

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Studium sypného a konsolidačního chování laktosy

Study of flow and consolidation behaviour of lactose

Diplomová práce

Hradec Králové 2017

Kristýna Kýhosová

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

Datum:

Podpis:

Poděkování

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

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam zkratek.....	9
5	Úvod.....	11
6	Teoretická část.....	12
6.1	Sypnost.....	12
6.2	Metody měření sypnosti.....	14
6.3	Hustota	17
6.4	Granulometrické charakteristiky.....	18
6.5	Porozita	19
7	Experimentální část.....	23
7.1	Použité suroviny.....	23
7.2	Použité přístroje	23
7.3	Použité metody.....	23
7.3.1	Stanovení obsahu vlhkosti	23
7.3.2	Sítová analýza	24
7.3.3	Stanovení sypného úhlu	24
7.3.4	Stanovení sypné hustoty	25
7.3.5	Stanovení setřesné hustoty.....	26
7.3.6	Rychlost sypání.....	26
7.3.7	Stanovení hustoty heliovým pyknometrem	27
7.3.8	Studium konsolidace.....	28
8	Výsledky	29
9	Diskuse.....	48
9.1	Charakterizace použitých pomocných látek.....	48
9.2	Konsolidace práškového lože.....	55
10	Závěry	58

11	Použitá literatura	60
----	--------------------------	----

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie
Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D
Posluchač: Kristýna Kýhosová
Název diplomové práce: Studium sypného a konsolidačního chování laktosy

V této práci bylo studováno sypné a konsolidační chování tří druhů laktosy, které se liší metodou výroby (krystalizace, mletí, sprejové sušení). Distribuce velikosti částic byla charakterizována pomocí sítové analýzy. Byla hodnocena sypná a setřesná hustota, sypný úhel, rychlost sypání otvorem násypky a pravá hustota pomocí heliového pyknometru. Ze získaných hodnot byla určena porozita prášku. Pro hodnocení průběhu konsolidace byl použit exponenciální matematický model, který umožnil výpočet hodnoty $N_{1/2}$ vyjadřující počet sklepnutí nutných k redukci objemu vrstvy prášku na polovinu. Zjištěné hodnoty pro laktosy byly v rozmezí 3-5,8.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Department of Pharmaceutical Technology
Consultant:	doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D
Student:	Kristýna Kýhosová
Title of Thesis:	Study of flow and consolidation behaviour of lactose

This diploma thesis studies flow and consolidation behaviour of three types of lactose, which differed in the method of manufacture (crystallization, milling, spray drying). Particle size distribution was characterized by the sieve analysis. The bulk and tapped density, the angle of repose, the flow rate through an orifice of the hopper and true density measured by helium pycnometer were evaluated. The volume changes of powder bed and porosity during consolidation in the relationship on gravitational tapping were studied. To describe the consolidation process, the exponential mathematical model was used, which made possible to calculate $N_{1/2}$, that shows the number of taps needed to reach one half of the powder volume reduction. The values noted for lactose were in the range of 3-5.8.

3 Zadání

Cílem této experimentální diplomové práce je v teoretické části pojednat o faktorech, které primárně ovlivňují chování částic ve vrstvě (loži prášku, *powder bed*) volně nasypané (*bulk*) nebo konsolidované (*tapped*). Budou zpracovány metody hodnocení hustoty a porozity prášků.

V experimentální části budou hodnoceny sypné a konsolidační vlastnosti tří druhů laktosy a bude studován průběh konsolidace vrstvy vzorku vlivem gravitace. K popisu bude využit matematický model. Budou hledány závislosti granulometrických charakteristik materiálů a jejich konsolidačního chování.

