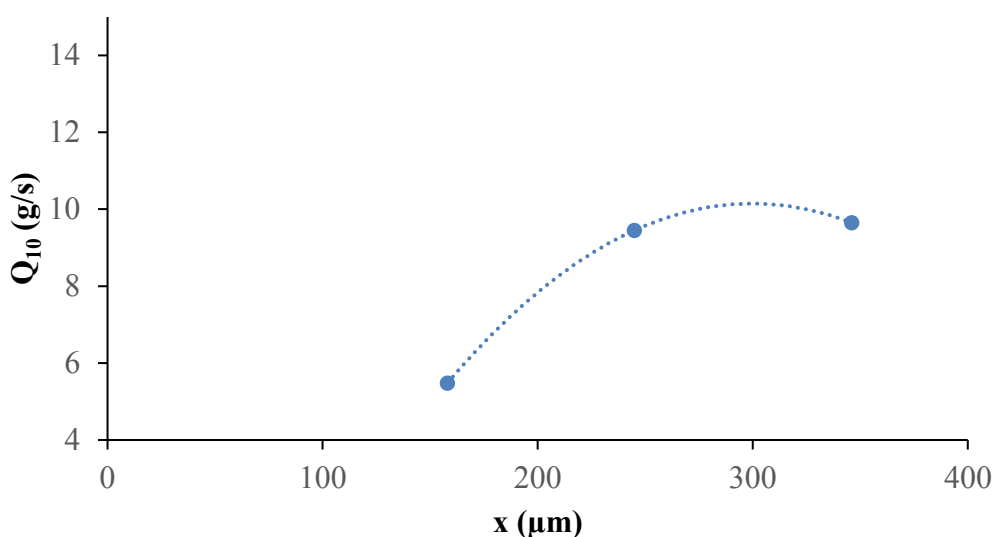
Měření rychlosti sypání

Za jednu z nejlepších metod hodnocení sypnosti je považováno měření rychlosti sypání otvorem násypky. Hmotnostní rychlost sypání Q (g/s) jsem určila měřením času sypání 100,0 g vzorku umístěného v nerezové kónické násypce. Pro každou velikostní frakci se měření provádělo s vyměnitelnými otvory o průměru 6; 8; 10; 12 a 15 mm. Přehled výsledků je uveden v Tabulce 13.

Rychlost sypání je závislá na použité metodě. Na výsledky měření má vliv průměr a tvar otvoru, materiál násypky, průměr a výška práškového lože.³⁶ Měření rychlosti sypání je možné provádět pouze u vzorků, které mají schopnost téci plynule, bez poruch. Pro kohezivní materiály je měření nevhodné.³⁶ Kompletní měření všemi otvory bylo proto možné realizovat pouze pro frakce LPA 245 a LPA 346. Frakce LPA 158 neprocházela otvorem o průměru 6 mm. Hmotnostní rychlost sypání Q (g/s) se zvyšuje se zvětšujícím se průměrem otvoru D (mm). Závislost má průběh mocninné funkce a je zachycena na Obrázku 9.

Frakce LPA 100 byla charakterizována jako průměrně tekoucí podle hodnoty AOR, a bylo nutné použít otvor o průměru 15 mm s občasným poklepem o stěny násypky pro obnovu toku. Měření rychlosti sypání všemi zmíněnými otvory tedy nemohlo být realizováno stejně jako u frakce LPA 9, která se nesypla žádným otvorem.

Zjistila jsem, že rychlost sypání je ovlivněna také velikostí částic. Čím je velikost částic větší, tím vyšší je rychlost sypání otvorem o stejném průměru, závislost však dosahuje určitého maxima a poté rychlost sypání klesá. Pro frakce LPA bylo pro otvor 10 mm zaznamenáno maximum v oblasti $x = \text{cca } 300 \mu\text{m}$ (Obrázek 10). Podobná závislost byla již dříve detekována např. pro frakce sorbitolu⁴³ a je v souladu s poznatkou, že pro každou látku existuje oblast, ve které rychlost sypání roste se zvětšujícími se částicemi, ale poté inverzně klesá.⁴⁸



Obrázek 10 Závislost rychlosti sypání Q (g/s) otvorem 10 mm na velikosti částic LPA

Rovnice sypání

Modelace závislosti rychlosti sypání Q (g/s) monodisperzního materiálu na průměru otvoru násypky D (cm) je možná pomocí rovnic sypání. V této práci byly využity rovnice sypání Beverloo⁴² a Jones & Pilpel⁴⁶ které jsou uvedeny v teoretické části. Pro získání aktuálních parametrů rovnic pro velikostní frakce LPA 158, LPA 245 a LPA 346 jsem vynesla závislost mezi průměrem otvoru D (cm) a komplexní proměnnou, jak je uvedeno v metodické části.

