

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

Rovnice sypání. Sorbitol a stearan hořečnatý.

Flow equation. Sorbitol and magnesium stearate.

Diplomová práce

Hradec Králové 2015

Barbora Jonášová

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

Datum:

Podpis:

Tímto bych chtěla poděkovat Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za ochotu při vedení mé diplomové práce, za cenné připomínky a všestrannou pomoc. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Haně Hurychové za pomoc při realizaci mé práce, paní Janě Fendrichové za technickou podporu při experimentální části diplomové práce a firmě Dr. Müller Pharma za umožnění využití jejich přístrojů a vstřícný přístup. V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu při studiu.

# Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání .....	8
4	Přehled zkratk a symbolů.....	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část .....	11
6.1	Sypnost částic.....	11
6.2	Tvar částic .....	11
6.3	Měření velikosti a tvaru částic .....	12
6.4	Faktory ovlivňující sypnost částic.....	14
6.4.1	Obsah vlhkosti a relativní vlhkost .....	14
6.4.2	Tvar a velikost částic .....	14
6.4.3	Teplota .....	15
6.4.4	Časový faktor.....	15
6.4.5	Vibrace a přetlaky.....	15
6.4.6	Složení práškové směsi.....	16
6.5	Tokové chování prášku .....	16
	Hmotnostní tok (mass flow) .....	16
	Trychtýřový tok (funnel flow) .....	17
6.6	Rovnice sypání.....	18
6.7	Kluzné látky .....	19
6.7.1	Vliv kluzných látek na lisování tablet.....	19
	Doba mísení .....	20
6.8	Hodnocené látky.....	21
6.8.1	Sorbitol.....	21
6.8.2	Stearan hořečnatý.....	21

7	Experimentální část.....	23
7.1	Použité suroviny.....	23
7.2	Použité přístroje .....	23
7.3	Použité metody.....	23
7.3.1	Sítová analýza .....	23
7.3.2	Příprava směsí s kluznou látkou .....	24
7.3.3	Stanovení sypné hustoty ve volumetru .....	24
7.3.4	Stanovení setřesné hustoty v odměrném válci.....	25
7.3.5	Měření rychlosti sypání násypkou .....	26
7.3.6	Měření sypného úhlu .....	26
7.3.7	Určení parametrů rovnice sypání.....	26
8	Výsledky .....	28
9	Diskuse.....	44
10	Závěry .....	47
11	Použitá literatura .....	48

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

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

Posluchač: Barbora Jonášová

Název diplomové práce: Rovnice sypání. Sorbitol a stearan hořečnatý.

V této diplomové práci byl studován vliv přídatku stearanu hořečnatého na sypné vlastnosti velikostních frakcí sorbitolu pro přímé lisování v rozmezí 0,100 – 0,346 mm. Byl sledován vliv velikosti částic a velikosti otvoru násypky na gravitační rychlost sypání. Závislost rychlosti sypání (g/s) na velikosti otvoru kónické násypky byla modelována mocninnou rovnicí Jones-Pilpel. Nebyl zjištěn významný vliv přídatku stearanu hořečnatého 0,5 % a 1,0 % na exponent rovnice. Použitý model umožňuje zpětný odhad rychlosti sypání s přesností cca 11 % pro velikostní frakce bez ohledu na množství přidaného stearanu hořečnatého; pro polydisperzní MS200 je odchylka od experimentálně zjištěné hodnoty rychlosti sypání cca 19 %.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of:                      Pharmaceutical Technology  
Consultant:                              Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.  
Student:                                      Barbora Jonášová  
Title of Thesis:                              Flow equation. Sorbitol and magnesium stearate.

This thesis describes influence of the addition of magnesium stearate on bulk properties to size fractions of sorbitol for direct compression in the range 0,100 – 0,346 mm. I studied influence of particle size and the size of the opening hopper to the gravitational speed of flow. The dependence of the flow rate (g/s) on the size of the opening conical hopper was modeled by the squares equation Jones-Pilpel. No significant effect of addition of magnesium stearate 0,5% and 1,0% for the exponent equation was found. This model allows the re-estimation of the flow rate with an accuracy about 11% for the size fraction regardless of the amount of added magnesium stearate; for polydisperse MS200 is the deviation of the experimentally determined values of the flow rate of approximately 19%.

### 3 Zadání

Cílem diplomové práce je v teoretické části zpracovat literární rešerši zaměřenou na faktory ovlivňující tokové vlastnosti prášků ve farmaceutické technologii.

V experimentální části budou hodnoceny tokové a konsolidační vlastnosti velikostních frakcí sorbitolu (Merisorb 200) a jejich ovlivnění přídavkem stearanu hořečnatého v koncentraci 0,5 % a 1,0 %. Bude studován vliv velikosti částic a velikosti otvoru kónické násypky na rychlost gravitačního sypání (g/s). Závislost mezi velikostí otvoru a rychlostí sypání bude modelována pomocí mocninné rovnice autorů Jones a Pilpel. Pomocí vyjádření průměrné procentuální odchylky bude vyjádřena přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání z aktuálních parametrů rovnice.



## 4 Přehled zkratk a symbolů

symbol	jednotka	význam
A	bezrozměrné	parametr rovnice
AOR	(°)	úhel nasypání
CI	bezrozměrné	Index stlačitelnosti
D	(mm)	průměr otvoru
$d_b$	(g/ml)	sypná hustota
$d_t$	(g/ml)	setřesná hustota
g	(m/s <sup>2</sup> )	gravitační zrychlení
HR	bezrozměrné	Hausnerův poměr
m	(g)	hmotnost
MS200	(g)	Sorbitol (Merisorb 200)
n	bezrozměrné	parametr rovnice (exponent)
Q	(g/s)	rychlost sypání
RV	(%)	relativní vlhkost vzduchu
ST	(g)	Stearan hořečnatý
t	(s)	čas
T	(°C)	teplota
$V_0$	(ml)	zdánlivý objem před setřesením
$V_f$	(ml)	konečný setřesný objem
x	(mm)	střední rozměr částic

## 5 Úvod

Práškové materiály mají různé tokové vlastnosti. Existují prášky volně tekoucí až netekoucí. Tok prachovitých materiálů se z hlediska reologie podobá plastickému či dilatantnímu toku kapalin. Větší částice do určité míry zlepšují tokové vlastnosti, velké množství jemných částic tokové vlastnosti zhoršuje.<sup>1</sup>

Ve farmaceutické technologii je dobrá sypnost prášků zásadní a podrobná charakterizace sypného chování práškových materiálů proto patří k základním požadavkům, které jsou nezbytné pro výrobní a další manipulační procesy.

## **6 Teoretická část**

### **6.1 Sypnost částic**

Ve farmaceutickém vývoji léků je dobrá sypnost prášků velmi důležitá například při jeho míchání nebo pro správnou účinnost. Aby prášky k inhalaci, tobolky a tablety, které obsahují velké množství aktivní farmaceutické složky (API) působily spolehlivě, je nutné špatnou sypnost překonat. To však není jednoduché, protože jak množství pomocných látek, tak velikost částice léčiva mohou ovlivnit farmakokinetické vlastnosti.<sup>2</sup>

### **6.2 Tvar částic**

Tvar částic je definován vnější morfologií tj. formou nebo celkovým tvarem, kulatostí a hladkostí povrchové struktury. Je velmi důležitý, protože může ovlivnit mnoho kritických vlastností prášku, jako jsou tokové vlastnosti, skladnost, homogennost obsahu, rozpouštění, uvolňování léčivé látky, biologickou dostupnost a stabilitu. Tyto faktory mají v konečném důsledku vliv na bezpečnost a účinnost lékové formy.

Částice s různými tvary mohou mít stejnou velikost (tj. objem a povrch), ale velmi odlišné vlastnosti. Například kulaté částice vykazují lepší sypnost než ty nepravidelně tvarované, které se mohou vzájemně spojovat a zamotávat do sebe, což má za následek špatnou sypnost a tvorbu klendby v zásobnících nebo nejednotnost a nekonzistenci obsahu. V tabulce číslo 1 je shrnutí několika základních tvarů částic, které jsou větší než 74  $\mu\text{m}$ . Velikost částic menších než tato hodnota je ovlivněna vlastnostmi povrchu, jako je elektrostatický náboj a absorbovaná vlhkost.<sup>3</sup>

Tab. 1 Obecný vliv některých tvarů částic na sypnost<sup>3</sup>

<b>Tvar</b>	<b>Vliv na sypnost</b>
(a) kulovitý tvar	dobrá sypnost
(b) podlouhlý tvar s hladkými hranami	dobrá sypnost
(c) krychlový tvar s ostrými hranami	menší sypnost než (a) nebo (b)
(d) nepravidelně tvarované protínající se částice	často vykazuje špatnou sypnost a může dojít ke vzniku klenby
(e) nepravidelný dvourozměrný tvar jako vločka	vykazuje větší sypnost než (d), ale menší než (a), (b) a (c), a může dojít ke vzniku klenby
vláknité částice	vykazuje velmi špatnou sypnost a tvorbu můstků

Materiály s většími nepravidelně tvarovanými částicemi jsou během lisování víc kompaktní. Takovéto částice mají větší počet vnitřních kontaktních míst, čímž umožní víc vnitřních vazeb. Tvar částic také ovlivňuje měření velikosti částic síťovou analýzou, protože nepravidelně tvarované částice trvá déle, než se dostane na odpovídající síť.<sup>3</sup>

### **6.3 Měření velikosti a tvaru částic**

#### **Mikroskopie**

Je to jediný postup, při kterém se pozorují přímo částice, což umožňuje současné měření jednotlivých částic a jejich vlastností, jako je velikost, tvar, stupeň agregace (seskupení) atd. Mikroskopování částic je tedy velmi užitečné, protože nepřímé metody měření mohou vést k chybným výsledkům. Například velmi drobné částice nebo granule se mohou při prosévání kvůli vibracím a silnému prosévání o síťo třít. V důsledku toho, bude výsledná velikost prosátých částic nebo granulí nižší, než je ve skutečnosti. Tento fakt by mohl ovlivnit vývoj, složení a možnost vzniku stejného produktu.<sup>3</sup> I proto se mikroskopie používá ke kontrole při vývoji nové nepřímé metody k měření velikosti částic.

### **Analytické Sítování**

Patří mezi nejstarší a nejspolehlivější metody k charakterizaci velikosti částic i přes to, že v současné době je mnoho sofistikovanějších postupů. Výhodou je změření velkého množství částic, malé nástroje, snadná údržba a snadnost použití. Je to spolehlivá metoda, ale agresivní pohyb při měření křehkých částic může způsobit jejich tření a rozrušení. Prosévání slouží k dvěma účelům. Prvním je oddělení shluku částic do požadované velikosti a druhým je analytické určování velikosti částic. Síta použitá pro tyto dvě aplikace jsou ve své konstrukci velmi rozdílná. Analytická síta se nepoužívají k deaglomeraci částic, protože tento proces často vyžaduje použití větší síly, což by mohlo síta poškodit.<sup>3</sup> Přístroj pro prosévání zahrnuje horní kryt, set dvou až šesti různých sít ve vzestupném pořadí od shora a sběrnou nádobu na malé částice. Velikost částic prášku je charakterizovaná velikostí otvoru síta.

