

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



**Fraktálne aspekty sypného a konsolidačného
chovania mikrokryštalickej celulosy**
**Fractal aspects of flow and consolidation behaviour
of microcrystalline cellulose**

Diplomová práca

Hradec Králové 2017

Alexandra Šofranková

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pre spracovanie čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

Dátum:

Podpis:

Pod'akovanie

Týmto by som chcela poďakovať vedúcej práce doc. PharmDr. Zdenke Šklubalovej, PhD. za odbornú pomoc, pripomienkovanie, návrhy a užitočné rady pri písaní mojej diplomovej práce. Ďalej by som chcela poďakovať za finančnú podporu grantu č. 322315/2015 Grantovej agentúry Univerzity Karlovej a tiež Ing. Hane Hurychovej za pomoc pri praktickom prevedení mojej práce.

V neposlednom rade patrí moje veľké poďakovanie aj mojej rodine a priateľom, ktorí ma počas písania podporovali a dodávali mi energiu.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadanie.....	8
4	Zoznam použitých skratiek.....	9
5	Úvod.....	11
6	Teoretická časť.....	12
6.1	Sypnosť	12
6.1.1	Tokové chovanie práškov	13
6.1.2	Metódy testovania sypnosti a tokového chovania	14
6.2	Konsolidácia.....	17
6.3	Fraktálna geometria.....	19
6.3.1	Fraktálna dimenzia.....	20
6.4	Mikrokryštalická celulóza	21
6.4.1	Charakteristika	21
6.4.2	Vlastnosti	22
6.4.3	Využitie.....	23
6.4.4	Avicel PH.....	23
6.4.4.1	Avicel PH200	24
6.4.4.2	Avicel PH102	24
6.4.4.3	Avicel PH101	24
7	Experimentálna časť	25
7.1	Použité suroviny	25
7.2	Použité prístroje	25
7.3	Použité metódy.....	25
7.3.1	Optická Mikroskopia	25
7.3.2	Stanovenie vlhkosti.....	26
7.3.3	Stanovenie sypnej hustoty pomocou volumetra	26
7.3.4	Stanovenie strasenej hustoty	27

7.3.5	Stanovenie rýchlosti sypania	27
7.3.6	Stanovenie uhla sypania.....	28
7.3.7	Stanovenie hustoty plynovým pyknometrom	29
7.3.8	Porozita	30
7.3.9	Kinetika konsolidácie	30
8	Výsledky	31
9	Diskusia	43
9.1	Granulometrická charakterizácia materiálov	44
9.2	Sypná hustota	46
9.3	Uhol sypania.....	47
9.4	Hodnotenie rýchlosti a charakteru toku otvorom.....	50
9.5	Héliová pyknometria, porozita.....	52
9.6	Konsolidácia.....	54
10	Závery	56
11	Použitá literatúra	58

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technológie

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

Poslúchač: Alexandra Šofranková

Názov diplomovej práce: Fraktálne aspekty sypného a konsolidačného chovania
mikrokryštalickej celulosy

Predmetom tejto diplomovej práce bolo štúdium tokových a konsolidačných vlastností troch typov mikrokryštalickej celulosy. Granulometrické charakteristiky častíc, vrátane lineárnej fraktálnej dimenzie, boli určené pomocou optickej mikroskopie. Bola hodnotená sypná a strasená hustota, sypný uhol a rýchlosť sypania otvorom násypky. Pomocou héliovej pyknometrie bola určená pravá hustota látok a porozita voľne navrstvenej práškovej vrstvy. Boli študované zmeny hustoty v priebehu gravitačného sklepania; rozdiely v konsolidačnom chovaní látok najlepšie vystihuje závislosť Hausnerovho pomeru na počte sklepnutí. Modelácia kinetiky konsolidácie pomocou exponenciálnej rovnice umožnila určiť parameter $N_{1/2}$, ktorý vyjadruje počet sklepnutí, pri ktorom objem prášku klesne o polovicu. Zistené hodnoty $N_{1/2}$ v rozmedzí 6,9 – 18 dobre korelujú s veľkosťou častíc použitých typov mikrokryštalickej celulosy.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Student: Alexandra Šofranková
Title of Thesis: Fractal aspects of flow and consolidation behaviour of
 microcrystalline cellulose

The object of this diploma thesis was to study the flow and consolidation characteristics of three types of microcrystalline cellulose. The granulometric characteristics, including the linear fractal dimension, were estimated using the optical microscopy. The bulk and tapped density, the angle of repose and the flow rate through an orifice of the hopper were evaluated. True density of the materials and the porosity of a loose powder bed were determined by helium pycnometry. The changes of density by the gravity consolidation were studied; the relationship of Hausner ratio on the number of taps describes best the differences in the consolidation behaviour of the substances. Modelling the consolidation kinetic by the exponential law allowed to determine the parameter $N_{1/2}$, which shows the number of taps needed to reach one half of the powder volume reduction. The values of $N_{1/2}$ within a range of 6,9-18 correlated well with the particle size of the used types of microcrystalline cellulose.

3 Zadanie

Hlavným cieľom tejto diplomovej práce bude zhodnotenie tokových a konsolidačných vlastností 3 typov mikrokryštalickej celulosy (MCC101, MCC102 a MCC200), ktoré sa líšia veľkosťami častíc.

Teoretická časť bude zameraná na zhrnutie informácií o sypanom a konsolidačnom chovaní práškových materiálov a o vlastnostiach mikrokryštalickej celulosy. Bude charakterizovaný pojem fraktálna dimenzia a možnosti využitia vo farmaceutickej technológii.

V experimentálnej časti budú sledované granulometrické charakteristiky uvedených typov MCC vrátane lineárnej fraktálnej dimenzie. Bude určený uhol sypania, rýchlosť sypania otvorom násypky, sypaná hustota, pravá hustota a porozita. Bude sledovaný priebeh konsolidácie voľne nasypanej vrstvy prášku a hodnotená kinetika redukcie objemu v závislosti na počte sklepnutí.

4 Zoznam použitých skratiek

Skratka	Význam	Jednotka
MCC101	AVICEL PH101	-
MCC102	AVICEL PH102	-
MCC200	Avicel PH200LM	-
A	parameter rovnice	bezrozmerná
AOR	sypný uhol	°
AR	Aspect Ratio	bezrozmerné
D	priemer základne	mm
d_b	sypná hustota (bulk density)	g/ml
d_c	sypná hustota (density in cylinder)	g/ml
d_p	sypná hustota (density of pile)	g/ml
d_s	hustota pevných látok (density of solids)	g/ml
d_t	strasená hustota (tapped density)	g/ml
ε_b	sypná porozita	%
ε_t	strasená porozita	%
FD	fraktálna dimenzia	bezrozmerná
F max	Feret maximálny	μm
F min	Feret minimálny	μm
h	výška kužeľa	mm
HR	Hausnerov pomer	bezrozmerná
Max Y	max. vnútorný vertikálny rozmer častice	μm
m_p	hmotnosť kužeľa	g
n	počet častíc	bezrozmerné
N	počet sklepnutí	bezrozmerné
$N_{1/2}$	počet sklepnutí, pri ktorom objem prášku klesne o polovicu	bezrozmerné
P	obvod P (Perimeter)	μm
Q	rýchlosť sypania	g/s
SD	smerodatná odchýlka	bezrozmerné
SF	faktor tvaru (Shape Factor)	bezrozmerné

Sph	sféricita (Sphericity)	bezrozmerné
V_b	sypný objem prášku	ml
V_N	objem pri N počte sklepnutí	ml
V_p	objem kužeľa	ml
V_{sp}	špecifický objem	ml/g
V_t	pravý objem	ml
V_{1250}	objem po 1250 sklepnutiach	ml
V_∞	objem vrstvy prášku pri N smerujúci k nekonečnu	ml
x_{50}	medián veľkosti častíc	μm
1/t	parameter rovnice	bezrozmerné

5 Úvod

Prášky a granulované materiály tvoria dôležité časti produktov vyrobených v priemyselných odvetviach ako je chemický, farmaceutický, potravinársky, kozmetický apod. Jednou z najväčších výziev súčasnosti je schopnosť charakterizovať rôzne správanie týchto materiálov s cieľom získať lepšiu kontrolu nad ich výrobou, skladovaním, transportom a vyhnúť sa tak problémom ako je upchávanie plniacich zariadení, zhukovanie, adhézia a iné. Sypké materiály sú obecné charakterizované vlastnosťou ako je sypnosť, ktorá vyjadruje schopnosť prášku voľne tečť. Sypnosť je komplexná vlasnosť, ktorú nemožno definovať ako jednu hodnotu, ale ako kombináciu fyzikálnych vlastností.¹

Štúdium sypných a konsolidačných vlastností je dôležitou súčasťou charakterizácie práškovitých materiálov. Mikrokryštalická celuloza je biely kryštalický prášok bez chuti a zápachu, ktorý sa vo farmaceutickej technológii často využíva ako pojivo či plnivo pri výrobe tabliet a kapsúl procesom mokrej granulácie alebo priamym lisovaním. Svoje využitie našla tiež v kozmetickom a potravinárskom priemysle, kde sa využíva ako plnidlo nízkoenergetických potravín, emulgátor, zahusťovadlo apod.² V mojej práci som sa zaoberala pozorovaním sypného a konsolidačného chovania troch typov mikrokryštalickej celulosy, ktoré sa navzájom líšili strednou veľkosťou častíc.

6 Teoretická časť

6.1 Sypnosť

Sypnosť alebo inak nazývaná aj tok prášku (ang. *flow*), je jedna z dôležitých vlastností práškovitých látok, ktorá vyjadruje ich schopnosť tiecť. Sypné chovanie práškov je mnohorozmerné a závisí na mnohých charakteristikách. Nikdy nemôže byť vyjadrená ako jedna hodnota či index. Je výsledkom kombinácie fyzikálnych vlastností, ktoré ovplyvňujú tok materiálu a použitie zariadenia. Význam sypnosti práškov je dôležitý pri prenose práškov (napr. z bubna, násypky), skladovaní, oddeľovaní malého množstva od veľkého (napr. behom tabletovania, plnenia toboliek), miešaní, lisovaní a pod.³

Tokové chovanie prášku je vo veľkej miere ovplyvňované vlastnosťami jeho častíc. Medzi dôležité patrí veľkosť, tvar, povrch, polymorfia kryštálov, hustota, pórovitosť a obsah vody. Platí, že väčšie častice do určitej miery zlepšujú tokové vlastnosti, a naopak veľké množstvo malých jemných častíc sypnosť zhoršujú. Častice s pravidelným tvarom a hladkým povrchom sa sypú lepšie, optimálny tvar je tzv. sférický. Horšou sypnosťou sa vyznačujú častice, ktoré majú tvar hranatý, vláknitý a kedy do seba navzájom zapadajú. Pórovitosť je vlastnosť prášku, ktorá vyjadruje podiel objemu plynu k celkovému objemu prášku, ak je jej hodnota vysoká prášok je nevhodný vzhľadom k nízkej schopnosti zhustenia sa.⁴

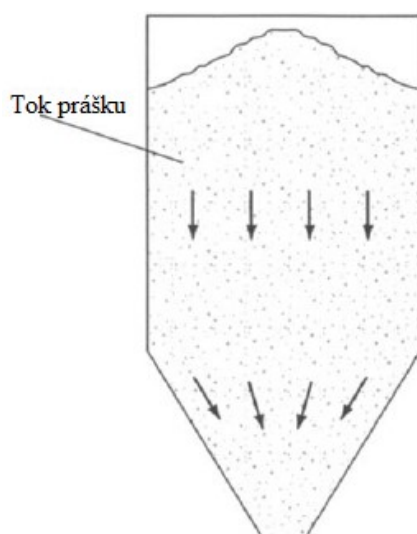
Medzi ďalšie faktory, ktoré majú vplyv na tokové vlastnosti patrí vlhkosť, teplota, vibrácie, dĺžka skladovania, dizajn zariadenia, v ktorom je prášok uchovávaný a pod. Vlhkosť materiálu musí byť v rovnováhe s okolitou vlhkosťou, aby nedošlo k vyparovaniu alebo absorpcii vody. Jej vyššie hodnoty zhoršujú tok, čo môže spôsobiť zlepovanie, tzv. krusty, ktoré môžu vznikáť aj pri teplotných zmenách.

6.1.1 Tokové chovanie práškov

Pri manipulácii, respektíve vyprázdňovaní práškoveho materiálu zo zásobníka, môžu nastať dva modely sypania prášku.

Hmotnostný tok (*mass flow*)

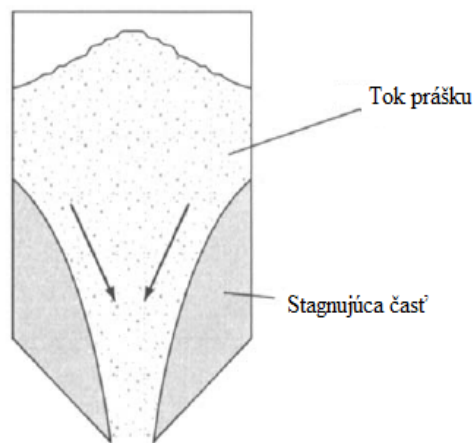
V tomto prípade je celý prášok v pohybe po otvorení násypky. Materiál zo stredu, ale súčasne aj z obvodu sa pohybujú smerom k výstupu. Hmotnostné násypky eliminujú stagnujúci materiál, zabezpečujú stály výtok s rovnomernou objemovou hmotnosťou a tok je jednotný a dobre kontrolovateľný. Podmienky pre dosiahnutie hmotnostného toku zahŕňajú dostatočne veľký výstup z násypky, aby sa zabránilo tvorbe oblúkov, a hladké a strmé steny pre ľahké prúdenie materiálu.⁵



Obr. 1 Schéma hmotnostného toku⁵

Lievikovitý tok (trychtýřovitý tok, *funnel flow*)

K tomuto chovaniu dochádza, ak v násypke je aktívny prúd práškoveho materiálu obkolesený stagnujúcim, netečúcim materiálom. Pri klesaní hladiny prášku, vrstva netečúceho materiálu sa môže alebo nemusí sklznúť do prietokového kanálu, čo môže spôsobiť formovanie stabilných kráterov. Tento prípad nastáva najčastejšie s plytkou násypkou.⁵



Obr. 2 Schéma lievikovitého toku⁵

Poruchy sypania sa prejavujú najčastejšie pri presypávaní materiálu príslušným zariadením. Ak sa v prášku nachádzajú kohezívne (súdržné) sily môže dôjsť k tvorbe oblúka alebo kráteru.

Oblúk (*an arch*) je stabilná prekážka, ktorá sa tvorí v časti násypky, zvyčajne v blízkosti výstupu. Takto vytvorený oblúk zabráňuje vysypaniu zvyšného prášku.

Kráter (*a rathole*) je stabilná, zvislá dutina, ktorá sa tvorí nad výstupom násypky. Materiál zostáva uviaznutý v tzv. stagnujúcich zónach až pokiaľ ho neuvoľní nejaká vonkajšia sila. Striedanie tvorby oblúku a kráterov je výsledkom vzniku nepravidelného toku materiálu. Tieto poruchy sypania môžu nastať v dôsledku zle navrhnutých zásobníkov, násypok a výsypok.³ Spomenutá porucha korešponduje v podstate s vyššie zmieneným typom toku (Obr. 2).