Z grafické závislosti byly následně určeny parametry rovnice Beverloo (C , k), které jsou uvedeny v Tabulce 14. Průměr otvoru násypky je transformován fixní hodnotou exponentu $2/5$.⁴² I když byly zjištěné hodnoty korelačního koeficientu v rozmezí 0,9989–0,9999 vysoké, hodnoty koeficientu vysypání C ležely pod obvykle uváděným rozmezím 0,55–0,65⁴² a hodnota tvarového faktoru k byla dokonce záporná pro frakci LPA 158. To potvrzuje, že platnost rovnice je vázána na částice větší než 200 μm , příp. 500 μm .⁴⁴ U malých částic je tok otvorem ovlivněn tlakovými změnami v oblasti otvoru. Model Beverloo tedy nebyl považován za zcela vhodný pro hodnocené frakce LPA.

Pro vyjádření přesnosti zpětného odhadu z aktuálních parametrů rovnice byly pro jednotlivé frakce pomocí rovnice 3 vypočítány rychlosti sypání a vyjádřena procentní odchylka experimentální a odhadnuté hodnoty Q . Průměrná přesnost pro monodisperzní vzorek byla 2,63 %. Farmaceutické materiály však obvykle zcela monodisperzní nejsou, a proto bylo cílem také vyjádřit orientačně přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání pro polydisperzní LPA. K výpočtu byla vyjádřena průměrná rychlost jednotlivými otvory bez ohledu na velikostní frakci, byly určeny parametry této rovnice, pro dosazení do rovnice 3 byl využit střední rozměr (medián) $x_{50} = 125 \mu\text{m}$, určený pomocí DLS (dynamický laserový rozptyl) a vyjádřen zpětně odhad rychlosti jednotlivých frakcí. Přesnost odhadu se zhoršila na cca 20 %. To potvrzuje, že modelování rovnicí sypání je vhodné pouze pro monodisperzní vzorky.

Podobně jsem vynesla závislost mezi průměrem otvoru D (cm) a komplexní proměnnou pro JP rovnici (viz část 7.3.9). Z mocninné rovnice jsem pro jednotlivé frakce získala parametr A a n , který vyjadřuje reciprokovou hodnotu exponentu JP rovnice. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 15. Hodnoty aktuálních exponentů byly v rozmezí $n = 2,42-2,71$.

Analogicky jsem následně pomocí parametrů rovnice vyjádřila přesnost zpětného odhadu pro frakce. Průměrná přesnost pro jednotlivé frakce byla srovnatelná (3 %) s rovnicí Beverloo; analogické byly i výsledky při výpočtu z polydisperzního vzorku. Jednodušší odhad parametrů je výhodou JP rovnice, navíc rovnice není omezena svou platností na částice určitého rozměru.

9.3 Dynamika konsolidace

Jak bylo uvedeno dříve, Hausnerův poměr nepopisuje průběh konsolidace partikulárních materiálů zcela výstižně a je vhodné sledovat dynamiku konsolidace.²⁸ V této práci bylo hodnocení změn práškového lože velikostních frakcí bezvodé laktosy gravitačním sklepáváním prováděno pro geometrickou řadu sklepnutí $N = 0, 2, 6, 14, 30, 32$ a 126.

Změny objemu byly posuzovány vynesáním závislosti komplexní proměnné $(V_0 - V_t) / (V_N - V_t)$ na počtu sklepnutí N . Body v grafické závislosti jsem proložila přímkou, jejíž parametry **a** a **b**, včetně koeficientu korelace R_1 jsou uvedeny v Tabulce 16. Hodnota korelačního koeficientu R_1 se pohybovala v rozmezí 0,9053–0,9915.