4 Seznam zkratek

zkratka	význam	jednotka
x	střední rozměr částic	μm
x ₁₀	střední rozměr částic pro 10% kumulativní četnost	μm
x ₅₀	střední rozměr částic pro 50% kumulativní četnost	μm
x ₉₀	střední rozměr částic pro 90% kumulativní četnost	μm
AOR	angle of repose	°
α	úhel sypného kužele	°
v	výška kužele	mm
r	poloměr základny	mm
d _p	sypná hustota (kužel)	g/ml
V	objem	ml
d _b	sypná hustota (volumetr)	g/ml
d _c	sypná hustota (válec)	g/ml
d _t	setřesná hustota	g/ml
HR	Hausnerův poměr	-
D	průměr otvoru	mm
Q	rychlost sypání	g/s
d _{true}	pravá hustota	g/ml
V _{true}	pravý objem	ml
V _{bulk}	sypný objem	ml
ε_b	porozita nasypané lože	%
ε_t	porozita setřesené lože	%
N _{1/2}	počet sklepnutí potřebného k redukci objemu na polovinu	-
N	počet sklepnutí	-
I _f	index stlačitelnosti	-
D _p	průměr póru	m
σ	povrchové napětí	N/m
Θ	kontaktní úhel	°
p	tlak	Pa

zkratka	význam	jednotka
V_s	výsledný objem	ml
V_c	objem zkušební nádoby	ml
V_r	referenční objem	ml
P_i	počáteční tlak	Pa
P_r	referenční tlak	Pa
P_f	konečný tlak	Pa

5 Úvod

Sypnost je velmi důležitou charakteristikou pro správné rozplnění prášků v přípravě a výrobě pevných lékových forem a tím zachování hmotnostní i obsahové stejnoměrnosti, a proto musí být přesně specifikována. Pro hodnocení sypnosti práškových látek se využívají kombinace několika metod.

Laktosa je ve farmaceutické technologii hojně využívaná pomocná látka. Využívá se jako plnivo nebo pojivo při výrobě pevných lékových forem jako jsou tablety nebo tobolky. V této práci jsou hodnoceny sypné vlastnosti tří druhů laktosy, které se liší výrobním způsobem, a tedy i fyzikálními (distribuce velikosti částic, tvar a povrch částic, apod.) a sypnými vlastnostmi.

6 Teoretická část

6.1 Sypnost

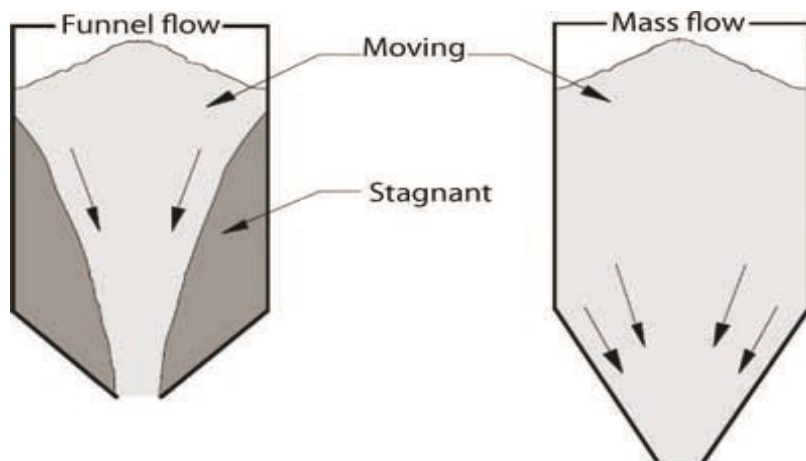
Jako nejjednodušší definice sypnosti se uvádí schopnost prášků téct. Může být také vyjadřována jako tok prášku (*flow*). Dle schopnosti téct se prášky rozdělují od volně tekoucích (*free-flowing*) po netekoucí (*non-flowing*). Ve farmacii je sypnost velmi důležitá vlastnost, která je výsledkem kombinací fyzikálních vlastností látek, které ovlivňují tok materiálu a tím i jeho přenos (např. z násypky), skladování, zpracování do lékové formy (tabletování, lisování, mísení, plnění do tobolek apod.).¹ Pro sypnost je také důležitá volba vybavení, se kterým se pracuje.²