K ďalším poruchám sypanosti môžeme zaradiť tzv. **záplavu** (*flooding*). Tento problém nastáva pri výtoku veľmi jemných práškov. Pri zrútení kráteru, padajúce častice sú unášané vzduchom a stávajú sa fluidnými. V prípade, že používané zariadenie nevie manipulovať s fluidným materiálom, prášok bude pretekať systémom nekontrolovateľne.³

6.1.2 Metódy testovania sypanosti a tokového chovania

Špecifické sypané charakteristiky práškov, ktoré ovplyvňujú sypanosť a môžu byť v zásade merané, sa označujú ako sypané vlastnosti (*bulk properties*).³

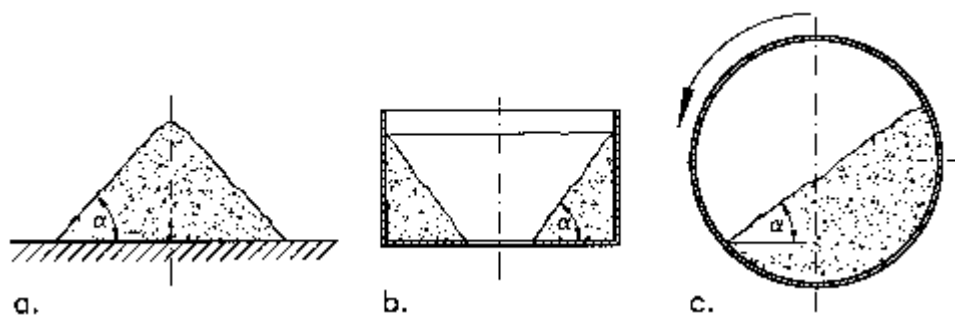
Jeden z hlavných dôvodov, prečo sú problémy so sypnosťou práškov tak rozšírené, je nedostatok informácií o sypných vlastnostiach rôznych práškov. Názov prášku poskytuje informácie ako sa s danou látkou manipuluje, ale nie o tom ako sa daná látka chová, aké má vlastnosti. Významné rozdiely v sypnosti sa často vyskytujú medzi rozdielnymi veľkosťami a typmi práškov s rovnakým názvom.⁵

Pre charakterizáciu sypných vlastností práškov je nutné použiť viacero metód testovania sypnosti. Medzi najčastejšie používané metódy pre skúšanie toku práškových materiálov patria sypný uhol, index stlačiteľnosti alebo Hausnerov pomer, rýchlosť vytekania otvorom a smyková cela.

Sypný uhol je konštantný priestorový uhol medzi základňou a stenou kužeľa, ktorý vznikne nasypaním materiálu na základňu. Nie je pravou vlastnosťou prášku, a preto je veľmi závislý na metóde použitej k vytvoreniu kužeľa.

Faktory, ktoré ho ovplyvňujú môžeme rozdeliť na vnútorné a vonkajšie. Vnútorné faktory zahŕňajú vnútorné charakteristiky a povahu práškových materiálov. Patria medzi ne veľkosť a tvar častíc a vzájomné interakcie medzi časticami, ktoré ovplyvňujú ich kohezivitu. Sférické častice majú väčšiu tendenciu sa sypať, pretože väzby medzi časticami sú menšie, a preto majú sypný uhol menší než častice s nepravidelným tvarom. Vonkajšie faktory predstavujú okolie, metódy merania alebo prítomnosť iných materiálov (pevných či kvapalných).⁵

Nasypanie prášku môže byť rôznymi spôsobmi, tj. na voľnú podložku, na podložku s okrajom; je možné stanoviť tiež tzv. odtokový sypný uhol (*drained angle*), stanovenie v hranolovitej nádobe (Obr. 3b) a stanovenie v otočnom rotujúcom valci (Obr. 3c) tzv. dynamický sypný uhol (*avalanche angle*).⁵



Obr. 3 Metódy merania sypného uhla⁶

Index stlačiteľnosti (CI) a Hausnerov pomer (HR) merajú schopnosť prášku byť stlačiteľný. Hodnotia schopnosť prášku usadiť sa a umožňujú odhadnúť význam interakcií medzi časticami, ich chovanie. U voľne tečúcich práškov sú tieto interakcie menej významné a hodnoty sypnej a sklepanej hustoty sú podobné, naproti tomu u horšie tečúcich materiálov sú väčšie rozdiely sypnej a sklepanej hustoty v dôsledku zvýšených interakcií medzi časticami, ktoré spôsobujú ich väčšiu aglomeráciu a viac zadržovaného vzduchu (vyššia porozita voľne nasypanej vrstvy prášku).

Stanovenie týchto veličín patrí medzi jednoduché, rýchle a obľúbené empirické metódy slúžiace k charakterizácii predpokladaného toku prášku. Index stlačiteľnosti bol navrhnutý ako nepriame meranie sypnej hustoty, veľkosti a tvaru, povrchu, obsahu vlhkosti a kohézie materiálu, lebo všetky tieto veličiny môžu ovplyvňovať sledovaný index stlačiteľnosti.⁷

Index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer sa stanovujú meraním celkového (V_0) a straseného (V_f) objemu prášku alebo sa alternatívne môžu vypočítať zo zmeraných hodnôt sypnej hustoty ($\rho_{sypná}$) a strasenej hustoty ($\rho_{strasená}$) nasledujúcim spôsobom:

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (1)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{\rho_{strasená} - \rho_{sypná}}{\rho_{strasená}} \quad (2)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_f} \quad (3)$$

$$HR = \frac{\rho_{strasená}}{\rho_{sypná}} \quad (4)$$

Index stlačiteľnosti sa vyjadruje v %, pri hodnote 1-10 % charakterizuje tok ako výborný a pri hodnotách nad 32 % ako veľmi zlý. Hausnerov pomer je bezrozmerná veličina, ktorá hodnotí tokové vlastnosti pevných látok ako výborné pri hodnotách 1,00-1,11. Nad 1,46 je charakter toku veľmi zlý.⁷

Rýchlosť vytekania otvorom je metóda, ktorá sa používa len pre voľne tečúci materiál. Určuje sa ňou hmotnosť prášku, ktorý vytečie za určitú dobu alebo dobu potrebnú na vytečenie určitého množstva prášku z válčovej alebo kónickej násypky.

Meria sa buď priebežne (prístroj má zabudované registračné váhy) alebo u samostatných vzoriek o určitej hmotnosti. Zásobník alebo násypka, z ktorého stanovovaný prášok vyteká, je najčastejšie vyrobený z kovu, skla či plastu s určitým priemerom, ktorý by mal byť väčší než 2-násobok priemeru otvoru, a otvorom s priemerom väčším než 6-násobok priemeru častíc.⁸

Môže sa stanoviť buď hmotnostná (g/s) alebo objemová (ml/s) rýchlosť sypania materiálu. Jednoduchšie je stanovenie hmotnostné, ale pre materiály s veľkou hustotou sa pre výrazne skreslenie výsledkov volí objemové vyjadrenie rýchlosti sypania.⁷

Smyková cela. Metóda smykovej cely umožňuje dôkladnejšie a presnejšie posúdenie tokových vlastností práškových materiálov. Použitím tejto metódy sa môže získať mnoho rôznych parametrov, napr. medze prietlačnosti, uhol vnútorného trenia, pevnosť v ťahu a rada odvodených parametrov.⁷

Smyková cela je vodorovne rozdelená na spodnú nepohyblivú časť a na horný pohyblivý prstenec. Tieto dve časti cely sa voči sebe posúvajú v horizontálnom smere. Na prášok naplnený v meracej cele pôsobí vertikálne normálové napätie a pri meraní se určuje sila, ktorá je potrebná k posunu pohyblivej časti po rovine šmyku konsolidovaného prášku.⁸ Pred meraním je nutné prášok konsolidovať.

Všeobecne je táto metóda pomerne časovo náročná, vyžaduje dobre vyškoleného pracovníka a veľké množstvo materiálu.⁷ Medzi dva najčastejšie používané smykové prístroje patria Jenikeho smykový prístroj a Schulzov rotačný smykový prístroj.

6.2 Konsolidácia

Práškový materiál je komplexný systém, ktorý vykazuje netriviálne prechody medzi jeho statickým, kvázi-statickým a dynamickým stavom. Materiál sa môže správať ako pevná látka alebo ako kvapalina na základe aplikovaného napätia a dokáže pomaly prechádzať medzi pevným a fluidným stavom. K popisu týchto stavov je potrebná analýza mikroskopických vlastností práškov a interpartikulárnych síl medzi časticami.⁹

Pri voľnom nasypaní prášku, je rozloženie jednotlivých častíc v práškovej vrstve nerovnomerné. Prášková vrstva je tvorená rôzne veľkými časticami, aglomerátmi, ktoré častice môžu vytvárať, a vzduchom vyplňujúcim prázdne priestory. Pri manipulácii, vibráciách a transporte práškového materiálu dochádza následne k zmenám jeho objemu a hustoty. Tieto zmeny sa vzťahujú ku kohezívnym silám prášku, ktoré sú funkciou pôsobiaceho konsolidačného tlaku. Meranie objemu známeho množstva voľne nasypanej vrstvy práškového materiálu navrstveného v odmernom válci, umožňuje vyjadrenie sypného objemu alebo sypnej hustoty, ktorá vyjadruje hmotnosť jednotkového objemu práškovej látky (g/ml). Jeho obrátenou hodnotu je možné charakterizovať ako merný objem a vyjadruje objem jednotkovej hmotnosti práškovej látky (ml/g).^{3,10}

Pre popis kinetiky konsolidácie poklepom veľkostných frakcií práškových látok je používaná **Kawakitova rovnica**:

$$(V_S - V_N) / V_S = k_1 k_2 N / (1 + k_2 N) \quad (5)$$

V_S merný objem voľne nasypanej vrstvy (ml/g),

V_N merný konsolidovaný objem po N- sklepnutiach (ml/g),

k_1, k_2 parametre rovnice.

Parameter k_1 vyjadrený v % je označovaný ako Kawakitova konštanta a popisuje rozdiel medzi voľným a konsolidovaným sypným objemom. Jeho hodnota klesá so zväčšujúcim sa stredným rozmerom častíc. Parameter rovnice k_2 má korigujúci význam. Kawakitova rovnica sa častejšie využíva v procese lisovania, kde v rovnici lisovania je počet sklepnutí nahradený lisovacím tlakom a sypný objem objemom výlisku.¹⁰

Kinetikou sklepvania sa zaoberali tiež Lumay a kol. Pre vyjadrenie priebehu zmien objemu prášku počas sklepvania zaviedli parameter $N_{1/2}$, ktorý vyjadruje počet sklepnutí, pri ktorých objem prášku klesne o polovicu. Predpokladá sa, že hodnota $N_{1/2}$ je nízka u práškov, ktoré majú tendenciu sa rýchlo zhustiť.¹ To znamená, že hodnota $N_{1/2}$ klesá so zväčšujúcou sa veľkosťou častíc.

Konsolidácia, teda zvýšenie mechanickej pevnosti materiálu na základe interpartikulárnych interakcií, sa uplatňuje taktiež pri procese kompaktácie (lisovaní) prášku. Veľmi stlačiteľný je ten prášok, ktorý sa po stlačení významne zhustí, tj. redukuje svoj objem. Veľmi kompresibilné sú zvyčajne prášky s veľmi malými časticami, ale to neznamená, že sú schopné tvoriť tablety, lebo pre vznik tabliet (kompaktátu) je nutné, aby sa medzi časticami vytvorili väzby. Či je alebo nie je daný prášok vhodný pre tvorbu tabliet určuje kompaktácia (lisovateľnosť, stlačiteľnosť).

Pri plnení prášku do matrice vrámci procesu lisovania, dochádza k novému usporiadaniu častíc. Po chvíli sa systém dostáva do stavu, kedy je schopnosť častíc preskupovať sa vyčerpaná, prášok sa nachádza v konsolidovanom stave. Častice sú obmedzené v pohybe a uzatvorené do polohy, kde sú susediace častice v štruktúrnom stabilnom kontakte. Po dosiahnutí tohoto stavu, ďalšia redukcia porozity práškovej vrstvy môže nastať iba v dôsledku mechanickej zmeny v štruktúre susediacich častíc. Takáto zmena prebieha v reakcii prášku na zvyšujúci sa pôsobiaci tlak.¹¹

6.3 Fraktálna geometria

Sypnosť práškov je ovplyvnená vlastnosťami jeho jednotlivých častíc, ktoré zahŕňajú veľkosť, plochu a drsnosť povrchu. Nerovnosti povrchu častíc hrajú dôležitú úlohu v kontrole sypných vlastností práškov. Pre popis častíc a ich povrchu sa široko začala využívať tzv. **fraktálna geometria**.

Fraktálna geometria, vyvinutá B. Mandelbrotom, sa stala pojmom, ktorý je potrebný pre pochopenie niektorých aspektov týkajúcich sa štruktúry a nepravidelnosti, zložitosti a sebapodobnosti tvaru častíc. Pojem „fraktál“ je odvodený z lat. *fractus* a znamená „rozlámaný alebo rozbitý“. V oblasti mikroskopie, sú fraktály považované za teoretické geometrické zložité útvary, ktoré vykazujú vlastnosť nazývanú sebapodobnosť (*self-similarity*). Ide o geometrickú vlastnosť, ktorá popisuje, že sa objekt pri rôznych pozorovacích merítkach podobá sám sebe (buď presne alebo štatisticky). Zložitosť faktálu je daná nekonečne sa opakujúcimi detailami vnútri detailov.^{12,13}

Existuje niekoľko typov fraktálov. Sebapodobné objekty odhaľujú pri rastúcom zväčšení podobné detaily. Sebapríbuzné (*self-affine*) fraktály si vyžadujú rôzne analytické metódy na ich charakterizáciu. Fraktály môžeme tiež pozorovať v prírode ako napr. rozvetvenie riek a ich prítokov, nepravidelnosť pobreží, profily pohorí. Určitý stupeň sebapodobnosti je prítomný aj v mnohých biologických štruktúrach - niektoré typy nádorov, pľúcne alveoly apod.^{12,13,14}

6.3.1 Fraktálna dimenzia

Jednou z hlavných charakteristík každého fraktálneho objektu je jeho **fraktálna dimenzia (FD)**. Obvod dvojrozmerného binárneho objektu môže byť meraný tzv. okrajovou fraktálnou dimenziou (*boundary fractal dimension*). Táto FD je založená na technike krokovania. Obvod objektu pri použití rôzne veľkých krokov, poskytuje rôzne celkové dĺžky. Čím menší je krok, tým je celkový profil objektu dlhší. Pri zväčšovaní objektu získaváme viac detailov, ktoré je potrebné pri meraní odkrokovat.^{14,15}

Táto štrukturovaná metóda krokovania je tiež známa ako Richardsonova metóda, ktorú vyjadruje vzťah:¹⁴

$$B_r \approx F \cdot r^{1-FD} \quad (6)$$

kde B_r je obvodová dĺžka meraná s meradlom o dĺžke r , FD je fraktálna dimenzia a F je konštanta. Fraktálna dimenzia je následne stanovená ako:

$$FD = 1 - \frac{\log(B_r)}{\log(r)} \quad (7)$$

Fraktálnu dimenziu získame ako 1 mínus hodnota smernice grafu závislosti obvodovej dĺžky B_r (na ose y) na dĺžke kroku r (na ose x).¹⁴ Jej hodnota môže byť vyjadrená zlomkom alebo necelým číslom.