### **Laserová difrakce**

Tato technika se stala jedním z nejvíce používaných postupů pro měření velikosti částic. Pro své efektivní a rychlé měření a snadnost použití je vhodná pro širokou škálu vzorků v různých fyzikálních formách jako jsou suché prášky, suspenze, v plynu dispergované částice, emulze atd.<sup>3</sup>

Rozptyl světla je založen na principu, že všechny částice rozptylují světlo na různé úhly s různou intenzitou v závislosti na velikosti částic. Velké částice rozptylují světlo na menší úhly s vyšší intenzitou, zatímco malé částice rozptylují světlo do širších úhlů s nižší intenzitou. Tak může být vypočtena velikost částic na základě rozptylu vzorku částic. Novější laserové difrakční přístroje umožňují měření velikosti částic v rozmezí od 0,1 mm do 8 mm.<sup>3</sup>

Další metody měření velikosti distribuce částic jsou **elektronová mikroskopie**, **turbidimetrické metody**, **sedimentační metody** (analýza v gravitačním poli, analýza v odstředivém poli), **fotonová korelační spektroskopie**).<sup>4</sup>

## **6.4 Faktory ovlivňující sypnost částic**

Měření sypnosti částic je ovlivněno mnoha faktory. Mezi nejdůležitější patří obsah vlhkosti, tvar a velikost částic, teplota, délka skladování, vibrace, přetlaky a chemické složení.<sup>5</sup>

### **6.4.1 Obsah vlhkosti a relativní vlhkost**

Výrazné vlivy na sypné vlastnosti lze nalézt u hygroskopických látek, nebo u látek, které obsahují nadměrné množství vlhkosti. Kontakt s okolím může nastat při přenosu prášku, během jeho míchání nebo při skladování velkého množství materiálu. Vliv vzdušné vlhkosti okolí může být velmi velký.<sup>5</sup>

Soudržná síla mezi částicemi roste se zvyšujícím se obsahem vlhkosti, zvláště když je vlhkost soustředěná na povrchu tuhých částic a ne uvnitř. Zvýšením vlhkosti prášku roste jeho stlačitelnost, díky kluznému efektu vody se částice reorientují pod tlakovou silou. Zvýšení stlačitelnosti ovlivní další vlastnosti jako je soudržnost a třecí síla mezi částicemi se stěnou skladovací nádoby.<sup>5</sup>

Zvýšená soudržná (kohezní) síla částic, která je způsobena adsorpcí vlhkosti vzduchu, může být i v důsledku dalšího kapalného přemostění mezi částicemi, ale i kvůli povrchovým změnám, jako jsou například měknutí nebo bobtnání materiálu. Nejhorším případem je vystavení materiálu extrémní vlhkosti (saturace 60-90 %). Když je obsah vlhkosti nad tuto hodnotu, potom je mezi částicemi tak velké množství vody, že se voda začne chovat jako lubrikant a usnadňuje tok. Naopak pokud je obsah vlhkosti pod tímto rozmezím, není zde dostatečná vlhkost, která by zhoršovala vlastnosti částic.<sup>5</sup>

### **6.4.2 Tvar a velikost částic**

Nedá se přesně předpovídat vztah mezi velikostí částic, tvarem a sypností částic. Můžeme ale pozorovat některé tendence. Například čím je materiál jemnější, tím je více soudržný a obtížněji se s ním manipuluje. Materiál, který má hranaté nebo vláknité částice je více soudržný, než když obsahuje pouze oválné částice, díky jejich většímu tření, blokování a větší ploše kontaktu mezi nimi. Také stejná velikost částic (monodisperzní materiály) zaručí jejich lepší sypnost. Další vlastnosti částic, které ovlivňují sypnost, jsou tvrdost, povrchové vlastnosti a

mezičásticové síly.<sup>5</sup> Sypké částice se mohou rozdrobit pod tlakem, který na ně působí při skladování nebo při zacházení s materiálem.

### **6.4.3 Teplota**

U některých materiálů se sypné vlastnosti mění při změně teploty postupně, u jiných se změna materiálu projeví zřetelně u přesné hodnoty. Při vyšší teplotě mohou částice měknout nebo krystalizovat (to může být ovlivněno relativní vlhkostí), což může vést ke zvýšení soudržné síly a tření částic o sebe.<sup>5</sup>

Teplota má tedy zásadní vliv na sypné vlastnosti materiálu. Částice některých látek se se zvyšující teplotou roztahují a s klesající se zmenšují. Kolísání teploty může v těchto případech způsobit, že se částice spékají a jsou kompaktnější (pevnější). To vede k vysokým tlakům a slepení částic uložených v nádobě.<sup>5</sup>

### **6.4.4 Časový faktor**

Na tokové chování prášků má zásadní vliv také čas, po který jsou v příslušné nádobě. Když je prášek v nádobě uskladněn delší dobu a nemanipuluje se s ním, stane se víc soudržným díky tomu, že se usazuje, zmenšují se meziprostory, krystalizuje a částice se slepují. Také má na to vliv vlhkost a teplota (viz výše).<sup>5</sup>

### **6.4.5 Vibrace a přetlaky**

Prášek se v nádobě víc usazuje a stlačuje, když se s ním kmitá, než kdyby byl vystaven jen vlastnímu tlaku. Vibrace mohou snížit třecí síly, které se tvoří mezi materiálem a povrchem stěny, čímž se zvyšuje vliv hmotnosti materiálu jako další tlakové síly. Vibrace také způsobují pohyb částic a stlačení jejich vrstev.<sup>5</sup>

Přetlak je termín, který popisuje další (extra) sílu, která je větší než hmotnost samotného materiálu. Může být způsoben nárazy částic o dno při pádu nádoby, vyšší zátěží na povrchu vrstvy prášku.<sup>5</sup>

Všechny výše uvedené případy přispívají ke zpevnění prášku a jeho vyšší soudržnosti. Ten je pak obtížněji zpracovatelný. Jemné a velmi stlačitelné prášky jsou zvláště citlivé na tyto vlivy.<sup>5</sup>

#### **6.4.6 Složení práškové směsi**

Složení práškové směsi může ovlivnit vlastnosti a chování sypnosti. Stupeň hydratace a krystalizace materiálu mohou jeho vlastnosti změnit. Kluzné látky, jako je například stearan hořečnatý, se používají v práškových směsích určených k tabletování jako kluzná látka. Mazadla jsou přimíchána ve finálním kroku přípravy tablet, takže zůstanou i na povrchu stěny přístroje. Pokud se ho přidá víc, dojde k nadměrnému zhutnění tablety nebo ke zvětšenému povlaku částic, který může snížit rozpustnost v hydrofobním prostředí. Sypnost přídatných látek a mazadel je sama o sobě špatná, ale když jsou přidány v malých množstvích k materiálu, tak mají pozitivní vliv na výslednou sypnost směsi. Tyto látky se ve směsi dispergují a působí jako povlak. Dále slouží k prevenci některých mezičásticových kontaktů, které by vedly ke vzniku soudržnosti částic.<sup>5</sup>

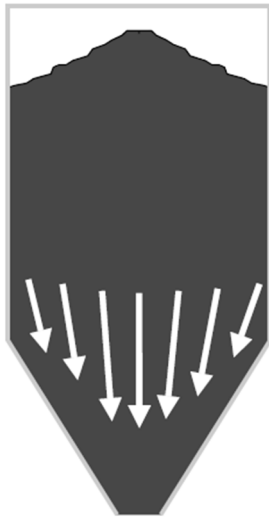
#### **6.5 Tokové chování prášku**

S práškovým materiálem uchovaným v zásobníku se dále pracuje a je potřeba ho z něj optimálně bez poruch vysypat. Při vyprazdňování může dojít k následujícím dvěma situacím.<sup>5</sup>

##### **Hmotnostní tok (mass flow)**

V tomto případě je v pohybu všechno prášek v zásobníku i na stěnách násypky. Dochází ke stabilnímu sypání (vyprazdňování) zásobníku s rovnoměrnou objemovou hmotností a výsledný tok je jednotný a dobře kontrolovatelný. Nedochází ke tvorbě kráterů, protože veškerý materiál je v pohybu.<sup>5</sup>

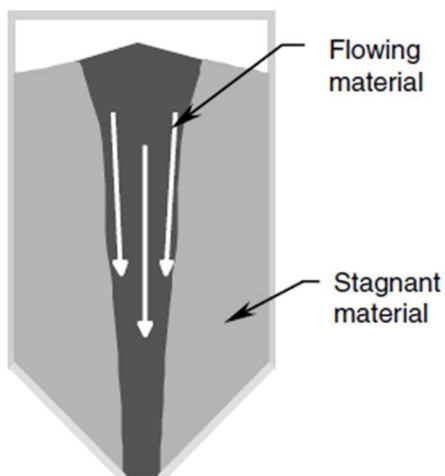




Obr. 1: Schéma průtoku hmoty.<sup>5</sup>

### **Trychtýřový tok (funnel flow)**

K němu dochází, když je v násypce aktivní proud částic obklopen stagnujícím materiálem. Nastává to často v přístrojích s mělkou násypkou u dostatečně sypného materiálu, když hladina prášku v násypce klesá a stagnující prášek se tak se může sesunout až do sypného otvoru přístroje. Pokud je prášek soudržný, mohou vznikat krátery (ratholing).<sup>5</sup>



Obr. 2: Schéma trychtýře.<sup>5</sup>

Při průtoku prášku v zásobnících a násypkách lze pozorovat řadu problémů. U soudržného materiálu může vzniknout jeho vyklenutí (arching) nebo kráter. Při zhroucení klenby může dojít k nevyrovnanému toku.<sup>5</sup>

Blokáda sypání materiálu ze zásobníku je častým a významným problémem při manipulaci s pevnými látkami hlavně při výrobě, protože se do zařízení nedostává materiál, dojde ke zpoždění výroby a nutnosti zásahu obsluhy stroje, aby byl průtok obnoven.<sup>5</sup>

**Vyklenutí je překážka** ve tvaru oblouku, nebo můstku nad výstupem ze zásobníku a zabraňuje tak dalšímu sypání materiálu. K tomu dochází, když jsou částice velké ve srovnání s velikostí otvoru násypky a soudržné síly částic jsou větší než gravitační síla.<sup>5</sup>

**Tvorba děr** (kráterů) v zásobníku může být ovlivněna geometrií násypky, velikostí částic a velkou soudržností materiálu.<sup>5</sup>

**Nepravidelný tok** je výsledkem střídání vyklenutí a tvorby děr. Pro předcházení těchto dvou nežádoucích situací se používají vnější vibrující zařízení, která jim mohou předejít.<sup>5</sup>

## 6.6 Rovnice sypání

Sypným chováním granulátů se zabývali Jones a Pilpel. K matematickému popisu navrhli rovnici (1), která může být použita u jednosložkových i vícesložkových směsí s doporučenou velikostí částic 0,003-0,2 cm.<sup>6</sup>

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

D..... velikost otvoru (cm)

A..... parametr rovnice (bezrozměrný)

Q..... rychlost sypání (g/s)

$d_b$ ..... sypná hustota (g/ml)

g..... gravitační zrychlení ( $m/s^2$ )

n..... parametr rovnice (exponent) (bezrozměrný)

## 6.7 Kluzné látky

Kluzné látky se využívají při lisování a výrobě tablet. Jejich přidáním se snižuje třecí síla mezi tabletami a kovovým povrchem, činí tak proces lisování mnohem snažší<sup>7</sup> a pomáhají zajistit, že se tableta vysune bez popraskání nebo zlomení. Hlavní úlohou kluzných látek je zlepšit a usnadnit proces výroby tablet, nebo zlepšit sypnost.<sup>8</sup>

Kluzné látky zvyšují sypnost, mazadla snižují tření při lisování a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a razidel. Stearan hořečnatý zajišťuje obě tyto funkce.<sup>9</sup>

Existují dva mechanismy působení kluzných (antiadhezivních) látek.