Největší vliv na sypnost mají vlastnosti práškového materiálu, jako jsou velikost, tvar, povrch částic, krystalická mřížka, hustota, pórovitost, obsah vody aj. Velikost a tvar práškových částic jsou pozorovatelné již pouhým okem a platí, že větší částice vykazují lepší sypné vlastnosti, než drobné částice, které jsou více kohezivní. Analogicky hladké částice s pravidelným tvarem (tzv. sférické) jsou lépe sypné, než částice s hranatým tvarem, případně vláknitým povrchem, které do sebe zapadají. Mezi částicemi se uplatňují slabé vazebné interakce jako Van der Waalsovy nebo elektrostatické síly.²

Sypnost dále ovlivňují podmínky, při kterých se s materiálem zachází nebo při kterých je skladován. Mezi tyto podmínky patří vlhkost, teplota, délka skladování, typ a materiál skladovací nádoby aj. Teplota prostředí při skladování by měla být konstantní a neměla by být příliš vysoká. Mohlo by docházet k natavování a následně tvorbě aglomerátů tzv. spékání (*caking*) prášku. V neposlední řadě je důležité zacházení s materiálem. Během manipulace dochází v nádobě k pohybu, případně vibracím. To způsobuje obrušování materiálu a vznik kohezivních sil mezi částicemi materiálu navzájem a mezi částicemi a stěnou nádoby, a tedy dochází ke změně sypných vlastností.²

Při práci s práškovým materiálem dochází k jeho transferu například ze zásobní nádoby do příslušného přístroje. Tento transfer je obvykle řízený gravitací, kdy se materiál přemístí samovolně. Většinou využíváme velké množství materiálu, kde se uplatňuje velké množství interakcí mezi částicemi, které jsou navzájem v kontaktu, a tento stav se kontinuálně mění. Během sypání se může objevit několik problémů, které představují určitou nestálost v toku, a projeví se tím, že prášek přestane téct. Může se vytvořit tzv. klenba (*arch*) v násypce, což je stabilní obstrukce, která se vytvoří mezi zúženou částí násypky a materiálem, a také často dojde k zhuštění materiálu. Tento stav zabraňuje zbylému materiálu pokračovat v pohybu. Dalším problémem je tvorba tzv. kráterů (*rathole*) neboli stabilních tunelů, kterými volně protéká materiál, zatímco je obklopený stagnujícím materiálem, který se často uvolní vnějším zásahem.²

Při toku prášku z násypky rozlišujeme dva vzory toku, které mohou nastat. Ideálním případem je tzv. hmotnostní tok (*mass flow*), kdy je celý materiál v pohybu. Prášek ve středu násypky se pohybuje stejně dobře jako na její periférii. Takový tok je stabilní a dobře kontrolovatelný. Druhým případem je tzv. trychtýřovitý tok (*funnel flow*), při kterém dochází k pohybu materiálu aktivním kanálem, který je obklopený stagnujícím práškem. Se snižujícím se množstvím prášku v aktivním kanálu můžou horní vrstvy stagnující vrstvy sklouznout a dojde k zhroucení kráteru. V opačném případě se vytvoří stabilní kráter, který se zhroutí pouze vnějším zásahem (např. poklepáním na výsypku).

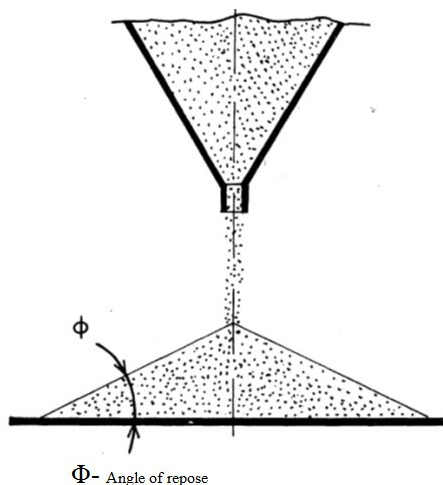


Obr. 1 Ilustrace hmotnostního a trychtýřovitého toku ²

6.2 Metody měření sypnosti

Již bylo řečeno, že sypnost je multifaktoriální vlastnost, která závisí na kombinaci vlastností práškového materiálu a prostředí. Z toho důvodu se pro hodnocení sypných vlastností používá více metod a především jejich kombinace. Mezi nejčastěji používané metody pro zkoušení sypných vlastností práškových materiálů patří: sypný úhel, index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr, rychlost vytékání otvorem a smyková cela. ³