Pre úplné jemné povrchy je hodnota fraktálnej dimenzie rovná 2, zatiaľ čo pre vysoko nepravidelné povrchy sa hodnota FD rovná 3. Časticová fraktálna dimenzia môže byť užitočná pomôcka pri charakterizácii sypnosti. Prášky s vysokou fraktálnou dimenziou vykazujú nerovnomerný hmotnostný tok a prášky s nízkymi hodnotami, hladším povrchom, sa vyznačujú lepšou sypnosťou.^{13,14}

Existuje niekoľko metód pre stanovenie FD častíc; patria medzi ne napr. adsorpcia plynu, rozptyl svetla, mikroskopia apod. Fraktálna dimenzia získaná týmito

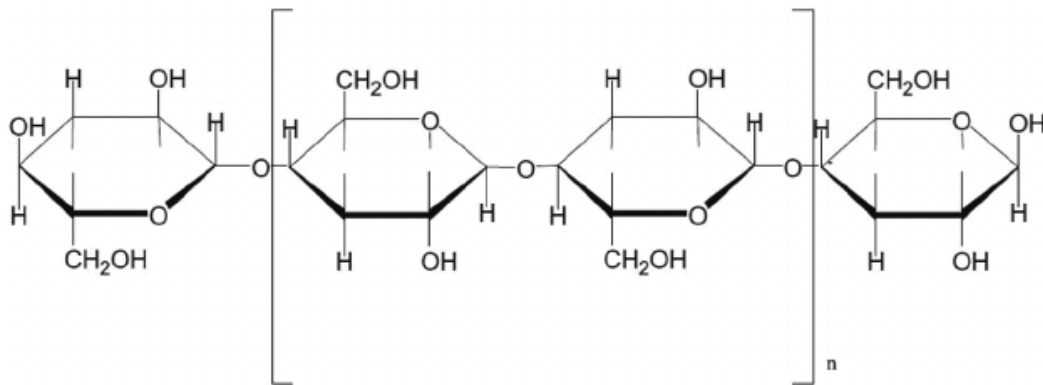
metódami sa označuje ako **texturálna fraktálna dimenzia**, ktorá odzrkadľuje celú textúru povrchu častice. Súčasťou povrchu častíc je „reaktívny“ povrch, ide o časť povrchu, ktorý sa zúčastňuje interakcií typu častica-častica a môže sa významne líšiť od celkovej textúry. Pri kolíziách (miešaní, trepaní) dochádza k deagregácii častíc a vytvoreniu nových reaktívnych povrchov, tie môžu byť odlišné od pôvodnej textúry práškovej vrstvy. Reaktívna fraktálna dimenzia môže byť užitočná pre popis procesu zhutňovania prášku. Používa sa tiež k popisu sypného chovania a objasňuje citlivosť sypnosti prášku na zmene veľkosti častíc.¹³ Okrem iného sa vo farmácii používa aj k predpovedi aerodynamických vlastností inhalačných práškov, v kinetike disolúcie liečivých látok a v rozložení vlhkosti v časticovej hmote semikryštalických základov.¹³

6.4 Mikrokryštalická celulosa

6.4.1 Charakteristika

Mikrokryštalická celulosa (MCC), známa tiež pod obchodnými názvami *Avicel*, *Ceolus*, *Emcocel*, *Pharmacel*, *Vivapur*, bola objavená v roku 1955 a prvýkrát vyšla na trh pod názvom Avicel®. MCC je čistená, čiastočne depolymerizovaná celulosa pripravovaná čistením α -celuloso, získaná ako buničina z vláknitého rastlinného materiálu pomocou minerálnych kyselín. Celulosa je najhojnejšie vyskytujúci sa prírodný polymér na Zemi, ktorý pozostáva z lineárnych reťazcov β -1,4-D anhydroglukopyranosylových jednotiek.¹⁶

Stupeň polymerizácie, tj. počet glukosových jednotiek $(C_6H_{10}O_5)_n$ v celulosovom reťazci exponenciálne rastie ako funkcia podmienok hydrolyzy, ktoré zahŕňajú teplotu, koncentráciu kyseliny a čas. Liekopisná mikrokryštalická celulosa je definovaná stupňom polymerizácie pod 350 glukosových jednotiek, v porovnaní s natívnou celulosou so stupňom polymerizácie 10 000 jednotiek.¹⁶ Štruktúrny vzorec celuloso je znázornený na Obr. 4.



Obr. 4 Štruktúrny vzorec mikrokryštalickej celulosy¹⁷
 $n \approx 220$

MCC sa najbežnejšie vyrába sprejovým sušením neutralizovanej vodnej suspenzie získanej hydrolýzou celulosy. Komerčne je mikrokryštalická celuloza dostupná, vďaka zmenám výrobných podmienok, v rôznych veľkostiach častíc a s rôznym obsahom vlhkosti. Jednotlivé typy MCC sa navzájom líšia svojimi vlastnosťami a využitím.²

6.4.2 Vlastnosti

Mikrokryštalická celuloza je biely kryštalický prášok bez chuti a zápachu zložený z poréznych častíc. Obsah vlhkosti je menší než 5 %, avšak obsah vody sa môže líšiť v závislosti na veľkosti častíc MCC, ktoré sa pohybujú od 20 μm do 200 μm . Jej hustota nadobúda hodnoty v rozmedzí 1,512 – 1,668 g/cm^3 a taje pri teplote 260-270°C. Je málo rozpustná v 5 % roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná vo vode, zriedených kyselinách a väčšine organických rozpúšťadiel. Mikrokryštalická celuloza je stabilný, ale hygroskopický materiál, a preto by mal byť uchovávaný v dobre uzatvorenej nádobe na chladnom a suchom mieste. MCC je inkompatibilná so silnými oxidačnými činidlami.²

Pri perorálnom podávaní sa systémovo nevstrebáva, a preto pri jej väčšej konzumácii môže dôjsť k vyvolaniu laxatívnych účinkov. Úmyselné zneužitie liekových foriem obsahujúcich celulosu, inhalačne alebo injekčne, môže vyústiť až k tvorbe granulómov.²

MCC ponúka tiež výhody zahŕňajúce širokú kompatibilitu s aktívnymi farmaceutickými zložkami, fyziologickú inertnosť, jednoduchosť pri jej zaobchádzaní a bezpečnosť pri podávaní.¹⁶

6.4.3 Využitie

Mikrokryštalická celuloza sa využíva v rôznych priemyselných odvetviach, ako je napr. kozmetika, potravinárstvo a dokonca keramika. Široké uplatnenie má aj vo farmaceutickom priemysle. MCC pre svoju chemickú inaktivitu, netoxicitu a veľkú hygroskopicitu sa hojne využíva ako pomocná látka vo farmaceutickej technológii.¹⁸ Primárne sa využíva ako pojivo alebo plnivo v procese výroby tabliet a kapsúl mokrou granuláciou alebo priamym lisovaním, kde kapilárnym mechanizmom uľahčuje prienik hydrofilných kvapalín (napr. tráviacich štiav) do výlisku a spôsobí rýchly rozpad tabliet. Pri priamom lisovaní vznikajú pevné výlisky vďaka výbornej schopnosti zhustovania, ktorá je daná rovnováhou medzi vysokou viskoelasticitou a malou krehkosťou.

Sférické jadrá vyrobené z MCC sa vhodnou deformovateľnosťou používajú na výrobu pelet sferonizáciou či rotačnou aglomeráciou, kde sa uplatňujú jej lubrikačné, adsorpčné, antiadhezívne a sferonizáciu podporujúce vlastnosti.¹⁹

Mikrokryštalická celuloza sa vyznačuje tiež disintegračnými vlastnosťami, tj. schopnosť rozpadávať sa, ktoré sú užitočné v procese tabletovania.²

6.4.4 Avicel PH

Avicel PH je najčastejšie používaným typom mikrokryštalickej celulosy a už vyše 40 rokov sa používa ako pojivo voľby pre farmaceutické tablety. Ponúka širokú škálu rôznych veľkostí celulosy, čo poskytuje flexibilitu vo všetkých formulačných výzvach. Avicel PH je ideálny tiež ako pojivo pre sferonizáciu a môže byť použitý v jednoduchej binárnej zmesi s liečivom v množstve 20 % až 80 %.²⁰

V mojej práci som používala Avicel PH-200, Avicel PH-102 a Avicel PH-101. Tieto rôzne typy Avicel PH majú vďaka svojej odlišnej veľkosti častíc a vlastností svoje charakteristické využitie.

6.4.4.1 Avicel PH200

Avicel PH-200 s priemernou veľkosťou častíc 180 μm a poróznou štruktúrou je ideálny pre priame lisovanie. Pri suchej a mokrej granulácii sa pridáva k zvýšeniu kompaktnosti. Jeho veľké častice môžu byť využité k zlepšeniu toku a redukcii hmotnostných rozdielov tabliet. Zlepšením toku, Avicel PH-200 umožní zrýchlenie výroby a zvýšenie účinnosti, čím sa znížia výrobné náklady.²⁰

6.4.4.2 Avicel PH102

Avicel PH-102 má priemer veľkosti častíc 100 μm . Podobne ako Avicel PH-200 sa pridáva k zvýšeniu kompatibility pri suchej a mokrej granulácii a používa sa pri priamom lisovaní. Využitie našiel aj ako pojivo pri sferonizácii vďaka schopnosti redukcie drobivosti sféroidov. Taktiež zabraňuje prevlhčeniu, znižuje citlivosť procesu a zlepšuje sféricitu peliet.²⁰

6.4.4.3 Avicel PH101

Avicel PH-101 má najmenšiu priemernú veľkosť častíc z uvedených Avicelov, 50 μm . Svoje najväčšie využitie našiel v mokrej granulácii, používa sa aj ako pojivo pri sferonizácii.²⁰

7 Experimentálna časť

7.1 Použité suroviny

Microcrystalline cellulose Avicel PH200LM - MCC200

Výrobca: FMC Biopolymer

AVICEL PH102 (CELLULOSUM micro.) - MCC102

Výrobca: Mingtai Chemical Co. Ltd.

AVICEL PH101 (CELLULOSUM micro.) - MCC101

Výrobca: Gujarat Microwax Pvt.Ltd.

7.2 Použité prístroje

Laboratórne váhy Acculab Atilon ATL-4202-I, d = 0,01 g (Sartorius, Nemecko)

Analytické váhy Acculab Atilon (Sartorius, Nemecko, d= 0,0001 g)

Analyzátor vlhkosti XM 60 (Precisa, Švajčiarsko, d=0,001 g)

Scottov volumeter (Copley Scientific, Veľká Británia)

Prototyp zariadenia pre meranie sypného uhla

Granulate Tester Type GTB (Erweka, Nemecko)

Prístroj na stanovenie sypnej a strasenej hustoty, tapped density tester SVM 102, (Erweka GmbH, Nemecko)

Plynový pyknometer AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., USA)

Mikroskop Olympus BX 51 s digitálnou kamerou (Olympus, Nemecko)

7.3 Použité metódy

7.3.1 Optická Mikroskopia

Pomocou optického mikroskopu a SW programu (analySIS auto) som hodnotila veľkosti jednotlivých častíc MCC200, MCC102 a MCC101. Pred samotným mikroskopovaním som si starostlivo pripravila preparát. Použila som minimálne množstvo vzorky, ktoré som rovnomerne naniesla na sklíčko tak, aby preparát obsahoval čo najmenej zhlukov. Preparát som umiestnila pod objektív mikroskopu, nastavila zväčšenie objektívu 10x, rozlíšenie kamery 1360x1024 pixel a rozlíšenie

fotoaparátu 4140x3096 pixel. Jednotlivé častice boli zoradené pomocou parametru Max Y, ktorý vyjadruje maximálny vnútorný vertikálny rozmer častice. Zoradené častice som následne triedila do veľkostných tried: 1 - 80 μm , 80 -125 μm , 125-200 μm , 200-300 μm , 300-400 μm . Pri mikroskopovaní som sledovala geometrické charakteristiky MCC: napr. Feretov diameter (μm), obvod P (μm) (*Perimeter*), tvarový faktor (*Shape factor*), sféricita (*Sphericity*), *Aspect Ratio*, a ďalšie. Hodnoty geometrických charakteristík sú uvedené v Tab. 2-4.

7.3.2 Stanovenie vlhkosti

Obsah vlhkosti som stanovovala na sušiacich váhach PRECISA XM60. Z každej vzorky som si navážila približne 4,0 g. Pre zabezpečenie rovnomerného sušenia som prášok jemne rozptýlila po celej ploche hliníkovej misky. Sušenie prebiehalo pri teplote 105°C a doba sušenia sa pohybovala v rozmedzí od 8,3 do 11,0 min u každej stanovovanej vzorky. Pre každý prášok som meranie zopakovala päťkrát. Stratu sušením som vyjadrila v %, zaznamenala do tabuľky a vypočítala priemerné hodnoty. Vysušené vzorky som následne použila pre meranie pravej hustoty v héliovom pyknometri.

7.3.3 Stanovenie sypnej hustoty pomocou volumetra

Pri stanovovaní sypnej hustoty d_b v g/ml vo volumetri som postupovala podľa jednotlivých krokov uvedených v ČL 2009 D 2016.²¹ Volumeter pozostáva z násypky s 1,0 mm sitom, ktorá bola nasadená na komore so sklenenými prepážkami, cez ktoré tiekol a zároveň sa odrážal skúšaný prášok. Dno komory je opatrené ďalšou násypkou zabezpečujúcou tok prášku do valcovitej nádoby s objemom 25,00 ml.

Prášok som nechala pretekať volumetrom do záchytnej nádoby až pokiaľ nebol v nadbytku, ktorý som opatrne pomocou karty odstránila. Nádobku som očistila od prichyteného prachu, odvážila a zaznamenala hmotnosť s presnosťou na 0,1 mg. Vypočítala som sypnú hustotu ako podiel hmotnosti prášku a jeho objemu. Vykonala som 10 meraní pre jednotlivé vzorky, vypočítala priemer a smerodatnú odchýlku (SD). Výsledky sú uvedené v tabuľke č. 1.

7.3.4 Stanovenie strasenej hustoty

Pre stanovenie strasenej hustoty d_t v g/ml som používala sklepvacie zariadenie, ktoré je založené na zdvíhaní a následnom padaní válca so skúšaným práškom. Pre meranie som použila 25,0 ml odmerný valec, ktorý som si vytáročila na analytických váhach. Pomocou nálevky som do celého objemu valca opatrne navrstvila vzorku prášku a zaznamenala hmotnosť. Z hodnôt som vypočítala sypnú hustotu d_c v g/ml

Valec s práškom som zaistila držiakom na sklepvacom prístroji a nastavila počet sklepnutí. Objem skúšaného prášku som merala po 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 a 1250 sklepnutiach. Pre každý prášok som meranie urobila desaťkrát. Z hodnôt konečných strasených objemov V_{1250} (ml) som vypočítala strasenú hustotu d_t v g/ml a hodnotu Hausnerovho pomeru HR. Výsledky sú zaznamenané v Tab. 5 - 7.