- 1) Kapalinový, kde tenká vrstva kapaliny, ve které je kluzná látka, odděluje povrch tablety a kovu. Příkladem tohoto mazadla je minerální olej.<sup>7</sup>
- 2) Stykový, kde kluzná látka vytvoří spojitou nebo nespojitou odolnou vrstvu, nebo tenký film na částicích prášku a na kovovém povrchu matrice.<sup>9</sup> Mazací účinek zde vyplývá z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.<sup>10</sup>

Stykové kluzné látky jsou využívány častěji než kapalinové. Existuje šest typů běžně používaných stykových maziv ve farmaceutickém tabletování. Patří mezi ně: (a) soli kovů mastných kyselin (sem zařazujeme stearan hořečnatý, hlinitý, vápenatý, sodný a zinečnatý v koncentraci 0,25% - 1,0%)<sup>11</sup>, (b) mastné kyseliny, uhlovodíky a mastné alkoholy, (c) estery mastných kyselin, (d) alkylsulfáty, (e) polymery, (f) anorganické materiály.<sup>8</sup>

Obecně platí, že mastné kyseliny jsou účinnější kluzné látky než odpovídající alkoholy a alkoholy jsou lepší než odpovídající uhlovodíky.<sup>8</sup>

### 6.7.1 Vliv kluzných látek na lisování tablet

Typ kluzné látky, koncentrace a způsob jejího přidání při výrobě ovlivňují lisování tablet z hlediska jejich zhutnění. Mají proto pozitivní i negativní dopad na vlastnosti tablet jako je tvrdost, drobitost, rozpadavost, rozpouštění, drsnost povrchu, polaritu a

přilnavost potahových materiálů.<sup>7</sup> Protože mnoho kluzných látek je hydrofobních, jejich přidáním se snižuje rozpadavost, rozpustnost a pevnost tablet. Četné studie došly k závěru, že negativní účinky jsou způsobeny kombinací velké povrchové plochy a hydrofóbností maziva.<sup>8</sup>

**Proces přidávání kluzné látky** byl dlouhou dobu metodou „pokus-omyl“. Zkoumalo se, zda je třeba použít kluznou látku a pokud ano, jakou použít a jaké je optimální množství. S pokrokem analytické chemie, výrobních přístrojů lisování a dalších technologií se zjišťovalo optimální složení a množství, které zaručí dobrý koeficient při lisování tablet, ostatní parametry a indexy během lisování tablet (tvrdost, pevnost v tlaku a rozpouštění).<sup>7</sup>

### **Doba mísení**

Bolhuls a kol. (1975) jako první zjistili, že stupeň mísení částic se stearanem hořečnatým může významně ovlivnit tvrdost tablet. Ta se snižuje s nárůstem doby míchání směsi. Přesné množství, efektivní používání a homogenní distribuce kluzné látky při míchání jsou nezbytné k dosažení ke stálé a stabilní produkci tablet. Nadbytečné/nedostatečné množství, nebo příliš dlouhé míchání vedou k nepředvídatelnému zvýšení rozpadavosti a snížení pevnosti tablet.<sup>11</sup>

### **Proces vzniku tablet**

Autoři Kikuta a Kitamori<sup>11</sup> se detailně zabývali vlivem času mísení. V jejich práci je popsán tento vliv pro směs laktosy a ST v koncentraci 0,1%, 0,3% a 0,5%. Použili ST a laktosu, které byly připraveny granulací a sledovali vliv délky mísení na pevnost, rozpustnost a sílu vytlačení tablet.<sup>11</sup>

Zjistili, že s rostoucí dobou mísení pevnost tablet klesá – v časných fázích mísení prudce, později je pokles pozvolnější. To samé platí pro změny v rozpustnosti a síle pro vytlačení tablet.<sup>11</sup>

Z výsledků jejich studie vyplývá, že nejtvrdší a nejvíce rozpustné tablety tvoří 0,1% směs laktosy se stearanem hořečnatým. Nejméně pevné a nejhůře rozpustné jsou tablety ze směsi 0,5% stearanu hořečnatého a laktosy. Nejvyšší silou musíme působit při vytlačování tablet z matrice na 0,1% směs laktosy se stearanem hořečnatým. Naopak nejsnadněji se vytlačuje 0,5% směs laktosy a stearanu hořečnatého.<sup>11</sup>

## **6.8 Hodnocené látky**

### **6.8.1 Sorbitol**

V této diplomové práci byl použit sorbitol, což je chemicky D-glucitol. Je to šestivazný alkohol příbuzný manose a izomer mannitolu. Vyskytuje se jako bílý až bezbarvý krystalický hyroskopický prášek, bez zápachu, se sladkou a chladící chutí. Je přibližně o 50-60% sladší než sacharosa. Ve farmaceutické technologii používá jako zvlhčovač, změkčovač, sladidlo, plnivo v tabletách připravovaných vlhkou granulací nebo přímým lisováním, plnivo v tobolkách.<sup>12</sup>

Je to široce využívaná pomocná látka i v kosmetickém a potravinářském průmyslu. Také ho najdeme ve žvýkacích tabletách, kde se uplatňuje jeho příjemná sladká chuť a chladivý pocit. V tekutých přípravcích se sorbitol využívá jako vehikulum bezcukerných látek a jako stabilizátor léčiva, vitaminů a antacidových suspenzí. V sirupech působí preventivně při krystalizaci léčiva v okolí uzávěru. Dále se sorbitol uplatňuje v injekčních a topických přípravcích, zubních pastách nebo jako osmotické laxativum.<sup>12</sup>

### **6.8.2 Stearan hořečnatý**

Je to směs různých podílů stearanu hořečnatého, palmitanu hořečnatého a oleátu hořečnatého. Po chemické stránce to je oktadekanoát hořečnatý, hořečnatá sůl kyseliny stearové. Stearan hořečnatý (ST) je směs hořečnatých solí mastných kyselin (palmitové a stearové). Je často využíván v kosmetickém, potravinářském a farmaceutickém průmyslu, kde se používá jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek.<sup>13</sup>

Jedná se o bílý, jemný, mletý prášek s nízkou hustotou. Je mírně cítit po kyselině stearové, má charakteristickou chuť, je mastný a snadno přilne k pokožce.<sup>13</sup>

Je to jedna z nejčastěji používaných kluzných látek ve farmaceutické technologii, a proto byl rozsáhle studován. Zjistilo se, že vrstva, kterou tvoří kolem dalších pomocných částic, může být tvořena následujícími způsoby: (1) monomolekulární film stearanu hořečnatého vázaného na další pomocné látky pomocí jejich nepolárních částí molekuly. (2) Jako monočásticový film stearanu hořečnatého, který

pokrývá povrch dalších pomocných látek, nebo (3) ve formě vrstvy stearanu hořečnatého, jenž zaplní jakékoliv dutiny ostatních pomocných látek, než na nich vytvoří vrstvu. Zlepší se tak sypnost tím, že se minimalizují povrchové nerovnosti, což snižuje kontaktní místa mezi pomocnými látkami a sníží se tření a soudržné síly. Třetí z výše uvedených mechanismů je nejvíce využíván k vysvětlení vlivu ST na sypnost.<sup>8</sup>

## **7 Experimentální část**

### **7.1 Použité suroviny**

Sorbitol (Merisorb 200) – Tereos Syral SAS Nestle; CAS N (50-70-4), Francie

Stearan hořecnatý-Magnesium stearate – Acros organics ivsa, Belgie

### **7.2 Použité přístroje**

- Analytický síťovací stroj RETSCH AS 200 basic (Retsch, Německo)
- Mísící krychle s pohonnou jednotkou-Granulators, FGS, TG 2000 (ERWEKA, Německo)
- Automated powder analyzer and granulate testing system. Type PTG S3 (PHARMA TEST APPARATEBAU GmbH, Německo)
- váhy ACCULAB ATILON ATL-4202-I (Sartorius, Německo, d=0,01 g)
- váhy EK-610 i EC (Maneko, Česká republika, d=0,01 g)
- Tapped Density Tetser GmbH D-63150, (ERWEKA, Německo)
- Scott Volumeter (Copley Scientific ,UK)
- Alarm hygrometer testo 680-H1, Austrálie)

### **7.3 Použité metody**

Všechny práce s práškovými materiály probíhaly při laboratorní teplotě  $20\pm 1^\circ\text{C}$  a relativní vlhkosti vzduchu (RV)  $36 \pm 2\%$ . Na začátku měření byl stanoven průměrný obsah vlhkosti v materiálu  $0,80\% \pm 0,3$ .

#### **7.3.1 Síťová analýza**

Postupovala jsem dle metodiky a doporučených postupů ČL 2009 D 2014.<sup>14</sup>

K frakcionaci vzorku sorbitolu pro přímé lisování (MS200) jsem použila síta 0,080 mm, 0,125 mm, 0,200 mm, 0,300 mm, 0,400 mm a 0,500 mm. Každé zkušební síto jsem zvažila s přesností na desetinu gramu a síta jsem sestavila od nejjemnějšího- vespod, po nejhrubší - nejvyšší síto.

Navážený vzorek MS200 o hmotnosti 50,0 g jsem převedla na nejhrubší síto a připevnila víko. Třepala jsem 10 minut při amplitudě 30 a potom jsem opatrně jednotlivá síta rozebrala, každé síto zvážila a zaznamenala hmotnost frakce na každém z nich. Sadu sít jsem opět sestavila a nechala třepat dalších 10 minut. Sítování jsem opakovala výše uvedeným způsobem až do doby, kdy dvě poslední hmotnosti nevykazovaly vyšší rozdíl než 5%. Výsledky jsem zapsala do tabulky. Stejným postupem jsem sítovala i další části vzorku MS200. Jednotlivé získané velikostní frakce jsem označila velikostí  $x$  (mm) jako geometrickým průměrem rozmezí použitých sít a uchovávala v dobře uzavíratelných nádobách.