Protože výsledek nebyl zcela uspokojivý, byla dynamika sklepávání modelována podle rovnice 13. Autoři Varthalis & Pilpel využili parametr K (faktor porozity) pro studium anomálií vlastností práškových směsí paracetamolu s laktosou a oxytetracyklinu s laktosou. Po vynesání závislosti K na počtu sklepnutí N byla získána přímkou, jejíž parametry **e** a **f** jsou také uvedeny v Tabulce 16. Hodnota korelačního koeficientu R_2 se pohybovala v rozmezí 0,9996–0,9999. Směrnice přímky umožňuje výpočet úhlu vnitřního toku, který vyjadřuje podle autorů úhel vnitřního tření AIF ($^\circ$). Pro studované frakce laktosy se hodnoty AIF pohybovaly v rozsahu 31,5–45,5 $^\circ$, přičemž nejvyšší hodnoty dosahovala frakce LPA 9. Tato frakce měla velmi omezenou sypanost, jak bylo již dříve zmíněno.

10 Závěry

Z výsledků experimentální části diplomové práce vyplynuly následující závěry pro sypné a konsolidační chování velikostních frakcí bezvodé laktosy:

- Na základě sítové analýzy měly nejvyšší frekvenční četnost (%) frakce 1–80 μm (cca 30%) a 125–200 μm (cca 25 %).
- Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu (ANOVA) na hladině $\alpha = 0,05$ prokázaly významný vliv velikosti částic a metody stanovení sypné hustoty ($p < 0,01$), významná je i interakce těchto faktorů.
- Hodnoty Hausnerova poměru se pohybovaly v rozmezí 1,10–1,27 a byly přímo úměrné velikosti částic LPA. Na základě hodnot HP lze tok frakce LPA 346 označit jako výborný, LPA 245 jako dobrý, LPA 158 jako přiměřený, frakce LPA 100 a LPA 9 vykazovaly tok průměrný.
- S rostoucí velikostí částic se sypný úhel zmenšuje. Na základě AOR je tok frakcí LPA 245 a 346 charakterizován jako dobrý, LPA 158 jako přiměřený, LPA 100 jako průměrný.
- Hodnoty pravé hustoty d_s (g/ml) jednotlivých velikostních frakcí LPA v rozmezí 1,5622–1,5682 g/ml nebyly ovlivněny velikostí částic.
- Hodnoty porozity v rozmezí 58,0–69,6 % byly ovlivněny sypnou hustotou podle metody jejího určení. Nejvýraznější rozdíl byl zaznamenán pro frakci LPA 9. S rostoucí velikostí částic velikostních frakcí porozita klesala.
- Rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí bezvodé laktosy kónickou násypkou se nelineárně zvyšuje se zvětšujícím se průměrem otvoru D (mm) v rozmezí 6–15 mm. Frakce s menší velikostí než 158 μm nemohly být hodnoceny, neboť se otvory nesypaly.
- Mocinná závislost Q – D byla modelována rovnicí Beverloo a rovnicí Jones & Pilpel. Jednodušší odhad parametrů při srovnatelné přesnosti zpětného odhadu rychlosti sypání je výhodou JP rovnice.

- Pro frakce LPA 158–346 μm byla detekována nelineární závislost rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti částic s maximem v oblasti $x = \text{cca } 300 \mu\text{m}$.
- Ze směrnice grafické závislosti změn porozity (faktor porozity) na počtu sklepnutí N byl odhadnut úhel vnitřního tření. Nejvyšší úhel $45,5^\circ$ byl zjištěn pro frakci LPA 9, jejíž sypné vlastnosti byly ze všech frakcí nejhorší.