7.3.5 Stanovenie rýchlosti sypania

Rýchlosť sypania MCC200, MCC102 a MCC101 som stanovovala na prístroji, ktorý sa skladá z nerezového zásobníka na prášok v tvare kužeľa s objemom 200,0 ml, vymeniteľných otvorov s priermi $D = 6,0$ mm; 8,0 mm; 10,0 mm; 11,3 mm; 15,0 mm a 25,0 mm a nádoby na zachytávanie tečúceho prášku. Pre stanovovanie som použila 100,0 g z každej skúšanej vzorky, ktorú som opatrne, aby prášok nebol veľmi prevzdušnený, previedla do uzatvorenej násypky. Po spustení prístroja sa záklopka na dne násypky vysunula a prášok sa začal postupne sypať. Pri vysunutí som začala merať čas v sekundách na stopkách až do doby úplného vysypania látky. Každý prášok som merala desaťkrát pre jednotlivé veľkosti otvorov. V prípade prášku MCC102 som použila otvor s priemerom $D = 15$ a 25 mm a MCC101 otvor s $D = 25$ mm. Výsledky som zaznamenala do tabuľky č. 8 a stanovila rýchlosť sypania Q v g/s.

7.3.6 Stanovenie uhla sypania

Uhol sypania (*angle of repose*, AOR) som stanovovala na prístroji na meranie sypných vlastností pevných látok. Zariadenie sa skladá z násypky s objemom 200,0 ml a vymennej základne s vyvýšenou hranou s priemerom 100,0 mm. Pre vrstvenie kužeľa som použila rovnakú násypku ako pri meraní rýchlosti sypania. Pre skúšané prášky som použila otvory s priemerom 6,0 mm pre MCC200 a 25,0 mm pre MCC102 a MCC101.

Pred samotným meraním uhla sypania som základňu naplnila vzorkou a zarovnala do roviny. Zvolený otvor som nasadila na násypku a vložila do držiaka. Pomocou vodováhy som nastavila násypku a základňu do vodorovnej polohy a zosunula ju tesne nad povrch prášku na základni.

Odvážila som si cca 40,0 g vzorky a opatrne som naplnila objem násypky. Po zapnutí meradla výšky kužeľa som pomalým pohybom posúvala násypku smerom nahor, pričom došlo k postupnému vytváraniu kužeľa. V momente, keď došlo k rovnomernému presypávaniu prášku okolo celej základne, som si odčítala výšku kužeľa v mm.

Meranie som opakovala desaťkrát pre každú látku. Získané hodnoty som uviedla do tabuľky č. 9 a stanovila uhol sypania AOR (°) podľa vzorca:

$$AOR = \frac{h}{0,5 \cdot d} \quad (8)$$

kde

h výška kužeľa (mm),

d priemer základne (mm).

Do vytarovanej misky som opatrne stiahla vytvorený kužeľ a odvážila hmotnosť materiálu v kuželi. Hmotnosť a objem kužeľa som použila pre výpočet sypnej hustoty kužeľa d_p (g/ml) podľa rovnice:

$$V_p = \frac{1}{12} \cdot \pi \cdot d^2 \cdot h \quad (9)$$

$$d_p = \frac{m_p}{V_p} \quad (10)$$

kde

m_p hmotnosť kužeľa (g),

V_p objem kužeľa (ml).

7.3.7 Stanovenie hustoty plynovým pyknometrom

Hustoty pevných látok d_s v g/ml pre MCC200, MCC102 a MCC101 som stanovovala plynovým pyknometrom, ktorý používa ako merací plyn hélium vďaka jeho vysokej schopnosti preniknúť do malých otvorených pórov. Pri tomto stanovení som pracovala s vysušenými práškami. Na pyknometri som nastavila desať preplachov héliom, päť meracích cyklov a hodnotu plniaceho tlaku na 134,45 kPa.

Pred samotným meraním plynovým pyknometrom som otvorila kohút tlakovej nádoby s héliom a pyknometer nechala zahrievať na približne 2 hodiny, aby sa ustálila vnútorná teplota prístroja. Meranie sa prevádza pri teplote 15°C až 30°C, ktorá sa nesmie behom merania meniť o viac než 2°C.

Pre presnosť merania je dôležité previezť kalibráciu. Pri kalibrácii som najprv do komory vložila skúšobnú nádobku na vzorku s uzáverom - fritou, komoru poriadne uzavrela a spustila preplach. Po ukončení som do prázdnej nádoby umiestnila kalibračný štandard, čo predstavovali kovové guľičky s objemom 6,370834 cm³ a spustila kalibráciu. S guľičkami i nádobkou som pracovala v gumených rukaviciach, aby nedošlo k zmene ich presne definovaného objemu.

Po ukončení kalibrácie som prešla do fázy vlastného merania. Prázdnu nádobku som vytáročila na analytických váhach, naplnila pomocou volumetra skúšaným práškom asi 0,5 až 1,0 cm pod okraj, opatrne očistila od prichyteného prachu a zvažila s presnosťou na 0,1 mg. Nádobku uzavretú fritou som vložila do komory pyknometra a uzavrela. Na pyknometri som zadala hmotnosť skúšaného prášku a spustila som analýzu. Po ukončení analýzy som si zapísala hodnoty hustoty práškov d_s vyjadrené v g/ml z 5 meraní. Pre ďalšie meranie som skúšanú nádobku vybrala z komory, prášok vysypala, nádobku dôkladne vyčistila prúdom vzduchu a znova naplnila. Pre každé meranie MCC200, MCC102 a MCC101 som urobila desať opakovaní a výsledky som zaznamenala do Tab. 10 – 12.

7.3.8 Porozita

Pre výpočet porozity voľne nasypanej vrstvy prášku ε_b a strasenej vrstvy prášku ε_t pre jednotlivé vzorky MCC som použila hodnoty sypnej hustoty d_b z volumetra, strasenej hustoty d_t z odmerného váľca a hustoty pevných látok d_s stanovených héliovou pyknometriou. Hodnoty som stanovila podľa rovnice: ²²

$$\varepsilon_b = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (11)$$

$$\varepsilon_t = \left(1 - \frac{d_t}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (12)$$

Výsledky sú uvedené v Tab. č. 13.

7.3.9 Kinetika konsolidácie

Pre hodnotenie priebehu konsolidácie som použila program SW Origin. Závislosť straseneho objemu na počte sklepnutí v rozsahu $N = 0 - 100$ som modelovala rovnicou:

$$V_N = A \cdot e^{\left(-\frac{N}{t}\right)} + V_\infty \quad (13)$$

kde

V_N objem pri N počte sklepnutí,

N počet sklepnutí,

V_∞ objem vrstvy prášku při N smerujúci k nekonečnu,

$A, 1/t$ parametre rovnice.

Parametre rovnice pre jednotlivé látky sú uvedené v Tab. 15. Z aktuálnych parametrov som vypočítala $N_{1/2}$, vyjadrujúci počet sklepnutí, pri ktorom objem prášku klesne o polovicu, pomocou nasledujúcej rovnice:

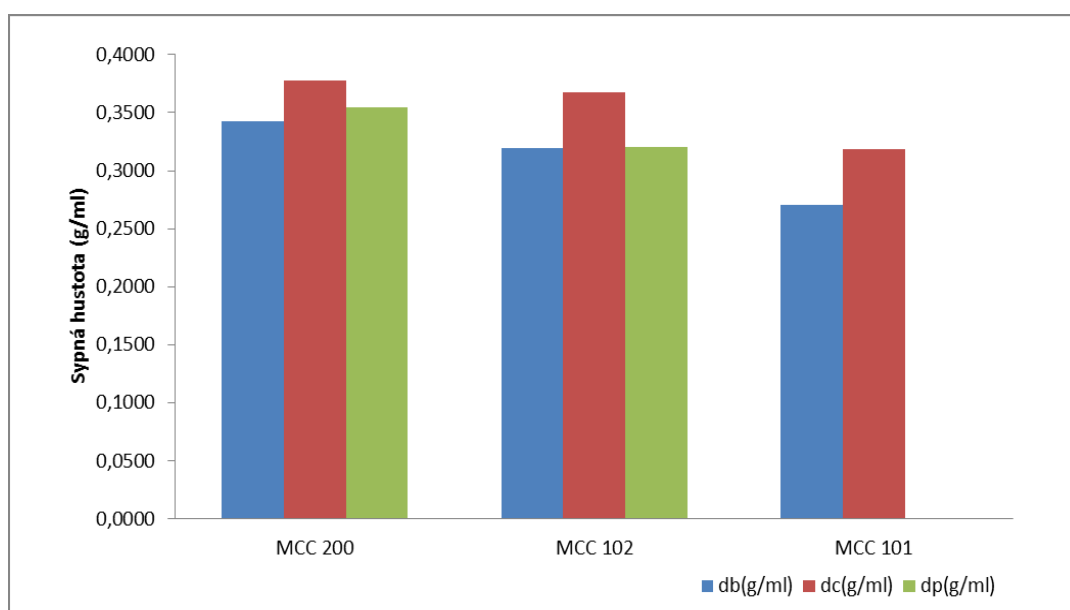
$$N_{1/2} = \ln 2 \cdot t \quad (14)$$

8 Výsledky

Tab. 1 Výsledky stanovenia sypnej hustoty vo volumetri d_b , v odmernom váľci d_c a z kužeľa d_p v g/ml

	MCC200			MCC102			MCC101		
	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_p (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_p (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_p^* (g/ml)
1	0,3466	0,3760	0,3501	0,3178	0,3456	0,3226	0,2710	0,3152	-
2	0,3383	0,3768	0,3793	0,3151	0,3492	0,3149	0,2710	0,3216	-
3	0,3418	0,3788	0,4104	0,3162	0,3592	0,3114	0,2720	0,3156	-
4	0,3396	0,3796	0,3443	0,3201	0,3544	0,3204	0,2695	0,3180	-
5	0,3450	0,3728	0,3395	0,3239	0,3728	0,3478	0,2692	0,3140	-
6	0,3396	0,3800	0,3486	0,3217	0,3800	0,3195	0,2722	0,3216	-
7	0,3421	0,3804	0,3436	0,3190	0,3804	0,3119	0,2704	0,3160	-
8	0,3461	0,3780	0,3431	0,3190	0,3780	0,3208	0,2714	0,3144	-
9	0,3448	0,3760	0,3440	0,3171	0,3760	0,3120	0,2719	0,3184	-
10	0,3402	0,3756	0,3437	0,3212	0,3756	0,3218	0,2699	0,3268	-
Priemer	0,3424	0,3774	0,3547	0,3191	0,3671	0,3203	0,2709	0,3182	-
SD	0,0027	0,0022	0,0204	0,0024	0,0123	0,0096	0,0010	0,0037	-

*meranie nebolo uskutočnené z dôvodu veľmi zlej sypnosti



Obr. 5 Porovnávanie sypných hustot MCC

Tab. 2 Geometrické parametre častíc MCC101

Trieda	x (μm)	n	FD	SD FD	AREA (μm²)	F Max (μm)	F Min (μm)	P (μm)	SF	Sph	AR
1-80 μm	9	80	1,068	0,01	961,30	57,08	22,47	145,13	0,55	0,21	2,51

Tab. 3 Geometrické parametre častíc MCC102

Trieda	x (μm)	n	FD	SD FD	AREA (μm²)	F Max (μm)	F Min (μm)	P (μm)	SF	Sph	AR
1-80 μm	9	157	1,067	0,01	1789,22	87,75	27,64	214,42	0,50	0,16	3,23
80-125 μm	100	46	1,062	0,01	3856,98	128,42	44,63	325,38	0,44	0,13	3,16
125-200 μm	158	3	1,068	0,01	3839,63	140,23	41,57	355,08	0,38	0,06	3,37

Tab. 4 Geometrické parametre častíc MCC200

Trieda	x (μm)	n	FD	SD FD	AREA (μm²)	F Max (μm)	F Min (μm)	P (μm)	SF	Sph	AR
1-80 μm	9	89	1,063	0,01	1297,48	53,67	28,59	141,82	0,66	0,30	2,09
80-125 μm	100	48	1,064	0,01	9732,46	142,32	94,20	414,54	0,70	0,50	1,52
125-200 μm	158	73	1,063	0,01	19512,73	189,76	142,13	577,86	0,72	0,62	1,31
200-300 μm	245	52	1,065	0,01	43138,73	279,04	212,10	855,03	0,74	0,62	1,29
300-400 μm	346	8	1,065	0,01	54270,85	316,40	219,29	962,73	0,69	0,48	1,51