Celkem jsem přesítovala 1800,0 g sorbitolu.

Výsledky jsem zpracovala jako histogram procentního zastoupení jednotlivých frakcí ve vzorku MS200. Z grafického záznamu kumulativní četnosti na velikosti jsem určila střední rozměr  $x_{50}$  (mm) jako medián. Výsledky jsou znázorněny na obr. 3. a 4.

### **7.3.2 Příprava směsí s kluznou látkou**

Připravila jsem si směsi vzorků MS200 a jeho velikostních frakcí (0,100 mm, 0,158 mm, 0,245 mm, 0,346 mm) s kluznou látkou stearanem hořečnatým (ST) v koncentraci 0,5 % a 1,0%.

K navážce vzorku (každé frakce a MS200) jsem rovnoměrně přidala potřebné množství ST odpovídající zvolené koncentraci stearanu hořečnatého a směs vsypala do mísící krychle. Mísila jsem v přístroji po dobu 2,5 minuty při počtu otáček 112 za minutu. Poté jsem směsi vysypala do připravených dobře uzavíratelných nádob.

### **7.3.3 Stanovení sypané hustoty ve volumetru**

Postupovala jsem dle metodiky a doporučených postupů ČL 2009 D 2014.<sup>15</sup> Sypanou hustotu jsem měřila ve Scottově volumetru.

Pro měření sypané hustoty jsem použila MS200 a jednotlivé frakce (0,100 mm, 0,158 mm, 0,245 mm, 0,346 mm) s kluznou látkou stearanem hořečnatým (ST) v koncentraci 0,5 % a 1,0%.



Přístroj se skládá z násypky, která je opatřená 1,0 mm sítí. To je nasazené na kazetě, která obsahuje čtyři skleněné přepážky. Jímý protéká a odráží se prášek. Ten jsem nechala v nadbytku protékat do nádoby na vzorek o objemu 25,0 ml, dokud prášek nepřetekl. Opatrně jsem odstranila přebytek prášku z horní části nádoby hladkým pohybem ostří hrany karty tak, abych zabránila stlačení nebo odstranění prášku z nádoby. Určila jsem hmotnost ( $m$ ) prášku v gramech s přesností na 0,1%. Zaznamenala jsem 10 měření pro každý vzorek. Vypočítala jsem  $d_b$  (g/ml).

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

Výsledky měření jsou shrnuty v tabulkách 2. a 3. Data jsem hodnotila i pomocí analýzy rozptylu ANOVA – tab. 4.

### 7.3.4 Stanovení setřesné hustoty v odměrném válci

Postupovala jsem dle metodiky a doporučených postupů ČL 2009 D 2014.<sup>16</sup>

Přístroj se skládá ze 100 ml odměrného válce /děleného po 1 ml, sklepvacího zařízení schopného během minuty provést  $250 \pm 15$  klepnutí z výšky  $3 \pm 0,2$  mm. Opěrka a držák pro odměrný válec mají hmotnost  $450 \pm 10$  g.

Pro měření sypané hustoty jsem použila MS200 a jednotlivé frakce (0,100 mm, 0,158 mm, 0,245 mm, 0,346 mm) s kluznou látkou stearanem hořečnatým (ST) v koncentraci 0,5 % a 1,0%. Navázila jsem si 50,0 g vzorku ( $m$ ) a převedla ho bez stlačení opatrně do vysušeného odměrného válce. Odečetla jsem nasypaný (zdánlivý neustálený) objem ( $V_0$ ). Dále jsem válec umístila na přístroj a zajistila držákem. Provedla jsem 10, 100, 500 a 1250 sklepnutí se stejným vzorkem prášku a odečetla odpovídající objemy  $V_{10}$ ,  $V_{100}$ ,  $V_{500}$  a  $V_{1250}$ .  $V_{1250}$  je setřesný objem. Pro každý vzorek jsem provedla pět měření. Vypočítala jsem setřesnou hustotu  $d_t$  (g/ml) a výsledky uvedla v souhrnné tabulce 18. a 19.

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (3)$$

Zjištěné hodnoty objemů získaných v odměrném válci jsem použila pro výpočet Hausnerova poměru (HR) a indexu stlačitelnosti (CI). Obě veličiny jsou bezrozměrné.  $V_f$  je označení dle lékopisu pro  $V_{1250}$  (konečný setřesný objem).

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (4)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_f} \quad (5)$$

### 7.3.5 Měření rychlosti sypání násypkou

Postupovala jsem dle metodiky a doporučených postupů ČL 2009 D 2014.<sup>17</sup> Použila jsem přístroj Automated powder analyser and granulate testing system type PTG S3. Navážila jsem 50,0 g vzorku a nasypala do násypky o velikosti 300,0 ml. Po spuštění měření se otevře záklopka a vzorek se prosype násypkou do kádinky umístěné na plastové desce. Měřila jsem čas (s), za který se vzorek vysypal násypkou se zvolenou velikostí výsypného otvoru D 6 mm, 8 mm, 9 mm, 10 mm, 15 mm. Měření každého vzorku pro obě koncentrace stearanu hořečnatého (0,5 % a 1,0%) jsem opakovala desetkrát. Vypočítala jsem rychlost sypání Q (g/s). Výsledky měření jsou shrnuty v tabulce č. 7-17. Grafické zobrazení jsem uvedla na obrázku č. 5.

### 7.3.6 Měření sypného úhlu

Postupovala jsem dle metodiky a doporučených postupů ČL 2009 D 2014.<sup>18</sup> Sypný úhel (AOR) vzorků jsem měřila sypáním 50,0 g vzorku, násypkou 300,0 ml opatřenou výsypným otvorem 10,0 mm. Před měřením jsem přístroj kalibrovala pomocí kužele o úhlu 30 stupňů. Vzorek se sype násypkou na plastovou desku, přístroj umožňuje automatický odečet úhlu sypání  $\alpha$  (°). Zaznamenala jsem 10 měření pro každý vzorek. Výsledky jsem shrnula v tabulkách 5. a 6. Dále jsem je uvedla v souhrnných tabulkách 18. a 19.

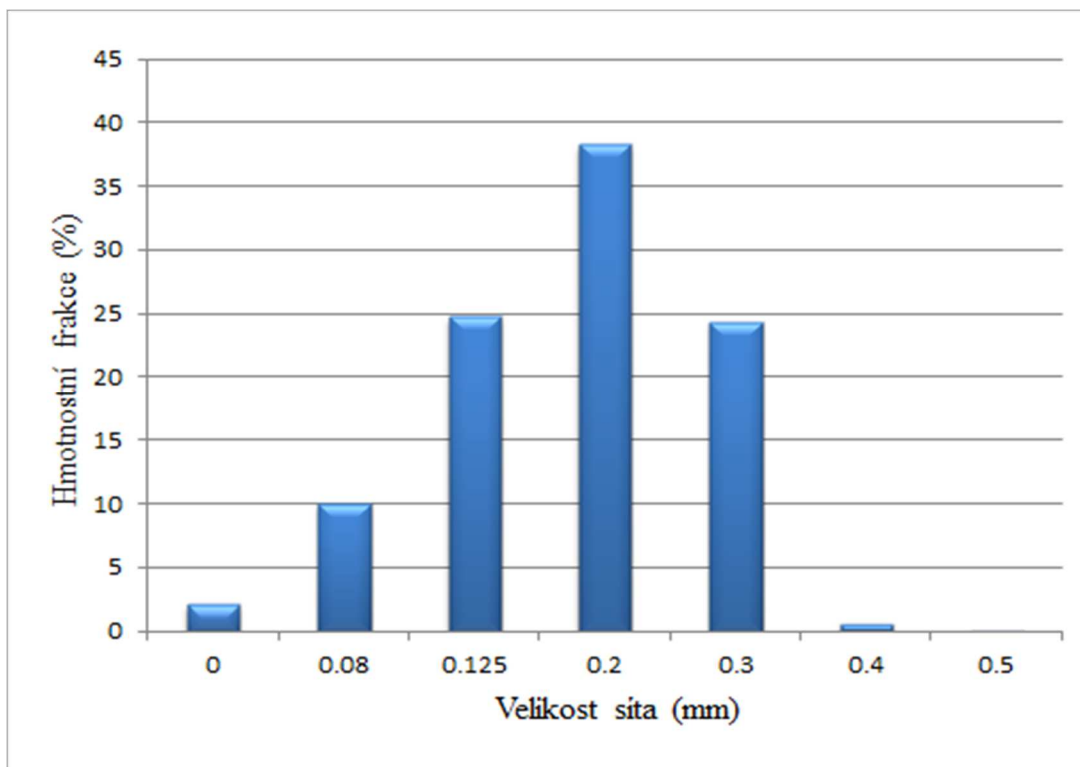
### 7.3.7 Určení parametrů rovnice sypání

K popisu závislosti rychlosti sypání Q (g/s) na průměru otvoru násypky D (cm) jsem použila rovnici (1) autorů Jones-Pilpel.<sup>6</sup> Spočítala jsem parametry A a exponent n (bezrozměrné). Pro zpětný odhad  $\hat{Q}$  (g/s) jsem použila upravenou formu rovnice:

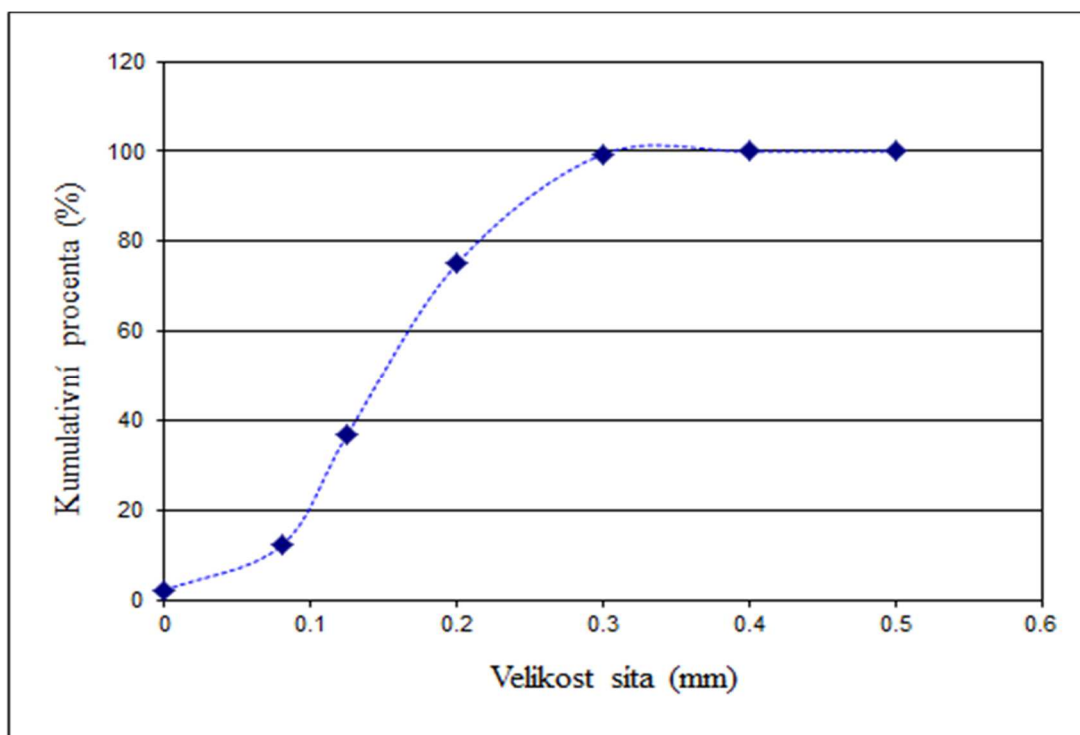
$$\hat{Q} = \left( \frac{D}{A} \right)^n \cdot 24.6 \cdot d_b \quad (6)$$