11 Použitá literatura

- ¹ GAD, S. C.: *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes*. 2008. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1370 s., ISBN 978-0-470-25958-0. LEE, B.-J.: *Powder Characteristics*. s. 901–919.
- ² PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60–84. ISSN 01478087.
- ³ SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th Ed., 2017. London: Pharmaceutical Press, 1184 s., ISBN 978-0-85711-271-2. PENZ, F. K., ZELEDNIK, J. A.: *Lactose, Anhydrous*. s. 506–509.
- ⁴ VASILENKO, A., KOYNOV, S., GLASSER, B. J., MUZZIO, F. J.: Role of consolidation state in the measurement of bulk density and cohesion. *Powder Technology*, 2013, 239, s. 366–373. ISSN 00325910.
- ⁵ BOSCHINI, F., DELAVAL, V., TRAINA, K., VANDEWALLE, N., LUMAY, G.: Linking flowability and granulometry of lactose powders. *International Journal of pharmaceutics*. 2015, 494 (1), s. 312–320. ISSN 03785173.
- ⁶ SCHÜSSELE, A., BAUER-BRANDL, A.: Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 257 (1–2), s. 301–304. ISSN 03785173.
- ⁷ McGLINCHEY, D. (Ed.): *Characterisation of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. BATES, N.: *Characterisation of bulk materials – industrial practise*. s. 206–229.
- ⁸ Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Grada Publishing: Praha, CZ, 2016; pp 424–427.
- ⁹ LIU, K.: Some factors affecting sieving performance and efficiency. *Powder Technology*, 2009, 193 (2), s. 208–213. ISSN 00325910.
- ¹⁰ 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 16722515.
- ¹¹ GANESAN, V., ROSENTRATER, K. A., MUTHUKUMARAPPAN, K.: Flowability and Handling Characteristics of Bulk Solids and Powders – a review with

implications for DDGS. *Biosystems Engineering*, 101 (4), 2008, s. 425–435. ISSN 15375110.

¹² CAPECE, M., SILVA, K. R., SUNKARA, D., STRONG, J., GAO, P.: On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behavior: Flowability of pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 511 (1), s. 178–189. ISSN 03785173.

¹³ LI, Q., RUDOLPH, V., WEIGL, B., EARL, A.: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 280 (1–2), s. 77–93. ISSN 03785173.

¹⁴ LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J. C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N.: Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technology*, 2012, 224, s. 19–27. ISSN 00325910.

¹⁵ BASERINIA, R., SINKA, I. C., RAJNIK, P.: Vacuum assisted flow initiation in arching powders. *Powder Technology*, 2016, 301 (1), s. 493–502. ISSN 00325910.

¹⁶ McGLINCHEY, D. (Ed.): *Characterisation of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. ROBERTS, A. W.: *Characterisation for hopper and stockpile design*. s. 85–131.

¹⁷ JOHANSON, K.: Rathole stability analysis for aerated powder materials. *Powder Technology*, 2004, 141 (1–2), s. 161–170. ISSN 00325910.

¹⁸ BERTUOLA, D., VOLPATO, S., CANU, P., SANTOMASO, A. C.: Prediction of segregation in funnel and mass flow discharge. *Chemical Engineering Science*, 2016, 150 (21), s. 16–25. ISSN 00092509.

¹⁹ CARPIN, M., BERTELSEN, H., DALBERG, A., BECH, J. K., RISBO, J., SCHUCK, P., JEANTET, R.: How does particle size influence caking in lactose powder? *Journal of Food Engineering*, 2017, 209, s. 61–67. ISSN 02608774.

²⁰ ZAFAR, U., VIVACQUA, V., CALVERT, G., GHADIRI, M., CLEAVER, J. A. S.: A review of bulk powder caking. *Powder Technology*, 2017, 313 (15), s. 389–401. ISSN 00325910.

²¹ SCHWEDES, J.: Review on testers for measuring flow properties. *Granular Matter*, 2003, 5 (1), s. 1–43. ISSN 14345021.

-
- ²² SCHULZE, D.: *Powders and bulk solids*. 2008. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, 511 s., ISBN 978-3-540-73767-4. SCHULZE, D.: *Flow properties of bulk solids*. s. 35–74.
- ²³ CROUTER, A., BRIENS, L.: The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15 (1), s. 65–74. ISSN 15309932.
- ²⁴ GAD, S. C.: *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes*. 2008. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1370 s., ISBN 978-0-470-25958-0. CONWAY, B. R.: *Excipients in Solid Dose Formulations*. s. 239–244.
- ²⁵ ZIFFELS, S., STECKEL, H.: Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous α -lactose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 387 (1–2), s. 71–78. ISSN 03785173.
- ²⁶ Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Grada Publishing: Praha, CZ, 2016; pp 3142–3143.
- ²⁷ McGLINCHEY, D. (Ed.): *Characterisation of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. McGLINCHEY, D.: *Bulk property characterisation*. s. 48–84.
- ²⁸ 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 15309932.
- ²⁹ MOHAMMADI, M. S., HARNBY, N.: Bulk density modelling as a means of typifying the microstructure and flow characteristics of cohesive powders. *Powder Technology*, 1997, 92 (1), s. 1–8. ISSN 00325910.
- ³⁰ GANESAN, A., ROSENTRATER, K. A., MUTHUKUMARAPPAN, K.: *Iowa State University*, červen 2005 (citováno dne 20. 3. 2018). Dostupné z: https://works.bepress.com/kurt_rosentrater/92
- ³¹ SCHULZE, D.: *Powders and bulk solids*. 2008. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, 511 s., ISBN 978-3-540-73767-4. SCHULZE, D.: *Fundamentals*. s. 9–34.
- ³² Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Grada Publishing: Praha, CZ, 2016; pp 416–418.