Tab. 5 Výsledky stanovenia strasenej hustoty d_t (g/ml) MCC101

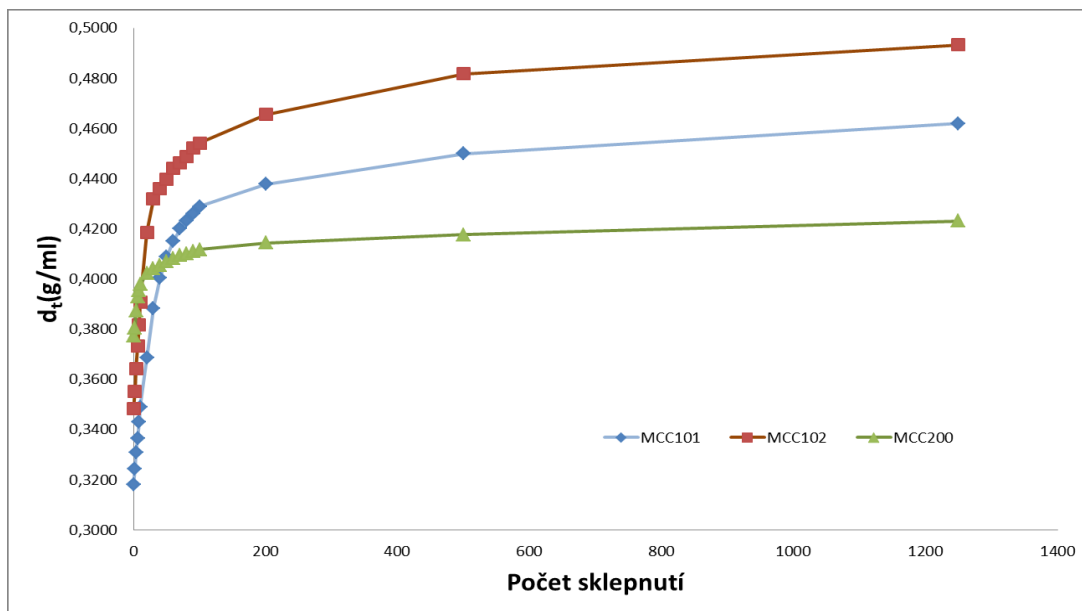
N	d_t (g/ml)										Priemer	SD
0	0,3152	0,3216	0,3156	0,3180	0,3140	0,3216	0,3160	0,3144	0,3184	0,3268	0,3182	0,0037
2	0,3216	0,3282	0,3220	0,3232	0,3204	0,3268	0,3224	0,3208	0,3249	0,3335	0,3244	0,0037
4	0,3283	0,3350	0,3288	0,3285	0,3271	0,3336	0,3292	0,3275	0,3317	0,3390	0,3309	0,0035
6	0,3353	0,3407	0,3343	0,3313	0,3340	0,3364	0,3347	0,3345	0,3387	0,3462	0,3366	0,0039
8	0,3411	0,3481	0,3416	0,3397	0,3398	0,3436	0,3376	0,3417	0,3446	0,3522	0,3430	0,0039
10	0,3487	0,3526	0,3445	0,3457	0,3473	0,3496	0,3435	0,3478	0,3538	0,3568	0,3490	0,0038
20	0,3665	0,3688	0,3670	0,3647	0,3651	0,3722	0,3657	0,3656	0,3702	0,3800	0,3686	0,0042
30	0,3844	0,3903	0,3849	0,3859	0,3848	0,3903	0,3854	0,3891	0,3902	0,3985	0,3884	0,0039
40	0,3940	0,4020	0,3965	0,3995	0,3945	0,4020	0,3970	0,4031	0,4061	0,4106	0,4005	0,0048
50	0,4041	0,4061	0,4067	0,4077	0,4046	0,4123	0,4051	0,4094	0,4146	0,4190	0,4090	0,0044
60	0,4083	0,4166	0,4109	0,4162	0,4089	0,4166	0,4136	0,4159	0,4189	0,4255	0,4151	0,0046
70	0,4147	0,4232	0,4153	0,4184	0,4132	0,4209	0,4180	0,4226	0,4234	0,4300	0,4200	0,0046
80	0,4191	0,4254	0,4197	0,4206	0,4198	0,4232	0,4202	0,4249	0,4280	0,4300	0,4231	0,0035
90	0,4259	0,4277	0,4219	0,4229	0,4220	0,4254	0,4225	0,4295	0,4303	0,4323	0,4260	0,0034
100	0,4330	0,4277	0,4242	0,4274	0,4220	0,4254	0,4225	0,4343	0,4326	0,4392	0,4288	0,0052
200	0,4402	0,4346	0,4335	0,4368	0,4337	0,4370	0,4341	0,4367	0,4422	0,4489	0,4378	0,0044
500	0,4503	0,4517	0,4483	0,4441	0,4460	0,4492	0,4489	0,4491	0,4549	0,4564	0,4499	0,0034
1250	0,4635	0,4647	0,4587	0,4595	0,4564	0,4647	0,4593	0,4596	0,4628	0,4695	0,4619	0,0035

Tab. 6 Výsledky stanovenia strasenej hustoty d_t (g/ml) MCC102

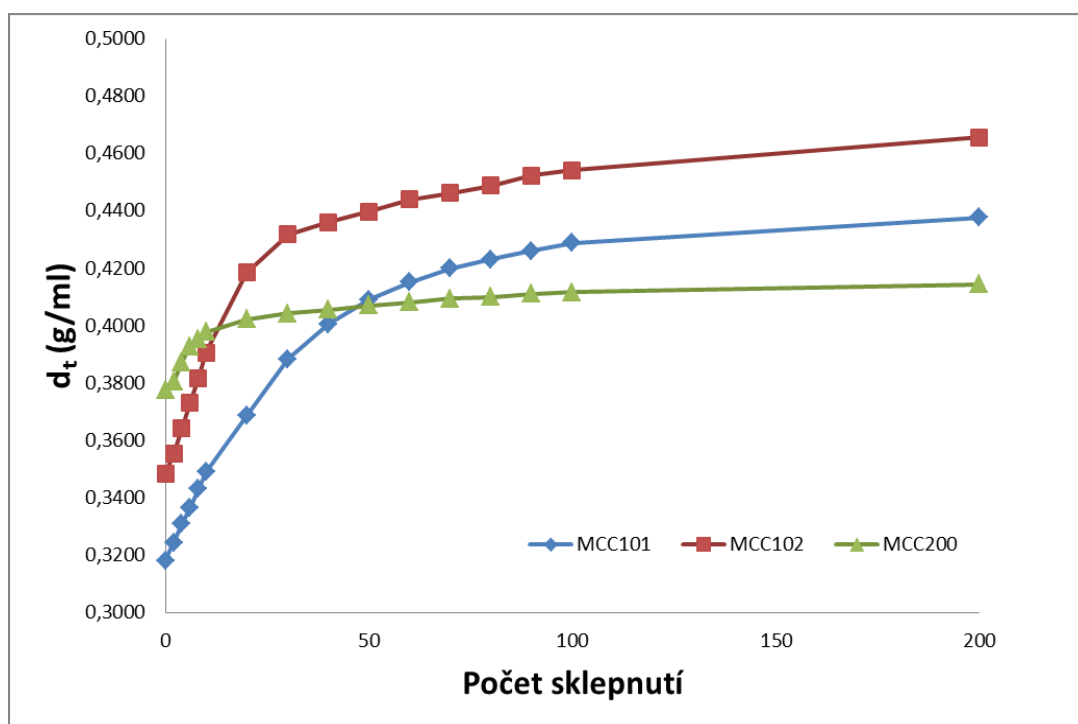
N	d_t (g/ml)										Priemer	SD
0	0,3456	0,3492	0,3592	0,3544	0,3544	0,3464	0,3456	0,3440	0,3424	0,3428	0,3484	0,0052
2	0,3541	0,3563	0,3665	0,3646	0,3616	0,3535	0,3484	0,3496	0,3480	0,3498	0,3552	0,0062
4	0,3677	0,3638	0,3742	0,3754	0,3692	0,3608	0,3585	0,3583	0,3567	0,3571	0,3642	0,0064
6	0,3757	0,3747	0,3821	0,3852	0,3770	0,3749	0,3677	0,3660	0,3658	0,3631	0,3732	0,0067
8	0,3840	0,3863	0,3904	0,3938	0,3852	0,3849	0,3740	0,3739	0,3722	0,3726	0,3817	0,0072
10	0,3927	0,3950	0,4009	0,4027	0,3955	0,3936	0,3823	0,3822	0,3804	0,3809	0,3906	0,0077
20	0,4235	0,4238	0,4276	0,4301	0,4219	0,4204	0,4114	0,4095	0,4076	0,4100	0,4186	0,0074
30	0,4320	0,4365	0,4380	0,4408	0,4322	0,4308	0,4277	0,4257	0,4259	0,4285	0,4318	0,0047
40	0,4386	0,4365	0,4446	0,4452	0,4386	0,4330	0,4320	0,4300	0,4280	0,4328	0,4359	0,0053
50	0,4431	0,4454	0,4490	0,4497	0,4430	0,4330	0,4320	0,4322	0,4302	0,4395	0,4397	0,0067
60	0,4454	0,4477	0,4490	0,4497	0,4430	0,4418	0,4342	0,4410	0,4390	0,4487	0,4439	0,0046
70	0,4454	0,4523	0,4513	0,4520	0,4452	0,4441	0,4386	0,4410	0,4412	0,4511	0,4462	0,0046
80	0,4500	0,4523	0,4558	0,4544	0,4475	0,4441	0,4431	0,4456	0,4435	0,4511	0,4487	0,0042
90	0,4524	0,4547	0,4558	0,4591	0,4544	0,4510	0,4500	0,4479	0,4458	0,4511	0,4522	0,0035
100	0,4547	0,4547	0,4582	0,4615	0,4615	0,4510	0,4500	0,4479	0,4482	0,4534	0,4541	0,0045
200	0,4645	0,4668	0,4677	0,4713	0,4663	0,4631	0,4620	0,4599	0,4627	0,4709	0,4655	0,0034
500	0,4827	0,4797	0,4907	0,4895	0,4789	0,4758	0,4747	0,4778	0,4782	0,4897	0,4818	0,0055
1250	0,4994	0,4989	0,4989	0,4950	0,4922	0,4920	0,4881	0,4859	0,4891	0,4925	0,4932	0,0043

Tab. 7 Výsledky stanovenia strasenej hustoty d_t (g/ml) MCC200

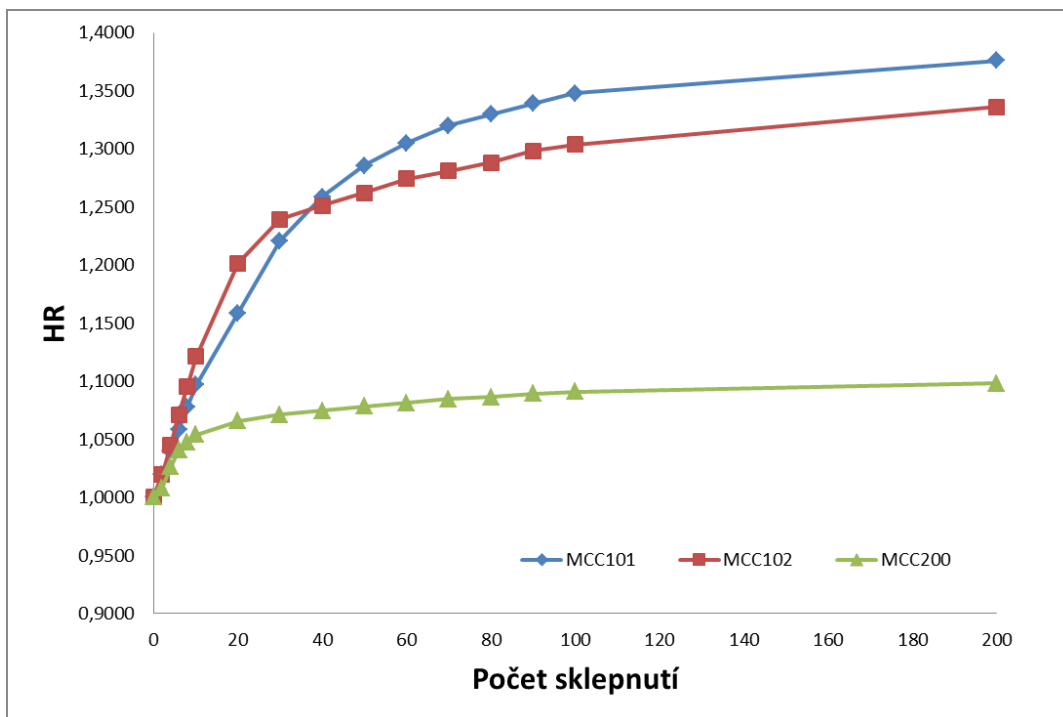
N	d_t (g/ml)										Priemer	SD
0	0,3760	0,3768	0,3788	0,3796	0,3728	0,3800	0,3804	0,3780	0,3760	0,3756	0,3774	0,0022
2	0,3837	0,3845	0,3819	0,3811	0,3728	0,3800	0,3819	0,3795	0,3806	0,3786	0,3805	0,0029
4	0,3900	0,3909	0,3865	0,3873	0,3789	0,3878	0,3898	0,3857	0,3884	0,3880	0,3873	0,0031
6	0,3933	0,3925	0,3946	0,3938	0,3883	0,3926	0,3963	0,3921	0,3933	0,3913	0,3928	0,0019
8	0,3983	0,3975	0,3946	0,3954	0,3900	0,3958	0,3963	0,3938	0,3983	0,3929	0,3953	0,0024
10	0,4000	0,3992	0,3979	0,4004	0,3916	0,3958	0,3979	0,3954	0,4000	0,3996	0,3978	0,0025
20	0,4017	0,4026	0,4030	0,4038	0,3983	0,4025	0,4047	0,4004	0,4034	0,4013	0,4022	0,0017
30	0,4069	0,4060	0,4064	0,4056	0,3983	0,4043	0,4047	0,4021	0,4034	0,4047	0,4042	0,0023
40	0,4069	0,4060	0,4117	0,4091	0,4017	0,4043	0,4047	0,4021	0,4034	0,4047	0,4055	0,0028
50	0,4087	0,4078	0,4117	0,4091	0,4017	0,4077	0,4082	0,4056	0,4052	0,4047	0,4070	0,0025
60	0,4105	0,4078	0,4117	0,4091	0,4035	0,4077	0,4099	0,4056	0,4087	0,4065	0,4081	0,0022
70	0,4123	0,4114	0,4135	0,4108	0,4035	0,4077	0,4099	0,4073	0,4105	0,4065	0,4093	0,0028
80	0,4123	0,4114	0,4135	0,4108	0,4035	0,4095	0,4117	0,4073	0,4105	0,4100	0,4100	0,0026
90	0,4141	0,4150	0,4135	0,4126	0,4052	0,4095	0,4117	0,4073	0,4123	0,4100	0,4111	0,0028
100	0,4141	0,4150	0,4135	0,4126	0,4052	0,4113	0,4117	0,4091	0,4123	0,4118	0,4117	0,0025
200	0,4178	0,4168	0,4172	0,4144	0,4088	0,4130	0,4153	0,4109	0,4141	0,4155	0,4144	0,0026
500	0,4178	0,4187	0,4209	0,4199	0,4106	0,4185	0,4189	0,4163	0,4178	0,4173	0,4177	0,0025
1250	0,4234	0,4224	0,4247	0,4237	0,4198	0,4222	0,4246	0,4238	0,4234	0,4230	0,4231	0,0013



Obr. 6 Závislost' strasenej hustoty d_t (g/ml) na počte sklepnutí



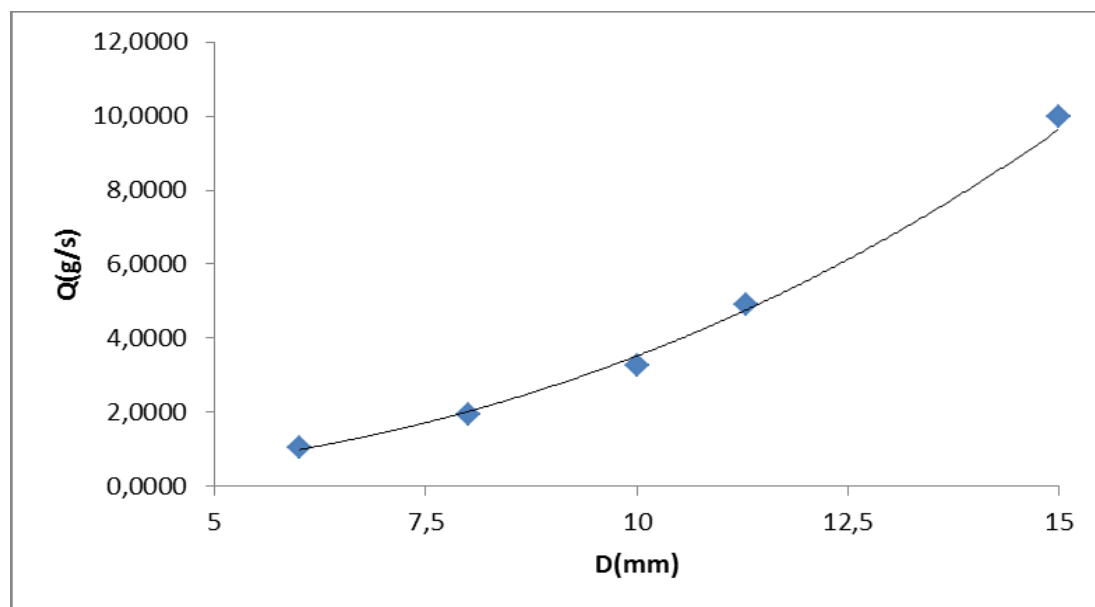
Obr. 7 Detail zmeny d_t na počte sklepnutí