Výsledná čísla jsem porovnávala s naměřenými hodnotami, spočítala odchylku a vyjádřila tak přesnost odhadu (%). Parametry rovnice pro směsi jednotlivých velikostních frakcí a MS200 se stearem hořčnatým 0,5% a 1,0% jsou uvedeny v tabulkách 20. a 21. spolu s průměrnou přesností (%) odhadu  $\hat{Q}$ .

## 8 Výsledky



Obr. 3: Závislost mezi hmotností frakce a velikostí síta.



Obr. 4: Závislost kumulativní četnosti hmotností frakce na velikosti síta.

Tab. 2 Sypná hustota  $d_b$  (g/ml) směsí velikostních frakcí sorbitolu a stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

$d_b(\text{g/ml})/x(\text{g})$	<b>0,100</b>	<b>0,158</b>	<b>0,245</b>	<b>0,346</b>	<b>MS200</b>
	0,6308	0,6579	0,6686	0,6776	0,7078
	0,6251	0,6556	0,6678	0,6712	0,6973
	0,6269	0,6545	0,6688	0,6673	0,6946
	0,6247	0,6582	0,6684	0,6750	0,6967
	0,5857	0,6522	0,6665	0,6650	0,6990
	0,6231	0,6508	0,6671	0,6741	0,6946
	0,6225	0,6535	0,6652	0,6647	0,6930
	0,6245	0,6488	0,6676	0,6601	0,6846
	0,6207	0,6510	0,6650	0,6573	0,6980
	0,6222	0,6479	0,6630	0,6724	0,6844
<b>průměr</b>	<b>0,6206</b>	<b>0,6530</b>	<b>0,6668</b>	<b>0,6685</b>	<b>0,6950</b>
<b>SD</b>	<b>0,0068</b>	<b>0,0036</b>	<b>0,0019</b>	<b>0,0067</b>	<b>0,0068</b>

Tab. 3 Sypná hustota  $d_b$  (g/ml) směsí velikostních frakcí sorbitolu a stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

$d_b(\text{g/ml})/x(\text{g})$	0,100	0,158	0,245	0,346	MS200
	0,6289	0,6467	0,6683	0,6666	0,6812
	0,6283	0,6468	0,6645	0,6760	0,6811
	0,6263	0,6470	0,6643	0,6645	0,6837
	0,6252	0,6456	0,6654	0,6628	0,6813
	0,6278	0,6455	0,6656	0,6663	0,6830
	0,6272	0,6460	0,6459	0,6664	0,6861
	0,6278	0,6462	0,6670	0,6241	0,6801
	0,6268	0,6450	0,6653	0,6664	0,6842
	0,6288	0,6455	0,6663	0,6660	0,6835
	0,6299	0,6457	0,6629	0,6674	0,6811
<b>průměr</b>	<b>0,6277</b>	<b>0,6460</b>	<b>0,6635</b>	<b>0,6626</b>	<b>0,6825</b>
<b>SD</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,0064</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,0019</b>

Tab. 4 Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pro hodnocení vlivu velikosti částic a koncentrace stearanu hořečnatého na sypnou hustotu frakcí sorbitolu.

<b>Zdroj variability</b>	<b>SS</b>	<b>Rozdíl</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>	<b>F<sub>krit</sub></b>
<b>Velikost částic</b>	0,02271	3	0,00757	132,34	≥0,99	2,73
<b>Stearan hořečnatý</b>	0,000103	1	0,000103	1,79	≥0,95	3,97
<b>Interakce</b>	0,000617	3	0,000206	3,59	≥0,99	2,73
<b>Mezi</b>	0,004118	72	$5,72 \cdot 10^{-5}$			
<b>Celkem</b>	0,027548	79				

Tab. 5 Vliv velikosti částic x (mm) na úhel sypání (AOR) pro dané velikosti částic (mm) sorbitolu v 0,5% koncentraci se stearanem hořečnatým.

<b>x (mm)</b>	<b>0,100</b>	<b>0,158</b>	<b>0,245</b>	<b>0,346</b>	<b>MS200</b>
	25,4	25,4	24,7	24,9	24,7
	26	24,7	25,4	24,8	24,8
	25,6	24,5	25,4	25,1	25,5
	25,4	26,1	26,2	24,9	25,3
	25,4	26	26,1	25,1	25,5
		26,3	25,7	25,2	25,8
		25,4	25,2	25	25,3
		25,6	25	25,2	24,7
		25,1	25,4	25,1	25,2
		25,3	25,5	25	25,9
<b>průměr</b>	<b>25,56</b>	<b>25,44</b>	<b>25,46</b>	<b>25,03</b>	<b>25,27</b>
<b>SD</b>	<b>0,26</b>	<b>0,59</b>	<b>0,46</b>	<b>0,13</b>	<b>0,43</b>

Tab. 6 Vliv velikosti částic x (mm) na úhel sypání (AOR) pro dané velikosti částic (mm) sorbitolu v 1,0% koncentraci se stearanem hořečnatým.

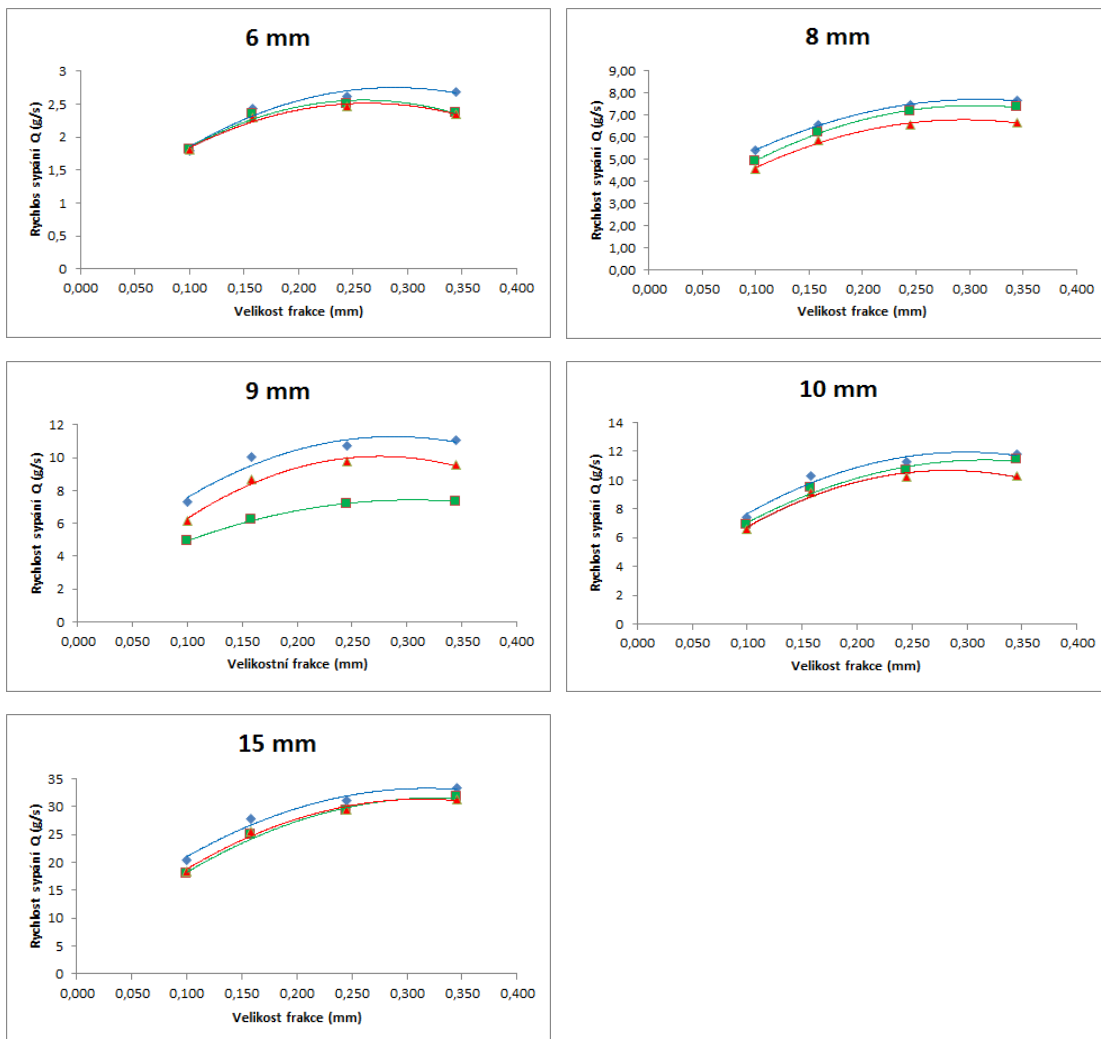
<b>x (mm)</b>	<b>0,100</b>	<b>0,158</b>	<b>0,245</b>	<b>0,346</b>	<b>MS200</b>
	26	25,9	25,6	25,2	25,9
	26,9	25	25,5	25,2	25,8
	26,7	24,9	25,9	25,3	25,9
	25,8	25,5	25,6	25,5	26
	26,1	25,4	25,6	25,3	25,7
		25,1	25,9	25,4	25,6
		25,6	25,8	25,4	25,6
		25,4	25,6	25,5	26
		25,3	26,2	25,2	25,5
		25,5	25,2	25,3	26
<b>průměr</b>	<b>26,3</b>	<b>25,36</b>	<b>25,69</b>	<b>25,33</b>	<b>25,8</b>
<b>SD</b>	<b>0,47</b>	<b>0,30</b>	<b>0,27</b>	<b>0,12</b>	<b>0,19</b>

Tab. 7 Přehled vlivu velikostí otvoru D (mm) na rychlost sypání velikostních frakcí sorbitolu a jejich směsí se stearanem hořečnatým v 0,5% a 1,0% koncentraci.