-
- ³³ VARTHALIS, S., PILPEL, N.: Anomalies in some properties of powder mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28 (5), s. 415–419. ISSN 00223573.
- ³⁴ TAN, G., MORTON, D. A. V., LARSON, I.: On the Methods to Measure Powder Flow. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21 (40), s. 5751–5765. ISSN 13816128.
- ³⁵ McGLINCHEY, D. (Ed.): *Characterisation of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. GELDART, D.: *The characterisation of bulk powders*. s. 132–150.
- ³⁶ Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Grada Publishing: Praha, CZ, 2016; pp 419–422.
- ³⁷ GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): *Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics*. 2005. Boca Raton: CRC Press, 575 s., ISBN 0-415-28863-0. JAMBHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritis and Rheology, Kapitola C. Properties of Powders*, s. 146–148.
- ³⁸ Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Grada Publishing: Praha, CZ, 2016; pp 394–395.
- ³⁹ YANG, X., SUN, Z., SHUI, L., JI, Y.: Characterization of the absolute volume change of cement pastes in early-age hydration proces based on helium pycnometry. *Construction and building materials*, 2017, 142, s. 490–498. ISSN 09500618.
- ⁴⁰ COUTO, H. J. B., BRAGA, P. F. A., FRANÇA, S. C. A.: Use of gas pycnometry for estimating the iron content in mineral samples. *Minerals Engineering*, 2012, 39, s. 45–47. ISSN 08926875.
- ⁴¹ ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Flow rate and flow equation of pharmaceutical free-flowable powder excipients. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013, 18 (1), s. 106–111. ISSN 10837450 print/ ISSN 10979867 online.
- ⁴² MANKOC, C., JANDA, A., ARÉVALO, R., PASTOR, J. M., ZURIGUEL, I., GARCIMARTÍN, A., MAZA, D.: The flow rate of granular materials through an orifice. *Granular Matter*, 2007, 9, s. 407–414. ISSN 14345021.
- ⁴³ ŠKLUBALOVÁ, Z., HURYCHOVÁ, H.: The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions. *Česká a Slovenská farmacie*, 2015, 64, s. 14–18. ISSN 12107816.
- ⁴⁴ BEVERLOO, W. A., LENIGER, H. A., VAN DE VELDE, J.: The flow of granular solids through orifices. *J. Chem. Eng. Sci.*, 1961, 15 (3–4), s. 260–269. ISSN 00092509.

⁴⁵ ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Effect of Orifice Geometry on Particle Discharge Rate for a Flat-Bottomed, Cylindrical Hopper. *Particulate Science and Technology*, 2012, 30, s. 316–328. ISSN 02726351 print/15480046 online.

⁴⁶ JONES, T. M., PILPEL, N.: The flow of granular magnesia. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18 (7), s. 429–442. ISSN 00223573.

⁴⁷ MIKULČÁK, J. (Ed.): *Matematické, fyzikální a chemické tabulky a vzorce pro střední školy*. 2013. Praha: Prometheus, 276 s., ISBN 978-80-7196-264-9. MIKULČÁK, J., MACHÁČEK, M., ZEMÁNEK, F.: *Reálná čísla – dodatky*. s. 23–25.

⁴⁸ PITKIN, C. G., MITRA, A. K., PITKIN JR, C. G.: Flowmeter for pharmaceutical powders. *J. Pharm. Sci.*, 1973, 62 (4), s. 693. ISSN 00223549.