Obr. 8 Vyjadrenie zmeny Hausnerovho pomeru (HR) na počte sklepnutí

Tab. 8 Vplyv priemeru otvoru násypky D (mm) na rýchlosť sypania Q(g/s) pre MCC

Q (g/s)	D (mm)							
	MCC200				MCC102		MCC101	
	6	8	10	11,3	15	15	25	25
	1,0	1,9	3,4	4,6	9,5	4,2	18,2	2,5
	1,0	2,0	3,2	4,6	10,4	3,4	19,0	3,2
	1,0	2,0	3,2	4,6	9,8	3,4	20,6	2,9
	1,1	2,0	3,2	4,7	10,0	3,8	18,5	2,3
	1,1	2,0	3,2	4,6	10,2	4,4	18,9	2,4
	1,1	1,9	3,4	5,3	10,2	4,4	18,0	2,2
	1,0	1,9	3,4	5,3	10,0	4,1	16,7	3,2
	1,1	1,9	3,1	5,0	9,9	4,9	17,7	3,9
	1,0	2,0	3,3	5,2	10,1	4,6	15,8	4,0
	1,0	2,0	3,3	5,5	9,9	4,4	16,6	2,8
Priemer	1,0	2,0	3,3	4,9	10,0	4,2	18,0	2,9
SD	0,01	0,04	0,09	0,32	0,23	0,44	1,26	0,56



Obr. 9 Závislosť rýchlosti sypania Q (g/s) na veľkosti otvoru násypky D (mm) pre MCC200

Tab. 9 Výsledky merania uhla sypania (AOR) pre MCC200 a MCC102

	AOR (°)	
	MCC200	MCC102
1	34,59	44,54
2	34,56	43,23
3	34,33	42,39
4	34,87	42,35
5	34,83	41,63
6	34,30	41,74
7	34,46	41,82
8	34,47	41,99
9	34,75	41,95
10	34,81	42,03
Priemer	34,60	42,37
SD	0,1983	0,8439

Tab. 10 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre MCC200

m(g)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)
3,0714	1,5477	1,5463	1,5459	1,5460	1,5447
3,0426	1,5446	1,5454	1,5456	1,5453	1,5447
2,9287	1,5462	1,5463	1,5468	1,5461	1,5459
3,0635	1,5450	1,5450	1,5450	1,5447	1,5462
3,0716	1,5457	1,5455	1,5450	1,5466	1,5447
3,1009	1,5456	1,5455	1,5448	1,5447	1,5447
3,0937	1,5457	1,5454	1,5454	1,5448	1,5448
3,1165	1,5441	1,5440	1,5446	1,5443	1,5438
2,9870	1,5452	1,5453	1,5443	1,5451	1,5451
2,9896	1,5343	1,5349	1,5350	1,5352	1,5348
Priemer	1,5442				
SD	0,0004				

Tab. 11 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre MCC102

m(g)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)
2,8015	1,5394	1,5403	1,5384	1,5381	1,5387
2,8477	1,5413	1,5410	1,5405	1,5407	1,5403
2,8369	1,5419	1,5407	1,5415	1,5411	1,5407
2,8674	1,5388	1,5386	1,5387	1,5392	1,5393
2,8968	1,5414	1,5413	1,5415	1,5409	1,5404
3,0311	1,5419	1,5411	1,5416	1,5412	1,5407
2,9167	1,5403	1,5402	1,5395	1,5394	1,5396
3,0214	1,5408	1,5407	1,5390	1,5398	1,5395
2,9518	1,5425	1,5424	1,5417	1,5419	1,5420
2,9257	1,5419	1,5421	1,5426	1,5427	1,5421
Priemer	1,5406				
SD	0,0004				

Tab. 12 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre MCC101

m(g)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)	d_s (g/ml)
2,3845	1,5456	1,5458	1,5468	1,5458	1,5456
2,2903	1,5465	1,5458	1,5457	1,5472	1,5463
2,4055	1,5461	1,5433	1,5454	1,5442	1,5454
2,4490	1,5475	1,5460	1,5456	1,5465	1,5460
2,3223	1,5461	1,5449	1,5445	1,5448	1,5441
2,4618	1,5402	1,5400	1,5402	1,5402	1,5394
2,4377	1,5445	1,5442	1,5440	1,5446	1,5443
2,3967	1,5425	1,5422	1,5437	1,5433	1,5422
2,4547	1,5449	1,5438	1,5438	1,5434	1,5427
2,4606	1,5450	1,5458	1,5453	1,5450	1,5448
Priemer	1,5444				
SD	0,0005				

Tab. 13 Hodnoty porozity voľne nasypanej vrstvy prášku ε_b a strasenej vrstvy prášku ε_t

	ε_b (%)	ε_t (%)	$(\varepsilon_b - \varepsilon_t)$
MCC200	77,83	72,60	5,230
MCC102	79,29	67,99	11,300
MCC101	82,46	70,09	12,370

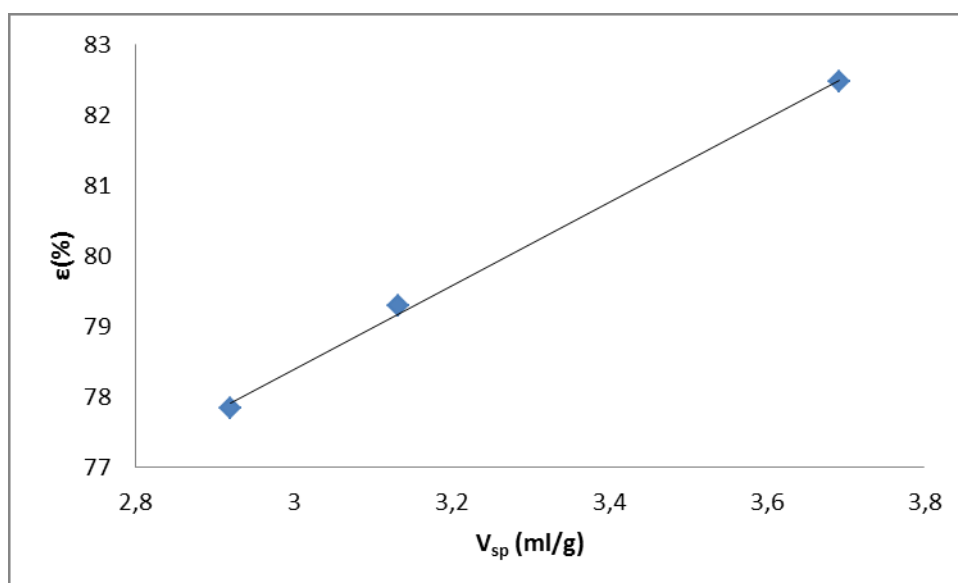
Tab. 14 Prehľad vlastností MCC

	X_{50} (μm)*	V_t (ml)	d_t (g/ml)	HR	AOR ($^\circ$)	$(\varepsilon_b - \varepsilon_t)$	V_{sp} (ml/g)
MCC101	50	17,22	0,4619	1,4519	-	12,37	3,69
MCC102	100	17,7	0,4932	1,4159	42,37	11,30	3,13
MCC200	180	22,3	0,4231	1,1211	34,60	5,23	2,92

* - prevzaté z citácie²⁰

Tab. 15 Parametre rovnice konsolidácie (6)

	V_∞	A	t	R^2	$N_{1/2}$
MCC101	18,48	6,4861	25,9244	0,9996	17,97
MCC102	19,39	5,7068	15,5963	0,9969	10,81
MCC200	23,08	1,9291	9,8947	0,9738	6,86



Obr. 10 Závislosť porozity ε na špecifickom objeme V_{sp} (ml/g)

9 Diskusia

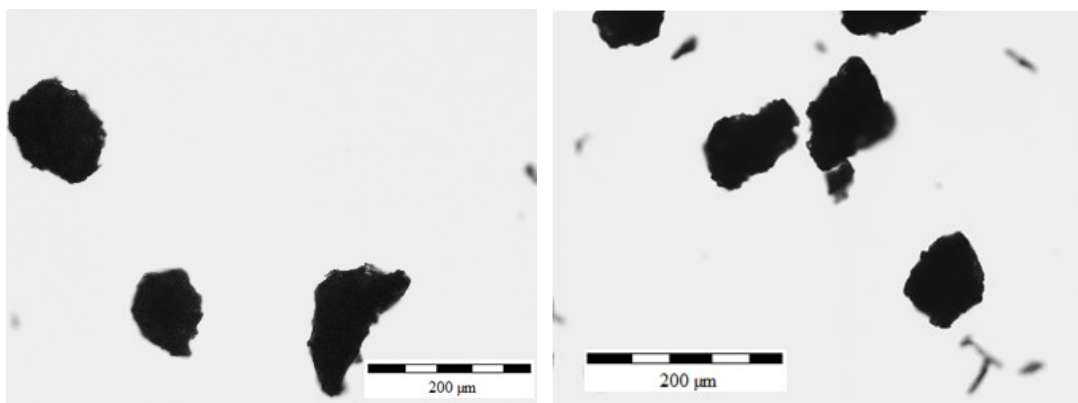
Sypnosť je charakterizovaná ako schopnosť prášku tiecť. Je výsledkom kombinácie fyzikálnych vlastností materiálu a charakteru zariadenia používaného pri manipulácii, uchovávaní a spracovávaní práškov.³ Sypnosť práškov je ovplyvňovaná vlastnosťami častíc, ako je ich veľkosť, tvar a nerovnosti povrchu. Znalosť o sypnosti a konsolidácii prášku je potrebné k určení, či daný prášok spĺňa požiadavky pre plynulú výrobu a nebude dochádzať napr. k oddeľovaniu zložiek zmesi behom miešania, plnenia toboliek, tabletovania apod.

Hlavným cieľom tejto diplomovej práce bolo zhodnotenie tokových a konsolidačných vlastností 3 typov mikrokryštalickej celulosy (MCC101, MCC102 a MCC200), ktoré sa líšia stredným rozmerom veľkosti častíc. U týchto typov MCC som sledovala granulometrické charakteristiky častíc pomocou optickej mikroskopie, tokové vlastnosti som hodnotila uhlom sypania AOR a rýchlosťou sypania. Pre stanovenie sypnej hustoty boli použité tri odlišné metódy. Ďalším cieľom bolo štúdium zmeny strasenej hustoty d_t MCC behom sklepania a zhodnotenie kinetiky konsolidácie v kontexte granulometrických charakteristík častíc. Experimentálna práca prebiehala za štandardných laboratórnych podmienok pri teplote miestnosti v rozmedzí 22 ± 2 °C a relatívnej vlhkosti vzduchu 28 ± 3 %.

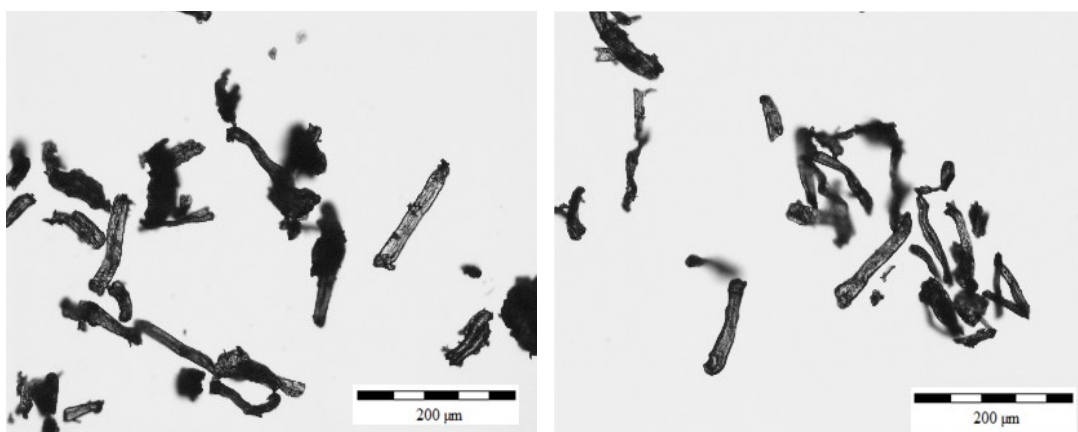
Vlhkosť je jedna z vlastností častíc prášku, ktorá ovplyvňuje jeho schopnosť tiecť. Čím je vlhkosť prášku vyššia, tým je vyššia jeho kohezivita, tj. súdržnosť a jeho schopnosť tiecť sa znižuje.³ Pre stanovenie vlhkosti MCC200, MCC102 a MCC101 som použila metódu straty sušením, čo je strata hmotnosti vyjadrená v hmotnostných percentách %. Meranie prebiehalo na sušiacich váhach, pri teplote 105°C do konštantnej hmotnosti. Obsah vlhkosti v MCC sa líšil v závislosti na jej type. Podľa dostupných informácií²⁰ by sa tolerovaný obsah vlhkosti pre MCC200 mal pohybovať v rozmedzí od 2,0 do 5,0 %, pre MCC102 a MCC101 od 3,0 do 5,0 %. Experimentálne som overila, že všetky látky uvedenému limitu vyhovovali. Hodnoty vlhkosti testovaných práškových látok boli následovné: MCC200 – 3,02 %, MCC102 – 4,53 % a MCC101 – 4,40%. Vysušené vzorky MCC som následne použila pre stanovenie hustoty pevných látok plynovou pyknometriou.

9.1 Granulometrická charakterizácia materiálov

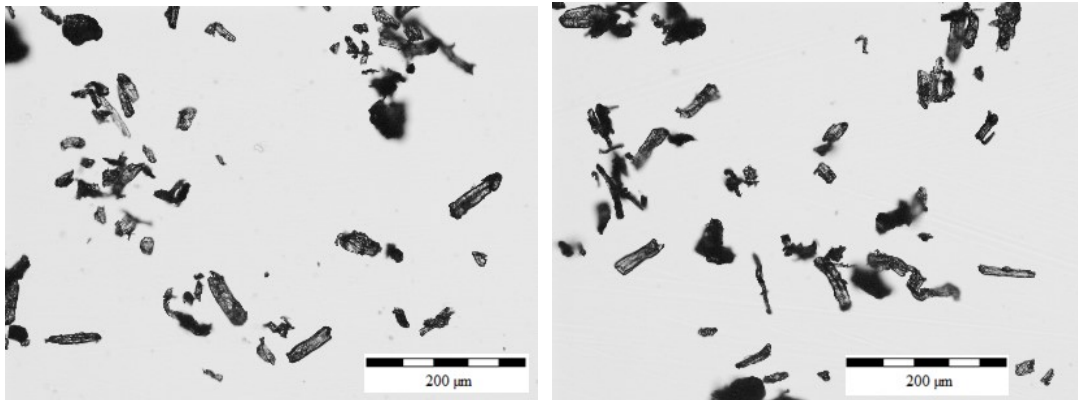
Optická mikroskopia je metóda charakterizácie častíc všeobecne použiteľná pre častice o veľkosti 1 μm a väčšie, a je obzvlášť využitelná pri popise častíc, ktoré nemajú guľovitý tvar.²³ Pre mikroskopovanie som použila mikroskop s digitálnou kamerou, na ktorých som si nastavila zväčšenie objektívu a rozlíšenie pre fotoaparát a kameru (viď časť 7.3.1. Mikroskopia). Preparáty som si pripravila zo suchých práškov, na podložné sklíčko som pomocou presitovania naniesla vzorky prášku tak, aby nedošlo k tvorbe zhlukov. Ilustratívny vzhľad častíc dokumentujú Obr. 11, 12 a 13. Z Obr. 12 a 13 možno pozorovať podobné tenké ihlicovité častice u MCC102 a 101. V prípade MCC101 boli však viac fragmentované. Častice MCC200 boli sférickejšie a pravidelnejšie.