<b>D (mm)</b>	<b>x(mm)</b>	<b>0,100</b>	<b>0,158</b>	<b>0,245</b>	<b>0,346</b>
<b>6</b>	Q*	1,81	2,29	2,46	2,36
	QST 0,5	1,8	2,43	2,62	2,69
	QST 1,0	1,81	2,34	2,5	2,37
<b>8</b>	Q*	4,56	5,83	6,55	6,66
	QST 0,5	5,39	6,56	7,44	7,65
	QST 1,0	4,91	6,2	7,17	7,34
<b>9</b>	Q*	6,16	8,68	9,74	9,54
	QST 0,5	7,33	10,03	10,69	11,04
	QST 1,0	5,4	9,36	7,85	10,8
<b>10</b>	Q*	6,58	9,18	10,25	10,27
	QST 0,5	7,44	10,27	11,26	11,8
	QST 0,1	6,87	9,43	10,64	11,39
<b>15</b>	Q*	18,43	25,53	29,41	31,25
	QST 0,5	20,5	27,78	31,07	33,33
	QST 0,1	17,87	24,88	29,25	31,67

\*... výsledky převzaty z DP Čermáková<sup>19</sup>





Obr. 5 Vliv velikosti částic  $x$  (mm) na rychlost sypaní  $Q$  (g/s) otvory násypky 6 -15 mm.

Tab. 8 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) MS 200 s přidavkem stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,62	6,94	10,64	11,36	31,25
	2,48	6,85	10,64	10,87	29,41
	2,55	6,94	10,64	11,11	29,41
	2,58	7,25	11,11	11,11	31,25
	2,54	6,76	10,64	11,36	31,25
	2,55	7,04	10,64	10,87	31,25
	2,59	7,35	10,64	10,87	31,25
	2,60	6,76	10,87	10,87	31,25
	2,55	7,14	10,87	11,11	31,25
	2,65	6,94	10,87	11,11	31,25
<b>Průměr</b>	<b>2,57</b>	<b>7,00</b>	<b>10,75</b>	<b>11,06</b>	<b>30,88</b>
<b>SD</b>	<b>0,05</b>	<b>0,20</b>	<b>0,17</b>	<b>0,19</b>	<b>0,78</b>

Tab. 9 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.100 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	1,79	5,49	7,25	7,46	20,83
	1,82	5,26	7,35	7,46	20,83
	1,79	5,38	7,25	7,46	20,00
	1,79	5,38	7,46	7,35	20,00
	1,80	5,43	7,35	7,46	20,83
<b>Průměr</b>	<b>1,80</b>	<b>5,39</b>	<b>7,33</b>	<b>7,44</b>	<b>20,50</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,09</b>	<b>0,09</b>	<b>0,05</b>	<b>0,46</b>

Tab. 10 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.158 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,43	6,58	10,20	10,20	27,78
	2,43	6,67	10,20	10,20	27,78
	2,43	6,58	10,00	10,20	27,78
	2,40	6,67	9,80	10,20	27,78
	2,42	6,49	9,80	10,42	27,78
	2,42	6,58	9,80	10,20	27,78
	2,44	6,49	10,20	10,20	27,78
	2,49	6,41	10,20	10,20	27,78
	2,45	6,58	10,20	10,42	27,78
	2,39	6,58	9,90	10,42	27,78
<b>Průměr</b>	<b>2,43</b>	<b>6,56</b>	<b>10,03</b>	<b>10,27</b>	<b>27,78</b>
<b>SD</b>	<b>0,03</b>	<b>0,08</b>	<b>0,19</b>	<b>0,72</b>	<b>0,00</b>

Tab. 11 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.245 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,62	7,35	10,87	11,36	31,25
	2,62	7,46	10,42	11,11	31,25
	2,60	7,46	10,87	11,36	31,25
	2,65	7,46	10,87	11,36	31,25
	2,62	7,46	10,87	11,11	29,41
	2,60	7,46	10,64	11,36	31,25
	2,62	7,46	10,87	11,11	31,25
	2,60	7,46	10,64	11,36	31,25
	2,62	7,35	10,20	11,11	31,25
	2,65	7,46	10,64	11,36	31,25
<b>Průměr</b>	<b>2,62</b>	<b>7,44</b>	<b>10,69</b>	<b>11,26</b>	<b>31,07</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,05</b>	<b>0,23</b>	<b>0,13</b>	<b>0,58</b>

Tab. 12 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.346 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 0,5% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,70	7,58	11,11	11,11	33,33
	2,69	7,69	11,11	11,90	33,33
	2,70	7,69	11,11	11,90	33,33
	2,67	7,69	10,64	11,90	33,33
	2,70	7,69	11,11	11,63	33,33
	2,70	7,58	11,11	11,90	33,33
	2,70	7,58	11,11	11,90	33,33
	2,69	7,69	11,11	11,90	33,33
	2,69	7,69	11,11	11,90	33,33
	2,69	7,58	10,87	11,90	33,33
<b>Průměr</b>	<b>2,69</b>	<b>7,65</b>	<b>11,04</b>	<b>11,80</b>	<b>33,33</b>
<b>SD</b>	<b>0,01</b>	<b>0,06</b>	<b>0,16</b>	<b>0,26</b>	<b>0,00</b>

Tab. 13 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) MS200 s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,44	7,46	10,00	10,20	27,78
	2,31	7,69	9,80	10,20	26,32
	2,36	7,81	9,80	10,00	26,32
	2,38	7,58	9,80	10,64	27,78
	2,37	7,94	9,80	10,00	27,78
	2,40	7,58	9,62	10,64	27,78
	2,34	7,69	9,80	10,20	27,78
	2,36	7,81	9,62	10,00	27,78
	2,45	7,69	9,80	12,50	26,32
	2,29	7,81	9,80	10,20	27,78
<b>Průměr</b>	<b>2,37</b>	<b>7,71</b>	<b>9,79</b>	<b>10,46</b>	<b>27,34</b>
<b>SD</b>	<b>0,05</b>	<b>0,14</b>	<b>0,11</b>	<b>0,75</b>	<b>0,71</b>

Tab. 14 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.100 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	1,85	4,85	5,38	7,04	17,24
	1,77	4,95	5,38	6,76	17,86
	1,81	4,95	5,38	6,85	18,52
	1,79	4,95	5,43	6,85	17,86
	1,82	4,85	5,43	6,85	17,86
<b>Průměr</b>	<b>1,81</b>	<b>4,91</b>	<b>5,40</b>	<b>6,87</b>	<b>17,87</b>
<b>SD</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>	<b>0,10</b>	<b>0,45</b>

Tab. 15 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.158 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,35	6,25	9,43	9,43	25,00
	2,36	6,25	9,43	9,43	25,00
	2,34	6,25	9,43	9,43	23,81
	2,35	6,17	9,26	9,62	25,00
	2,31	6,33	9,43	9,43	25,00
	2,35	6,10	9,26	9,26	25,00
	2,34	6,17	9,43	9,43	25,00
	2,34	6,10	9,43	9,43	25,00
	2,33	6,17	9,26	9,43	25,00
	2,36	6,25	9,26	9,43	25,00
<b>Průměr</b>	<b>2,34</b>	<b>6,20</b>	<b>9,36</b>	<b>9,43</b>	<b>24,88</b>
<b>SD</b>	<b>0,01</b>	<b>0,07</b>	<b>0,09</b>	<b>0,08</b>	<b>0,38</b>

Tab. 16 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.245 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,50	7,25	7,46	10,64	29,41
	2,49	7,14	7,46	10,64	29,41
	2,51	7,14	7,46	10,42	29,41
	2,50	7,25	7,81	10,64	29,41
	2,51	7,14	7,94	10,64	29,41
	2,51	7,25	7,94	10,64	29,41
	2,51	7,25	8,06	10,64	29,41
	2,53	7,14	8,06	10,64	29,41
	2,48	7,14	8,20	10,64	29,41
	2,49	7,04	8,06	10,87	27,78
<b>Průměr</b>	<b>2,50</b>	<b>7,17</b>	<b>7,85</b>	<b>10,64</b>	<b>29,25</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,07</b>	<b>0,28</b>	<b>0,11</b>	<b>0,52</b>

Tab. 17 Vliv velikosti otvoru D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostní frakce sorbitolu 0.346 mm s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0% koncentraci.

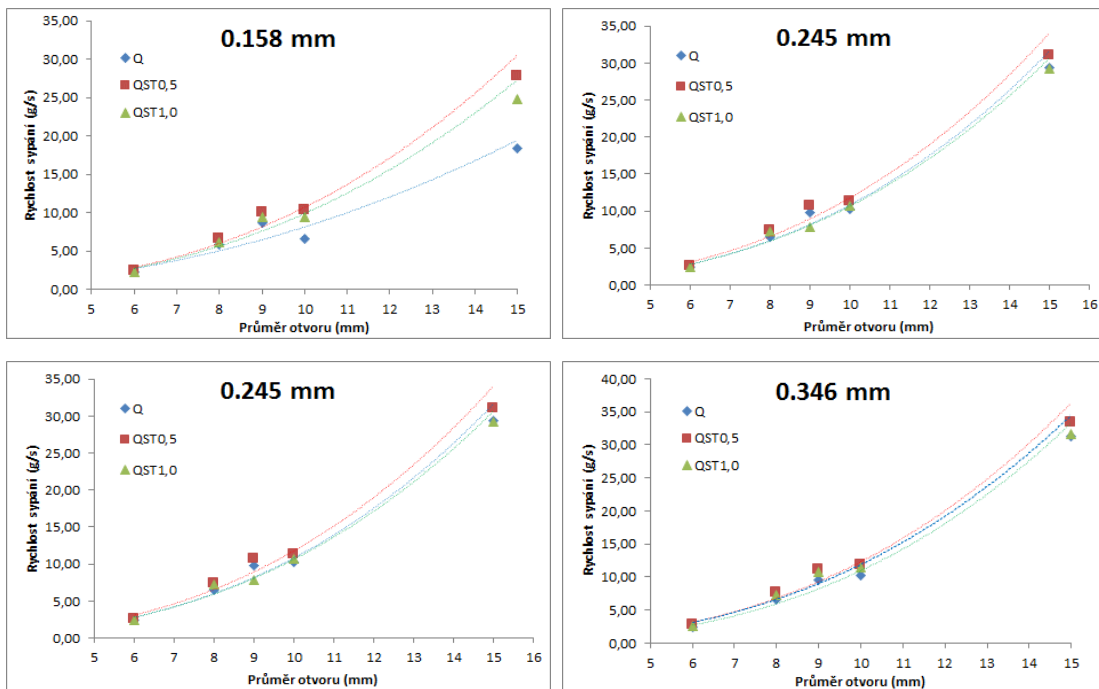
	<b>D (mm)</b>				
	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	2,66	7,25	10,87	11,36	31,25
	2,67	7,35	10,87	11,36	31,25
	2,66	7,35	10,64	11,36	31,25
	2,65	7,35	10,64	11,36	31,25
	2,67	7,35	10,87	11,36	31,25
	2,66	7,35	10,87	11,36	31,25
	2,65	7,35	10,87	11,36	31,25
	2,65	7,35	10,87	11,63	33,33
	2,67	7,35	10,64	11,36	33,33
	2,69	7,35	10,87	11,36	31,25
<b>Průměr</b>	<b>2,66</b>	<b>7,34</b>	<b>10,80</b>	<b>11,39</b>	<b>31,67</b>
<b>SD</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,11</b>	<b>0,08</b>	<b>0,88</b>

Tab. 18 Přehled sypných vlastností směsi sorbitolu a 0,5% stearanu hořečnatého.