Sypný úhel je úhel α , který svírá základna měřicího přístroje a kužel vytvořený z volně naspaného práškového materiálu.



Obr. 2 Ilustrace metody stanovení sypného úhlu ⁴

Tato lékopisná zkouška je přesnější, pokud je základna tvořena zkoušeným materiálem. Ze vzniklého kužele se odečte výška h (mm) a při znalosti poloměru základny r (mm) se vypočítá $\operatorname{tg} \alpha$ dle rovnice:

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

Pokud zvážíme množství materiálu, které daný kužel vytvořil, můžeme spočítat objem V (ml) a následně i sypanou hustotu d_p (g/ml). Sypaný úhel se také může stanovit například v otočném rotujícím válci, kdy určujeme tzv. dynamický sypaný úhel (*avalanche angle*).^{5 6}

Základní metodou pro hodnocení sypaných vlastností je stanovení sypané hustoty. Sypaná hustota je hustota volně nasypané vrstvy prášku a je možné ji stanovit různými způsoby. Principem je znát sypaný objem V_{bulk} (ml) a hmotnosti m (g) daného množství prášku. Sypaná hustota d_{bulk} (g/ml) se pak vypočítá jako poměr hmotnosti a objemu. Jak bylo řečeno, sypanou hustotu lze stanovit různými metodami. Metoda, která je poměrně jednoduchá a nenáročná, je stanovení sypané hustoty ve válci. Sypaný objem V_{bulk} (ml) se stanoví volným navrstvením prášku o určité hmotnosti m (g) do odměrného válce.⁷ Přístrojově náročnější, ale přesnější stanovení poskytuje měření pomocí Scottova volumetru, kdy je prášek vrstvený do nádoby o daném objemu V_{bulk} (ml) přes volumetr, který prášek rozvolní a „načechrá“, a měří se hmotnost m (g) prášku.⁷ Sypaná hustota se následně vypočítá dle rovnice:

$$d_{\text{bulk}} = \frac{m}{V_{\text{bulk}}} \quad (2)$$

Při studiu konsolidace se zjišťuje mimo jiné i konečný setřesný objem V_{1250} (ml). Analogicky k sypané hustotě se vypočítá setřesná hustota d_t (g/ml). Ze získaných hustot lze vypočítat **Hausnerův poměr (HR)** dle rovnice:

$$HR = \frac{V_{\text{bulk}}}{V_t} \quad (3)$$

Dále lze spočítat i **index stlačitelnosti (I_f)** dle rovnice:

$$I_f = 100 \cdot \frac{V_{bulk} - V_t}{V_{bulk}} \quad (4)$$

Protože interakce mezi částicemi ovlivňují sypané vlastnosti prášku a zasahují také do toku prášku, může být porovnání sypané a setřesné hustoty relativně důležité pro určení míry interakcí u daného prášku. Toto porovnání se používá jako vyjádření schopnosti prášku téci nebo být stlačován. U volně tekoucích prášků jsou tyto interakce méně významné a hodnoty sypané a setřesné hustoty jsou blízko sebe. Pro hůře tekoucí materiály, kde jsou často zvýšené interakce mezi částicemi, se pozorují větší rozdíly sypané a setřesné hustoty. Pokud je index stlačitelnosti 1-10 %, tok se označuje za výborný, zatímco hodnota nad 25 % značí tok špatný. Hodnoty HR od 1-1,11 poukazují na výborný tok, nad 1,34 špatný tok.⁸