Obr. 11 Optická mikroskopia- vzhľad častíc MCC200



Obr. 12 Optická mikroskopia- vzhľad častíc MCC102



Obr. 13 Optická mikroskopia- vzhľad častíc MCC101

Častice som zoradila do granulometrických tried podľa Max Y a pomocou programu analySIS auto som určila geometrické charakteristiky pre každú časticu. Hodnoty parametrov pre jednotlivé typy MCC sú uvedené v Tab. 2 – 4.

Hodnota **sféricity** je v rozmedzí 0-1, pre dokonale guľaté častice je rovná 1, pre ostatné je jej hodnota nižšia.²⁴ Nízke hodnoty sféricity pre MCC sú evidentné predovšetkým u MCC101 a 102 s veľmi malými ihlicovitými časticami (viz. Obr. 12 a 13), pre MCC200 sú závislé na veľkosti častíc, väčšie častice, predovšetkým vo veľkostných triedach v oblasti 200 μm , majú hodnoty sféricity vyššie (cca 0,6).

Tvarový faktor (SF) popisuje tvar častice a hodnoty nadobúda od 0 do 1. Čím pravidelnejší tvar, tým sú hodnoty bližšie 1. Podobne ako pre sféricitu, aj pre SF sú hodnoty u MCC101 a 102 nižšie než u MCC200 (0,6-0,7) na rozdiel od sféricity však nie sú závislé na veľkosti častíc.

O nepravidelnosti častíc najlepšie vypovedá hodnota **AR** (aspect ratio), ktorá je pomerom maximálneho a minimálneho Feretovho priemeru. F max a F min popisujú vzdialenosť dvoch rovnobežných tečien na opačných stranách okrajov častíc. Hodnoty AR sú významne vyššie pre MCC101 a 102 v porovnaní s MCC200 (Tab. 2-4), čo odpovedá ich ihlicovitému tvaru.

Fraktálna dimenzia (FD) patrí medzi charakteristiky materiálu, ktorá popisuje ako je daný materiál zložitý a ako sa líši od tradičných Euklidovských geometrických útvarov. FD možno považovať za meradlo priestorovej náplne: zložité objekty

vyplňujú viac priestoru ako tie jednoduchšie.¹⁴ Zistené priemerné hodnoty fraktálnej dimenzie (Tab. 2, 3 a 4) boli pre MCC101 1,068, MCC102 1,065 a pre MCC200 1,064. Ako ukazujú tabuľky 2-4, boli pre študované látky zaznamenané rozdielne hodnoty AR (viď vyššie) dané ich rozdielnym tvarom, čo je patrné predovšetkým medzi MCC 101 či 102 a MCC 200. Hodnota FD sa znižuje s rastúcou pravidelnosťou častíc.

9.2 Sypná hustota

Sypná hustota prášku (g/ml) je pomer hmotností nestrasenej vzorky prášku k jej objemu, zahŕňa voľný priestor medzi časticami. Závisí na vlastnej hustote častíc (pravá hustota, hustota pevnej fázy) a na ich priestorovom usporiadaní vo vrstve prášku. K zmene sypnej hustoty môže dôjsť aj pri veľmi slabom narušení vrstvy prášku, a preto je jej meranie veľmi náročné a citlivé. Každý výsledok sypnej hustoty musí byť špecifikovaný akou metódou bol stanovený.²¹ Pre stanovenie sypnej hustoty som použila 3 rôzne metódy, metódu merania vo volumetri, metódu merania v odmernom válcí a metódu stanovenia sypnej hustoty z kužeľa. Hodnoty sú uvedené v Tab. 1.

Meranie sypnej hustoty vo volumetri d_b (g/ml) som stanovovala v **Scottovom volumetri**. U MCC200 a MCC102 meranie volumetrom nesprevádzali žiadne veľké problémy, s výnimkou značnej prašnosti pri práci s týmito materiálmi. V prípade MCC101 nastali problémy už pri plnení volumetra, kde vzorka veľmi ťažko pretekala 1,0 mm sitom. Počas pretekania sa na sklenených prepážkach tvorili zhluky prášku, ktoré boli výsledkom vysokých adhezívnych vlastností tejto látky. Zistené hodnoty hustoty se pohybovali v rozmedzí 0,27-0,34 g/ml.

Sypnú hustotu d_c v g/ml MCC som stanovila tiež v **odmernom válcí**. Toto meranie je jedným z krokov stanovenia strasenej hustoty d_t (g/ml). Táto metóda sa od predchádzajúcej líši hlavne v spôsobe plnenia. Vo volumetri dochádza k postupnému prevzdušneniu prášku vďaka jeho pretekaniu cez sklenené prepážky, naproti tomu v odmernom válcí je prášok priamo sypaný cez násypku,

čo môže spôsobiť "udupanie" práškovej vrstvy. Preto som testovaný prášok opatrne nasypala do odmerného válcu pomocou nálevky, vytvorenej z papiera.

Sypnú hustotu je možné určiť tiež z objemu a hmotnosti **kužela** d_p (g/ml) ako podiel hmotnosti a objemu kužela, ktorý som získala z jeho výšky a priemeru základne pri meraní AOR, podľa rovníc (9) a (10). V tabuľke nie je uvedená sypná hustota vzorky MCC101, u ktorej sa meranie AOR nekonalo, z dôvodu veľmi zlej sypnosti tejto látky a neschopnosti tvoriť kužel.

Na Obr. 5 sú zobrazené rozdiely sypných hustôt MCC získané tromi metódami. Zatiaľ čo rozdiely v hodnotách d_b a d_p (z kužela) sú malé, značné rozdiely je možno pozorovať predovšetkým medzi sypnou hustotou d_b a d_c . Analýzou rozptylu (ANOVA) bol zistený medzi hodnotami d_b a d_c významný rozdiel ($p \geq 0,99$), čo svedčí o význame techniky vrstvenia materiálu. Sypná hustota tiež priamo súvisí s veľkosťami častíc v prášku²⁵; najvyššie hodnoty sypnej hustoty d_b a d_c mala MCC200 s veľkosťou častíc 180 μm a najnižšie MCC101 s veľkosťou častíc 50 μm .

9.3 Uhol sypania

Uhol sypania (AOR, *angle of repose*) je konštantný priestorový uhol medzi základňou a plášťom kužela, ktorý vznikne postupným nasypávaním práškoveho materiálu. Nie je pravou vlastnosťou prášku, a preto je veľmi závislý na metóde, ktorá sa použije k vytvoreniu kužela.⁷ Uhol sypania sa používa na charakterizáciu sypných vlastností práškov. AOR sa vzťahuje k treniu častíc prášku medzi sebou alebo k odporu v pohybe častíc medzi sebou. Metóda stanovenia uhla sypania sa používa vo farmaceutickom priemysle k predvídaní výrobných problémov. Problémy stanovenia spočívajú v tom, že pri tvorení kužela môže dochádzať k segregáciám či prevzdušňovaniu prášku.

Kužel som tvorila postupným vrstvením prášku na vodorovnú základňu s okrajom o priemere 100 mm vyplnenú tenkou vrstvou toho istého prášku. K vytvoreniu symetrického kužela je nutné, aby sa výška nálevky menila veľmi opatrne a aby sa zabránilo akýmkoľvek vibráciám a konsolidácii kužela.

Použila som prototyp zariadenia pre meranie sypného uhla a 200,0 ml násypku. Veľkosť otvoru som volila na základe sypnosti MCC. Pre MCC200 som použila vymeniteľný otvor s priemerom $D = 6,0$ mm a pre MCC102 otvor s priemerom $D = 25,0$ mm. Hodnoty AOR pre obe tieto testované prášky sú uvedené v Tab. 9.

Počas merania som zároveň sledovala chovanie testovaných práškov. U MCC200 bola tvorba kužeľa plynulá, prášok sa sypal bez akýchkoľvek vonkajších zásahov. Sypanie prebiehalo v režime „mass flow“³ znázornené na Obr. 14. Meranie AOR MCC102 malo na rozdiel od predchádzajúcej látky trochu iný priebeh. Pre začatie tvorby kužeľa som musela jemným poklepnutím po vonkajšej strane násypky uvoľniť prášok, aby došlo k prerušeniu interpartikulárnych väzieb medzi časticami v materiáli. Pri dvíhaní násypky sa prášok sypal s občasnými blokadami za tvorby kráterov (Obr. 17 a 18). Vrchol kužeľa mal tvar hrotu znázornený na Obr. 15. Z Tab. 9 vyplýva, že MCC200 s hodnotou $AOR = 34,60^\circ$ má dobré tokové vlastnosti a MCC102 s hodnotou $AOR = 42,37^\circ$ má priemerné tokové vlastnosti.

Meranie sypného uhla pre MCC101 nebolo uskutočnené. Pri pokuse o jeho zmeranie som použila vymeniteľný otvor s $D = 25,0$ mm. Aj cez silné niekoľkonásobné poklepanie po vonkajšej strane nálevky sa prášok nesypal. Vzhľadom k veľkým blokádám toku (kráterové chovanie, *funnel flow*) sa kužeľ tvoril veľmi nesymetricky a ku koncu merania došlo k nárazovému vysypaniu celého prášku z násypky, čo spôsobilo, že kužeľ sa udupal a nebolo možné adekvátne odčítať jeho výšku. Situáciu ilustruje Obr. 16.



Obr. 14 Stanovenie sypného uhla mikrokryštalickej celulosy 200



Obr. 15 Stanovenie sypného uhla mikrokryštalickej celulosy 102 – ilustrácia tokového chovania (kohezivita materiálu ovplyvňujúca tvar kužeľa)



Obr. 16 Stanovenie sypného uhla mikrokryštalickej celulosy 101 – ilustrácia tokového chovania (kohezivita materiálu vyvolávajúca nepravidelnú tvorbu kužeľa)

9.4 Hodnotenie rýchlosti a charakteru toku otvorom

Sledovanie rýchlosti sypania materiálu otvorom sa používa pre meranie tokových vlastností pre voľne tečúce materiály, nie je vhodné pre kohézne materiály. Rýchlosť sypania sa meria ako množstvo materiálu, ktoré vyteklo za časový interval zo zásobníka- násypky.⁷

Rýchlosť sypania nerezovou násypkou tvaru kužeľa s vymeniteľnými otvormi s priermi $D = 6,0; 8,0; 10,0; 11,3; 15,0; 25,0$ mm som sledovala u MCC200, MCC102 a MCC101. Pri stanovovaní som merala čas, za ktorý pretečie 100,0 g MCC, ktorý som následne použila pre výpočet hmotnostnej rýchlosti sypania Q v g/s. Hodnoty Q sú zaznamenané v Tab. 8.

U MCC200 sa rýchlosť sypania dala stanoviť pomocou otvorov so všetkými uvedenými priermi. Pri otvore s $D = 6,0$ mm bolo na začiatku sypania nutné mierne poklepnutie po vonkajšej strane násypky, aby došlo k rozrušeniu kohezivity medzi časticami prášku pri ústi násypky a následnému uvedeniu prášku do pohybu.

Závislosť rýchlosti sypania Q (g/s) na priemeru otvoru násypky D (mm) pre MCC200 zachycuje Obr. 9. Táto závislosť sa dá matematicky vyjadriť pomocou mocninatej rovnice s koeficientom determinácie $R^2 = 0,9959$:

$$Q = 0,0115 \cdot D^{2,4855} \quad (15)$$

Meranie rýchlosti sypania u ostatných MCC doprevádzala rada problémov spomenutých už vyššie. Pre meranie MCC102 som použila len otvory s priermi $D= 15,0$ a $25,0$ mm. Tok prášku nebol úplne plynulý a počas sypania dochádzalo k tvorbe menších kráterov a miestnym blokádam toku, čo znázorňujú Obr. 17 a 18. MCC101 sa dala stanoviť iba pomocou vymeniteľného otvoru s $D= 25,0$ mm za nepretržitého klepania po násypke a pozorovala som vznik veľkých kráterov. Hodnota je teda iba orientačná. Stanovenie rýchlosti sypania je všeobecne doporučené iba pre voľne sypné, nekoherujúce materiály.⁷



Obr. 17 Stanovenie rýchlosti sypania mikrokryštalickej celulosy 102 – ilustrácia tokového chovania (blokáda toku)



Obr. 18 Stanovenie rýchlosti sypania mikrokryštalickej celulosy 102 – ilustrácia tokového chovania (tvorba krátera)

9.5 Héliová pyknometria, porozita

Stanovenie hustoty pevných látok plynovým pyknometrom je založené na meraní objemu, ktorý zaujme prášok o známej hmotnosti. Tento objem odpovedá objemu plynu nahradeného práškom.^{26,27} Pre stanovenie hustoty pevných látok (pravej hustoty) som pracovala s prístrojom AccuPyc II 1340, ktorý ako zdroj plynu využíva hélium. Hlavnou výhodou hélia je jeho výborná schopnosť prenikať do malých pórov a štrbín. Pred zahájením samotného stanovovania som prístroj vždy nakalibrovala. Pomocou héliovej pyknometrie som merala hustotu pevných látok d_s v g/ml pre MCC200, MCC102 a MCC101. Pracovala som s vysušenými vzorkami, ktoré som si vopred pripravila pri stanovení vlhkosti MCC. Hodnoty d_s (g/ml) pre sú uvedené v Tab. 10 – 12.

Hustota pevných látok d_s (g/ml) je aproximáciou pravej hustoty d_{true} (g/ml), ktorá je vnútornou charakteristikou práškov a závisí na ich chemickej povahe a kryštalickej štruktúre. Pre MCC bola zistená hodnota pravej hustoty v rozmedzí 1,512 - 1,668 g/ml.² Nie je však uvedené, či boli vzorky vysušené. V tejto práci boli hodnotené

vzorky po odstránení vlhkosti a boli zistené hodnoty $d_s = 1,5444$ g/ml pre MCC101, 1,5406 g/ml pre MCC102 a 1,5442 g/ml pre MCC200, čo odpovedá literárnym údajom.

Porozita je jedna z charakteristík práškov, ktorej rozmedzie sa pohybuje od 10 do 90 %. Jej hodnota závisí na viacerých faktoroch, predovšetkým však na veľkosti a tvare častíc. Voľný priestor v reálnych práškoch obecné stúpa so znižujúcou sa veľkosťou častíc.²²

Porozita sa vyjadruje v percentách voľného priestoru v prášku vyplneného vzduchom (void). Voľný priestor môžeme vypočítať z pravého objemu V_t a zo sypného objemu V_b práškových materiálov podľa vzorca:²²

$$Void = \frac{V_b - V_t}{V_b} \quad (16)$$

Hodnoty porozity voľne nasypanej vrstvy prášku ε_b a strasenej vrstvy prášku ε_t pre MCC200, MCC102 a MCC101 som získala z údajov sypnej hustoty d_b , strasenej hustoty d_t a hustoty pevných látok d_s . Získané hodnoty sú uvedené v Tab. 13.