<b>x (mm)</b>	<b>MS200</b>	<b>0,100</b>	<b>0,158</b>	<b>0,246</b>	<b>0,346</b>
<b>d<sub>b</sub> (g/ml)</b>	0,6950	0,6206	0,6530	0,6668	0,6685
<b>V<sub>0</sub> (ml)</b>	70,6	78	75,2	73,6	74,8
<b>V<sub>f</sub> (ml)</b>	64	69,2	68,1	66,1	65,92
<b>d<sub>b</sub> (válec) (g/ml)</b>	0,7082	0,6410	0,6649	0,6800	0,6700
<b>d<sub>t</sub> (g/ml)</b>	0,7813	0,7225	0,7342	0,7600	0,7600
<b>CI</b>	9,35	11,28	9,44	10,19	11,87
<b>HR</b>	1,10	1,13	1,10	1,11	1,13
<b>AOR (°)</b>	25,27	25,56	25,44	25,46	25,03

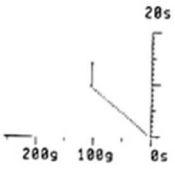
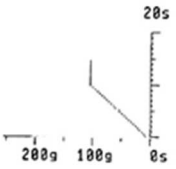
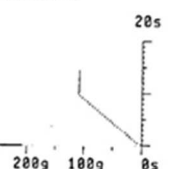
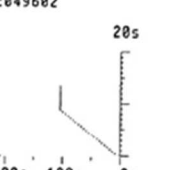
Tab. 19 Přehled sypných vlastností směsi sorbitolu a 1,0% stearanu hořečnatého.

	<b>MS200</b>	<b>0.100</b>	<b>0.158</b>	<b>0.246</b>	<b>0.346</b>
<b>d<sub>b</sub> (g/ml)</b>	0,6825	0,6277	0,6460	0,6635	0,6626
<b>V<sub>0</sub> (ml)</b>	73,14	76,9	75,6	74,7	74,9
<b>V<sub>f</sub> (ml)</b>	64,9	69,6	68,3	67,3	66,9
<b>d<sub>b</sub> (válec) (g/ml)</b>	0,6836	0,6502	0,6614	0,6693	0,6676
<b>d<sub>t</sub> (g/ml)</b>	0,7704	0,7184	0,7321	0,7429	0,7474
<b>CI</b>	11,27	9,49	9,26	9,91	10,68
<b>HR</b>	1,13	1,10	1,11	1,11	1,12
<b>AOR (°)</b>	25,8	26,3	25,36	25,69	25,33

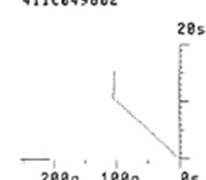
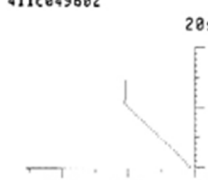
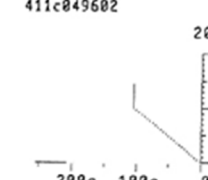
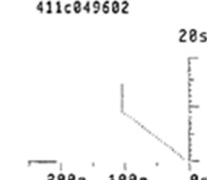


Obr. 6 Vliv velikosti otvorů násypky D (mm) na rychlost sypání Q (g/s) velikostních frakcí sorbitolu a sorbotolu s přidavkem stearanu hořečnatého.



Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:12	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:20	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:26	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:29
<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>
Product sorbitol	Product 0.158mm	Product 0.245mm	Product 0.346mm
Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602
Speed 0 rpm	Speed 0 rpm	Speed 0 rpm	Speed 0 rpm
Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm
Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g
Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW
Time Weight Flowability	Time Weight Flowability	Time Weight Flowability	Time Weight Flowability
1: 9.5 s 105.0 g 9.1 s/100g	1: 10.3 s 105.0 g 9.5 s/100g	1: 9.5 s 105.0 g 8.8 s/100g	1: 9.1 s 105.0 g 8.3 s/100g
tested:    approved:	tested:    approved:	tested:    approved:	tested:    approved:
1. Measure Product sorbitol Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.158mm Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.245mm Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.346mm Batch number 411c049602
			

Obr. 7 Kinetika sypání celkového sorbitolu a jeho velikostních frakcí (0,158 mm, 0,245 mm a 0.346 mm) v 0,5% koncentraci se stearanem hořečnatým.

Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:12	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:20	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:26	Test Report PTG-53 SN: 14339 Release: 1.56 06.11.14 11:29
<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>	<b>Test Results</b>
Product sorbitol	Product 0.158mm	Product 0.245mm	Product 0.346mm
Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602	Batch number 411c049602
Speed 0 rpm	Speed 0 rpm	Speed 0 rpm	Speed 0 rpm
Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm	Outlet nozzle 10 mm
Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g	Quantity 105 g
Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW	Program TIME/WEIGHT/FLOW
Time	Time	Time	Time
Weight	Weight	Weight	Weight
Flowability	Flowability	Flowability	Flowability
1: 10.7 s 104.9 g 10.3 s/100g	1: 11.5 s 105.0 g 11.1 s/100g	1: 10.3 s 104.9 g 9.5 s/100g	1: 9.5 s 105.0 g 8.7 s/100g
tested:    approved:	tested:    approved:	tested:    approved:	tested:    approved:
1. Measure Product sorbitol Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.100mm Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.245mm Batch number 411c049602	1. Measure Product 0.346mm Batch number 411c049602
			

Obr. 8 Kinetika sypaní celkového sorbitolu a jeho velikostních frakcí (0,158 mm, 0,245 mm a 0.346 mm) v 1,0% koncentraci se stearem hořečnatým.

Tab. 20 Parametry rovnice Jones-Pilpel pro velikostní frakce sorbitolu a MS200 s přidavkem stearanu hořečnatého 0,5%.

<b>x (mm)</b>	<b>d<sub>b</sub> (g/ml)</b>	<b>A</b>	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>přesnost (%)</b>
<b>0.100</b>	0.6206	1,2718	2,6504	0,9812	14,7
<b>0.158</b>	0.6530	1,1617	2,6667	0,9718	12,2
<b>0.245</b>	0.6668	1,128	2,6932	0,9864	12,5
<b>0.346</b>	0.6685	1,1087	2,7367	0,9880	11,9
<b>MS200</b>	0.6950	1,1516	2,7167	0,9870	22,8

Tab. 21 Parametry rovnice Jones-Pilpel pro velikostní frakce sorbitolu MS200 s přidavkem stearanu hořečnatého v 1,0%.

<b>x(mm)</b>	<b>d<sub>b</sub> (g/ml)</b>	<b>A</b>	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>přesnost (%)</b>
<b>0.100</b>	0.6277	1,3753	2,4679	0,9906	7,5
<b>0.158</b>	0.6460	1,1978	2,5893	0,9846	12,4
<b>0.245</b>	0.6635	1,1735	2,6553	0,9917	7,5
<b>0.346</b>	0.6626	1,1215	2.6976	0,9879	11,7
<b>MS200</b>	0.6825	1,17	2,6759	0,9768	15,9

## 9 Diskuse

Sypnost prášků je důležitá při jejich zpracování do tuhých a kapalných lékových forem.<sup>1</sup> Vyjadřuje tokové vlastnosti prášků (sypný úhel, čas sypání, HR, CI). Pro zlepšení sypných vlastností prášků se používají pomocné kluzné látky. Já jsem se zabývala jednou z nejčastěji využívaných – stearanem hořečnatým.

Sypnost prášků je důležitá při tabletování, kdy přístrojem musí proudit snadno a rovnoměrně, pro zachování hmotnostní stejnoměrnosti s konzistentními a reprodukovatelnými vlastnostmi.<sup>8</sup>

V této diplomové práci jsem studovala sypné vlastnosti sorbitolu pro přímé lisování (MS200) a jejich ovlivnění přidávkem kluzné látky stearanu hořečnatého ve dvou koncentracích 0.5% (ST0,5) a 1.0% (ST1,0). V práci jsem částečně využila také výsledky autorky Čermákové.<sup>19</sup> Experimentální práce byla realizována při laboratorní teplotě v rozmezí  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  a relativní vlhkosti vzduchu (RV)  $36 \pm 2\%$ .

Pro studium vlivu velikosti částic na sypné vlastnosti jsem sítovala vstupní materiál – sorbitol pro přímé lisování (MS200) za použití sít o velikosti 0,080 mm, 0,125 mm, 0,200 mm, 0,300 mm, 0,400 mm a 0,500 mm. Hodnotila jsem zastoupení velikostních frakcí v sorbitolu pomocí sítové analýzy. Výsledky jsou shrnuty na obrázku 3. Největší zastoupení měla frakce 0.245 mm, která tvořila 38,18%. Na obr. 4 je zachycena kumulativní závislost četnosti frakcí (%) hodnocených jako podsítné, ze které jsem určila střední rozměr částic  $x_{50}$  (mm) pro 50% kumulativní četnost 0,120 mm.

Sypnou hustotu sorbitolu a jeho frakcí jsem měřila ve volumetru. Výsledky jsou uvedeny v tab. 2 pro směsi s 0,5 % ST a v tab. 3 pro směsi s 1,0% ST. S rostoucí velikostí částic hustota nelineárně stoupá. Závislost je možné popsat polynomem 2. stupně. Mezi hustotou frakcí s přidávkem ST0,5 a ST 1,0 nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (ANOVA).

Pomocí přístroje Automated powder analyzer and granulate testing system jsem měřila úhel nasypání (AOR) sypáním vzorků otvorem 10 mm. Sypný úhel se stanoví z výšky a základny vytvořeného kužele jako tangens úhlu kužele k základně. Použité zařízení umožnilo automatické měření sypného úhlu. Výsledky měření jsou uvedeny

v tab. 5 a 6. Sypné úhly obou zkoumaných směsí MS200 a všech frakcí sorbitolu se stearanem hořečnatým v obou koncentracích (0,5% a 1,0%) jsou v rozmezí 25,03 až 26,3 stupňů, což odpovídá podle lékopisu výborným tokovým vlastnostem.<sup>18</sup>

Porovnávala jsem velikosti sypné hustoty ( $d_b$ ), které jsem získala metodou odměrného válce a ve Scottově volumetru. Lišily se přibližně o 10%, jak je možné vidět v souhrnné tabulce 18. a 19. Vyšší hodnoty mají sypné hustoty naměřené v odměrném válci, což je způsobeno odlišnou manipulací prášku při měření, kdy je mezi částicemi méně vzduchu a objem je tak nižší než ve Scottově volumetru.