Porozita systémov s dokonale sférickými časticami (tvar gule) je nezávislá na ich veľkosti. V reálnych práškových systémoch (prášková vrstva, *powder bed*) sa však voľné priestory obecné zvyšujú pri znižovaní veľkosti častíc; so vzrastajúcou veľkosťou častíc porozita práškovej vrstvy klesá.²² Výsledky tejto diplomovej práce potvrdili, že najväčšie hodnoty porozity vykazuje vzorka MCC101, ktorá má zo všetkých skúšaných vzoriek MCC najmenší stredný rozmer častíc 50 μm (Tab. 13).

Špecifický objem V_{sp} je pomer sypného objemu prášku V_b a teoretického objemu práškového materiálu nezahŕňujúci póry a voľné priestory. V_{sp} (ml/g) poskytuje informácie o relatívnom podiele porozity vo vrstve prášku. Závislosť porozity MCC na špecifickom objeme (Obr 10) popisuje rovnica lineárnej regresie koeficientom determinácie $R^2 = 0,9982$

$$\varepsilon = 5,94 \cdot V_{sp} + 60,56 \quad (17)$$

Špecifický objem a porozita patria medzi parametre, ktoré sa používajú pre lepšie pochopenie kompresibilných a sypných vlastností prášku.¹

9.6 Konsolidácia

Po voľnom nasypaní prášku je rozloženie jednotlivých častíc v práškovej vrstve nerovnomerné. Vplyvom sklepania (vibrácie) dochádza ku konsolidácii a zmenám hustoty, ktoré je u látok potrebné definovať. Strasená hustota je parameter získaný z úbytku počiatočného objemu vrstvy prášku po preskupení častíc po sklepaní.¹ Pre MCC200, MCC102 a MCC101 sú priebežné hodnoty strasenej hustoty d_t (g/ml) po stanovených počtoch sklepania N v rozmezí 2 – 1250 zaznamenané v Tab. 5 – 7. Ako je zrejmé z Tab. 5 – 7 najvyššiu hodnotu strasenej hustoty d_t (g/ml) mala MCC102, ktorá má tiež najvyšší rozdiel medzi sypnou a strasenou hustotou.

Zo sypnej a strasenej hustoty alebo ako podiel sypného objemu V_0 a konečného straseneho objemu V_{1250} môže byť tiež vypočítaný Hausnerov pomer HR, ktorý patrí k jednému z indexov schopnosti práškov tiecť.²¹ Stanovenie HR je merítkom schopnosti prášku usadiť sa a umožňuje odhadnúť relatívny význam interakcií medzi časticami prášku.

U voľne tečúcich práškov sú tieto interakcie málo významné a hodnoty sypnej a strasenej hustoty spolu korelujú, ale pre horšie tečúce prášky, kde sú interakcie medzi časticami výrazné, sú rozdiely sypnej a strasenej hustoty oveľa väčšie. Tieto rozdiely sa prejavujú aj v hodnotách Hausnerovho pomeru.²¹ Najnižšiu hodnotu Hausnerovho pomeru mala MCC200 (1,12), čo indikuje dobrú sypnosť prášku. MCC101 s hodnotou $HR = 1,45$ a MCC 102 s $HR = 1,41$ majú schopnosť sypania nízku.²⁸ S nárastom veľkosti častíc sa hodnota Hausnerovho pomeru znižuje a tým sa zlepšuje schopnosť prášku tiecť. Častice MCC200 sú sférickejšie a menej kohezívnejšie narozdiel od menších MCC101 a 102, ktoré majú tvar veľmi malých ihličkovitých častíc, medzi ktorými vzájomne pôsobia kohezívne sily - Van der Waalove, elektrostatické, ktoré spôsobujú, že materiál sa horšie sype.

Závislosť strasenej hustoty d_t (g/ml) na počte sklepaní N je znázornená na Obr. 6; k najväčším zmenám strasenej hustoty však dochádza behom prvých 200 sklepaní,

ako ilustruje detail na Obr. 7. Je patrné, že k najrýchlejšej konsolidácii dochádza u MCC200. Hodnota strasenej hustoty se výraznejšie menila do 20 sklepnutí, potom prechádza do úseku s už miernými zmenami d_t . U MCC102 a MCC101 zmena prebiehala až do 100 sklepnutí, pričom u MCC 101 najpomalšie.

Závislosť Hausnerovho pomeru na počte sklepnutí N vyjadruje Obr. 8. Porovnaním s Obr. 7 je evidentné, že HR oveľa lepšie vystihuje zmeny hustoty v priebehu sklepvania, preto patrí medzi vhodné parametre k popisu konsolidačných vlastností práškov.

Závislosť zmeny objemu práškovej vrstvy na počte sklepnutí v rozsahu 0 do 100 som modelovala pomocou programu Origin. Závislosť možno popísať rovnicou (13), ktorej jednotlivé parametre sú uvedené v Tab. 15.

Z aktuálnych parametrov som následne vypočítala hodnotu $N_{1/2}$, ktorá vyjadruje počet sklepnutí, pri ktorom objem prášku klesne o polovicu. Najnižšiu hodnotu $N_{1/2}$ mala MCC200 s najväčšou veľkosťou častíc ($180\mu\text{m}$), a naopak najvyššiu hodnotu mala MCC101 s časticami s rozmermi častíc $50\mu\text{m}$.

10 Závery

Výsledky tejto experimentálnej práce vedú k nasledujúcim záverom:

1. Nízke hodnoty sféricity pre MCC sú evidentné u MCC101 a 102 s veľmi malými ihličkovitými časticami, čo potvrdzujú tiež významne vyššie hodnoty AR (aspect ratio) v porovnaní s MCC200. Sféricita MCC200 je závislá na veľkosti častíc; väčšie častice, predovšetkým vo veľkostných triedach v oblasti 200 μm , majú sféricity vyššie (cca 0,6). Hodnoty AR jsou významne vyššie pre MCC101 a 102 v porovnaní s MCC200, čo odpovedá ich ihlicovitému tvaru; pre tieto MCC boli zistené tiež vyššie hodnoty fraktálnej dimenzie.
2. Hodnota sypnej hustoty je závislá na metóde merania. Významný rozdiel ($p \geq 0,99$) bol zistený medzi hodnotami sypnej hustoty meranej vo volumetri d_b a odmernom válci d_c . Najvyššiu hustotu mala MCC200 se stredným rozmerom častíc 180 μm a najnižšie MCC101 se stredným rozmerom častíc 50 μm .
3. MCC200 s hodnotou sypného uhla $AOR = 34,60^\circ$ má dobré tokové vlastnosti a MCC102 s hodnotou $AOR = 42,37^\circ$ priemerné. U MCC101 stanovenie AOR nebolo možné uskutočniť, kvôli veľkým blokádam toku.
4. Hodnota HR pre MCC200 bola 1,12, čo indikuje dobrú sypnosť prášku. MCC101 s hodnotou $HR = 1,45$ a MCC 102 s $HR = 1,41$ majú schopnosť sypania zlú. Hausnerov pomer sa so zvyšujúcou sa veľkosťou častíc a sféricitou znižuje.
5. So zväčšujúcim sa priemerom násypky D v rozmedzí 6,0 mm- 25,0 mm rýchlosť sypania Q (g/s) postupne rastie. Meranie bolo v kompletnom rozsahu realizované len pre MCC200; závislosť popisuje mocninová rovnica (15). U MCC102 a 101 tok prášku nebol plynulý a pozorovala som vznik kráterov.
6. Porozita voľne nasypanej vrstvy sa pre študované typy mikrokryštalickej celulosy pohybovala v rozmedzí 77-82 %. So znižujúcou sa veľkosťou častíc porozita práškovej vrstvy stúpa. Najväčšie hodnoty porozity 82,46 % vykazuje vzorka MCC101, ktorá má zo všetkých skúšaných vzoriek MCC najmenší stredný rozmer častíc 50 μm . S tým súvisí tiež najväčšia redukcia

porozity nasypanej ϵ_b a sklepanej ϵ_t vrstvy prášku 12,37 % u vzorky MCC101. Naopak najmenšia redukcia bola u vzorky s najväčšou veľkosťou častíc MCC200 s hodnotou 5,23 %.

7. K najväčším zmenám strasenej hustoty d_t dochádza pri prvých 200 sklepnutiach. U MCC200 sa strasená hustota najvýraznejšie menila behom 20 sklepnutí, u MCC102 a MCC101 do 100 sklepnutí.
8. Pre popis kinetiky konsolidácie je doporučená $N_{1/2}$, ktorá vyjadruje počet sklepnutí, pri ktorom objem prášku klesne o polovicu. Zistené hodnoty v rozmedzí 6,9 – 18 dobre korelujú s veľkosťou častíc. So znižujúcim sa stredným rozmerom častíc sa $N_{1/2}$ zväčšuje.
9. Vhodným kritériom pre porovnanie vlastností látok je špecifický objem V_{sp} (ml/g). Závislosť porozity na špecifickom objeme pre študované látky popisuje lineárna závislosť (17). So zvyšujúcim špecifickým objemom hodnoty porozity stúpajú. Najvyšší špecifický objem mala MCC101 s najmenším rozmerom častíc.

11 Použitá literatura

- ¹ TRAINA, K., CLOOTS, R., BONTEMPI, S., LUMAY, G., VANDEWALLE, N., BOSCHINI, F.: Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*, 2013, 235, s. 842-852, ISSN: 0032-5910.
- ² ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C. (Ed.): Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th Ed., 2006. London: Pharmaceutical Press ISBN 0-85369-618-7 (UK). GALICHET, LY: Cellulose, Microcrystalline, s. 132-135.
- ³ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60-84. ISSN 1543-2512.
- ⁴ SCHWEDES J.: *Review on testers for measuring flow properties of bulk solids*. Vyd. 5, 2003. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag, 43 s. ISBN 1434-5021.
- ⁵ LEE, P.W., TRUDEL, Y., IACocca, R., GERMAN, R.M., FERGUSON, B.L., EISEN, W.B., MOYER, K., MADAN, D., SANDEROW. H.: *Powder Metal Technologies and Applications*. Vyd. 7, 1998. United States: ASM International, 950 s., ISBN 978-0-87170-387-3. CARSON, J.W., PITTENGER, B.H.: *Bulk Properties of Powders*. s. 287-301.
- ⁶ *The Behaviour of Powders and Bulk Solids* (online), k 22.3.2017. Dostupné zo stránky: <http://www.dietmar-schulze.de/grdle1pr.html>
- ⁷ ČESKÝ LÉKOPIS 2009- DOPLNĚK 2016. 2016. Praha: Grada Publishing, a.s., CD-ROM, Kapitola 2.9.36 Tok prášku, s. 419-422.
- ⁸ ŘEHULA, M. a kol.: *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Vyd. 1., 2009. Praha: Karolinum. s. 49, ISBN 978-80-246-1706-0.
- ⁹ LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J.-C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N.: Measuring the flowing properties of powder and grains. *Powder Technology*, 2012, 224, s. 19-27, ISSN 0032-5910.
- ¹⁰ ZATLOUKAL, Z.: Kinetika konsolidace velikostních frakcí práškových pomocných látek. *Cesk. Slov. Farmacie*, 1998, 48 (3), s. 115-118. ISSN 1805-4439.
- ¹¹ PECIAR, P., ECKERT, M., FEKETE, R., HRNČIAR, V.: Analysis of pharmaceutical excipient MCC Avicel PH102 using compaction equations. *Journal of Mechanical Engineering*, 2016, 66 (1), S. 65-82, ISSN 0039-2472.

-
- ¹² MANDELBROT, B.: Fraktály. Tvar, náhoda a dimenze. Praha: Mladá Fronta, 2003, s. 216, ISBN 80-204-1009-0. S. 11-19.
- ¹³ LANDINI, G.: Fractals in microscopy. *Journal of Microscopy*. 2011, 241 (1), s. 1-8. ISSN 1365-2818
- ¹⁴ MIHRANYAN, A., STRØMME, M.: Fractal aspects of powder flow and densification. *Particle & Particle System Characterization*, 2007, 24 (3), s. 223-228. ISSN 0934-0866.
- ¹⁵ KAYE, B.H.: Applied fractal geometry and powder technology. *Chaos, Solitons & Fractals*, 1995, 6, s. 245-253, ISSN 0960-0779.
- ¹⁶ THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 473, s. 64-72. ISSN 0378-5173.
- ¹⁷https://www.researchgate.net/figure/263685942_fig3_FIGURE-3-Chemical-structure-of-cellulose-from-Akil-et-al-50-Elsevier-Reproduced. Citované ku 18.2.2016
- ¹⁸ ARDIZZONE, S., DIOGUARDI, F.S., MUSSINI, P.R., MUSSINI, T., RONDININI, S., VERCELLI, B., VERTOVA, A.: Batch effects, water content and aqueous/organic solvent reactivity of microcrystalline cellulose samples. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1999, 26, s. 269-277. ISSN 0141-8130.
- ¹⁹ RABIŠKOVÁ, M., HÄRING, A., MINCZINGEROVÁ, K., HAVLÁSEK, M., MUSILOVÁ, P.: Mikrokrytalická celuloza v perorálních lékových formách. *Chemické listy*, 2007, 101, s. 70-77. ISSN 1213-7103
- ²⁰ Avicel (online), k 15.11.2016. Dostupné zo stránky:
<http://fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>
- ²¹ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016. 2016. Praha: Grada Publishing, a.s., CD-ROM, Kapitola 2.9.34 Synná hustota a setřesená hustota prášků, s. 416-471.
- ²² GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): *Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics*. 2005. Boca Raton: CRC Press, s. 575, ISBN 0-415-28863-0.

JAMBHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritis and Rheology*, Kapitola C. Properties of Powders, s. 146-148.

²³ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016. 2016. Praha: Grada Publishing, a.s., CD- ROM, Kapitola 2.9.37 Optická mikroskopie, s. 422-424.

²⁴ McGLINCHEY, D.: *Characterization of Bulk Solids*. 2005. Oxford: Blackwell publishing Ltd., 269 s., ISBN 978-14051-1624-4. STANLEY-WOOD, N.: *Particle Characterization in Bulk Powders*. s. 1-47.

²⁵ ŠIROLA, I., LUKŠIĆ, J., ŠIMUNIĆ, B., KUJUNDŽIĆ, N.: Effect of crystal size and shape on bulk density of pharmaceutical powders. *Journal of Crystal Growth*. 1997, 181, s. 403-409. ISSN 0022-0248.

²⁶ ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – DOPLNĚK 2016. 2016. Praha: Grada Publishing, a.s., CD- ROM, Kapitola 2.9.23 Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem, s. 394-395.

²⁷ VIANA, M., JOUANNIN, P., PONTIER, C., CHULIA, D.: About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57 (3), s. 583-593. ISSN 0039-9140.