Pro další výpočty Jones-Pilpel rovnice jsem používala hodnoty  $d_b$  získané ze Scottova volumetru.

Metodou Stanovení setřesné hustoty v odměrném válci jsem vypočítala hustotu  $d_t$  a  $d_b$  pomocí rovnic (2) a (3). Získaná data jsem použila pro výpočet indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru - viz výpočet (4) a (5). Počítala jsem z objemů dle vzorců. Použila jsem nasýpanou hustotu z odměrného válce. Index stlačitelnosti pro studované vzorky se pohyboval v rozmezí 9.26 až 11.87, což odpovídá výbornému charakteru toku (1-10) a dobrému charakteru toku (11-15),<sup>16</sup> podobně Hausnerův poměr je v rozmezí 1.10 až 1.13, což odpovídá výbornému charakteru toku (1,00-1,11) a dobrému charakteru toku (1,12-1,18).<sup>16</sup>

V přehledné tabulce 7 a na obrázku číslo 5 jsou porovnány v hodnoty gravitační rychlosti sypání  $Q$  (g/s) pro sorbitol a jeho frakce<sup>19</sup> a pro vzorky s přídavkem stearanu hořečnatého v koncentraci 0,5% a 1,0% v závislosti na průměru otvoru násypky. Je vidět, že rychlost sypání stoupá s rostoucí velikostí částic až do velikostní frakce 0,245 mm. To platí pro všechny studované vzorky prášků. Poté nastává buď určité vyrovnaní rychlosti (stagnace). To je patrné např. pro 0,5% směs sorbitolu a stearanu hořečnatého u všech otvorů s výjimkou  $D = 15$  mm pro otvory  $D = 8$  mm a 9 mm u 1,0% směsi sorbitolu a stearanu hořečnatého, a pro otvor 8 mm v případě MS200. U některých otvorů se po stádiu stagnace rychlost sypání opět snižuje, jak je patrné na obr. 5 pro směs sorbitolu s 1,0 % ST pro otvor  $D = 6$  mm,

nebo naopak ještě dále zvyšuje, např. u 0,5% směs sorbitolu a stearanu hořečnatého při použití otvoru  $D = 15$  mm.

Dále jsem studovala vliv velikosti otvoru  $D$  (mm) na rychlost sypání jednotlivých frakcí sorbitolu. Tabulky 8 až 12 shrnují výsledky měření rychlosti sypání pro koncentraci 0,5% ST a tabulky 13 až 17 pro 1,0% koncentraci ST. U velikostní frakce 0.100 mm jsem provedla pouze 5 měření rychlosti vytékání otvorem. Důvody byly již komentovány dříve. Obrázky kinetiky sypání číslo 7 a 8 ilustrují rovnoměrné sypání bez poruch.

Rychlost sypání  $Q$  (g/s) pro určitou velikostní frakci (monodisperzní) se zvyšuje s rostoucí velikostí otvoru. Přídavek kluzné látky nevedl ke zvyšování rychlosti v přímé úměrnosti ke koncentraci. Nejvýhodnější je kombinace sorbitolu se 0,5% koncentrací stearanem hořečnatým. Tento závěr je v souladu s literárními poznatky.<sup>8</sup> Závislost mezi rychlostí gravitačního sypání (g/s) a průměrem otvoru násypky lze popsat mocninovou rovnicí. Jako matematický model jsem použila rovnici Jones-Pilpel (1). V tab. 20 a 21 jsou uvedeny parametry rovnice Jones-Pilpel pro směsi MS200 se stearanem hořečnatým.

Významnost vlivu přídavku ST k sorbitolu a jeho frakcím byla hodnocena pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu (ANOVA) s využitím výsledků diplomové práce Čermákové<sup>19</sup>. Nebyl zjištěn významný vliv stearanu hořečnatého na exponent mocninné rovnice. Průměrné hodnoty exponentů jsou 2,65 pro vzorek bez kluzné látky, 2,63 pro 0,5% ST, 2,62 pro 1,0% ST.

S využitím rovnice (6) jsem vyjádřila zpětný odhad rychlosti sypání  $\hat{Q}$  (g/s) s přesností v rozmezí cca 7-15% pro velikostní frakce, jak je uvedeno v posledním sloupci tabulek 20 a 21. Přesnost odhadu pro polydisperzní MS200 je vyšší než odchylka od experimentálně zjištěné hodnoty a to cca 19 % (resp. 16% nebo 23% podle množství přidaného stearanu hořečnatého).

## 10 Závěry

1. Při síťování sorbitolu MS200 pro přímé lisování jsem zjistila, že největší podíl (38,18%) má frakce se středním rozměrem 0,245 mm.
2. Sypná hustota prášků je významně ( $p \geq 0,99$ ) nelineárně ovlivněna velikostí částic. Hustota stoupá se zvětšující se velikost částic. Mezi hustotou frakcí s přídavkem ST stearanu hořečnatého 0,5 % a 1,0 % nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (ANOVA).
3. Sypné úhly sorbitolu ve směsích s 0,5% respektive 1,0% stearanu hořečnatého jsou v rozmezí 25,03 až 26,3 stupňů, což odpovídá podle lékopisu výborným tokovým vlastnostem.
4. Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr všech studovaných vzorků jsou v rozmezí 9.26 až 11.87, resp. 1,10 až 1,13, což odpovídá výbornému až dobrému charakteru toku.
5. Rychlost sypání velikostních frakcí sorbitolu ve směsi se stearanem hořečnatým otvorem násypky stoupá s rostoucí velikostí částic až do velikostní frakce 0,245 mm. Poté se rychlost vyrovná (stagnace) nebo znovu klesá.
6. Rychlost sypání  $Q$  (g/s) pro určitou velikostní frakci (monodisperzní) se zvyšuje nelineárně s rostoucí velikostí otvoru. Nebyl zjištěn přímý vliv přidané koncentrace stearanu hořečnatého na rychlost sypání velikostních frakcí MS200 otvory násypky.
7. Nebyl zjištěn významný vliv stearanu hořečnatého na exponent mocninné rovnice. Průměrné hodnoty exponentů jsou 2,65 pro vzorek bez kluzné látky, 2,69 pro 0,5% stearanu hořečnatého, 2,62 pro 1,0% stearanu hořečnatého.
8. Rovnice Jones-Pilpel umožňuje zpětný odhad rychlosti sypání s průměrnou přesností cca 11% pro velikostní frakce bez ohledu na množství přidaného stearanu hořečnatého. Podobně pro polydisperzní MS200 je odchylka od experimentálně zjištěné hodnoty rychlosti sypání cca 19%.

## 11 Použitá literatura

---

<sup>1</sup> KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol.: *Technologie léků: galenika.3.*, přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2006, 399 S, ISBN 80-7262-423-7.

<sup>2</sup> PINGALI, K. C., SARANTEAS, K., FOROUGH, R., MUZZIO, F. J.: Practical methods for improving flow properties of active pharmaceutical ingredients, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35 (12), s.1460–1469, DOI: 10.3109/03639040903025830, ISSN: 0363-9045.

<sup>3</sup> AUSBURGER, Larry H. a Stephen W. HOAG. *Pharmaceutical dosage forms: tablets: Volume 1: Unit Operations and Mechanical properties*. Third edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. ISBN 978-084939014-2. HOAG S.W., LIM H.: Particle and Powder Bed Properties. s. 17-73.

<sup>4</sup> BALCÁREK, J., GOEBEL A., ŠMEJKAL Z., DUBÁNEK L., Laboratorní přístroje a postupy. *Chemické listy*, 1998, [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/1998\\_11\\_912-916.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/1998_11_912-916.pdf).

<sup>5</sup> AUGSBURGER, Larry H. a Stephen W. HOAG. *Pharmaceutical dosage forms: tablets: Volume 1: Unit Operations and Mechanical properties*. Third edition. New York: Informa healthcare USA, Inc., 2008. ISBN 978-084939014-2. BAXTER T., BARNUM R., PRESCOTT J. K.: Flow: General Principles of Bulk Solids Handling. s. 75-110.

<sup>6</sup> JONES, T. M., PILPEL, N.: The flow properties of granular magnesia. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18 (7), 429-442. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1966.tb07903.x. ISSN: 2042-7158.

<sup>7</sup> WANG, J., WEN, H., DESAI, D.: Lubrication in tablet formulations, *E. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 75 (1), s. 1-15, DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.007, ISSN: 0939-6411.

<sup>8</sup> MORIN, G., BRIENS, L.: The effect of Lubricants on Powder Flowability for Pharmaceutical Application. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 14, No 3, (2013), 1158-1168, DOI: 10.1208/s12249-013-0005-5. ISSN: 1530-9932.



- 
- <sup>9</sup> NOVÁKOVÁ, P.: Porovnání vlastností výlisků ze silicifikovaných mikrokrystalických celulos o různé velikosti částic, Rigorózní práce. 2006. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, s. 185.
- <sup>10</sup> VYHLÍDALOVÁ, B.: Studium mikronizovaných poloxamerů jako mazadel v přímém lisování tablet. Diplomová práce. 2013. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, s. 62.
- <sup>11</sup> KIKUTA, J. I., KITAMORI, N.: Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, 20 (3), s. 343-355, DOI: 10.3109/03639049409050187, ISSN: 0363-9045.
- <sup>12</sup> KIBBE, A., *Handbook of Pharmaceutical excipients*. 3rd Ed., 2000.USA:American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.665 s., ISBN 0-85369-381-1(UK) 0-917330-96-X (USA).: *Sorbitol*.s. 515-518.
- <sup>13</sup> KIBBE, A., *Handbook of Pharmaceutical excipients*. 3rd Ed., 2000.USA:American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.665 s., ISBN 0-85369-381-1(UK) 0-917330-96-X (USA).: Magnesium stearate.s. 305-308.
- <sup>14</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2014. 2014, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.38 – Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, s. 407- 410.
- <sup>15</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2014. 2014, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a stěsná hustota prášků - Metoda 2:měření ve volumetru, s. 399-401.
- <sup>16</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2014. 2014, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a stěsná hustota prášků – Setřesná hustota, s. 399-401.
- <sup>17</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2014. 2014, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.36 –Tok prášku - Základní metody pro měření vytékání otvorem, s. 405.
- <sup>18</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2014. 2014, Grada Publishing, a. s., Praha, CD-ROM, Kapitola 2.9.36 Tok prášku – Sypný úhel, s. 402-405.

---

19 Čermáková H.: Rovnice sypání. Sorbitol. Diplomová práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, v tisku.