Další metodou je **rychlost vytékání otvorem**. Tato metoda se používá pouze pro volně tekoucí materiály. Rozlišujeme hmotnostní rychlost (g/s), kde stanovujeme čas, za který se vysype dané množství materiálu. Nebo objemovou rychlost (ml/s), kde se stanovuje čas, za který se vysype daný objem. U této metody hrají hlavní roli podmínky jako např. velikost otvoru, typ násypky, atd.⁹

Poslední metodou stanovení sypaných vlastností je metoda **smykové cely (shear cell)**,¹⁰ která je poměrně složitá a nepoužívá se tedy často. Cella je tvořena dolní nepohyblivou částí, na kterou je navrstvena konsolidovaná vrstva prášku a horním pohyblivým prstencem. Měříme sílu, která je potřebná k posunu pohyblivého prstence v horizontálním směru po vrstvě prášku. Nejznámějšími přístroji jsou: Jenikeho smykový přístroj a Schulzův rotační smykový přístroj.^{5 11}

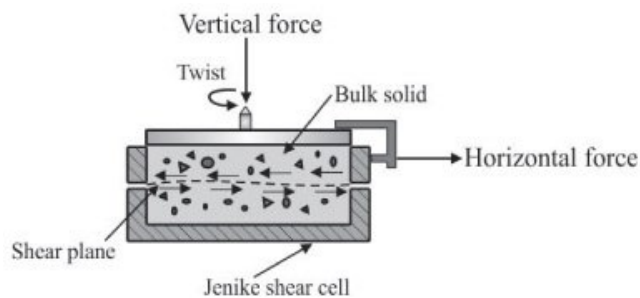


FIGURE 1. Jenike Shear Cell.

Obr. 3 Jenikeho smykový přístroj¹²

6.3 Hustota

Sypná hustota (*bulk density*) prášku je vyjadřována jako množství prášku, které může zaujímat určitý objem. Tento objem zahrnuje prostor mezi částicemi stejně jako prostor, který vyplňují částice samotné. Sypná hustota se neustále mění v závislosti na způsobu, jakým se částice uspořádají, jako například kompaktace, konsolidace aj. Z toho důvodu neexistuje zpravidla jedna hodnota sypné hustoty pro daný prášek. O metodách stanovení sypné hustoty je pojednáno v kapitole Metody měření sypnosti (viz výše).

Rozlišují se dva typy sypné hustoty: hustota volně nasypané vrstvy a setřesná hustota. Hustota volně nasypané vrstvy (*aerated bulk density*) je určena volným nasypáním dispergovaného prášku do nádoby pouze vlivem gravitace. Prášek se silnými mezičásticovými vazbami bude odolávat zhroucení při rozprostření v nádobě a má nízkou sypnou hustotu. Zatímco prášek se slabými mezičásticovými vazbami se zhroutlí lehce a má vysoké hodnoty sypné hustoty. Také tření mezi částicemi ovlivňuje sypnou hustotu. Se zvyšujícím se třením se snižuje sypná hustota.¹³

Setřesná hustota (*tapped density*) je získána setřesením volně nasypaného prášku v nádobě. Částice prášku jsou nuceny vibrovat a ztrácí mezi sebou na chvíli kontakt. Pokud se sníží tření mezi částicemi, částice se přeskupí, a tak se změní i hustota. Poměr setřesné a sypné hustoty se nazývá Hausnerův poměr (*Hausner ratio*, HR), který je velmi užitečným měřítkem koheze. Se snižující se hodnotou HR se snižuje kohezivita prášku. HR závisí také na velikosti částic, kdy se se zvyšující velikostí částic snižuje hodnota HR.¹³

Obecně se rozlišují dva typy změny uspořádání: ovlivněný a náhodný. Ovlivněné uspořádání nastává v případě, kdy mezi sebou částice vytvářejí specifické sítě. Toto existuje například v krystalické struktuře. Naopak náhodné uspořádání částic nemá vnější vliv na strukturu.

Na výsledky měření sypné i setřesné hustoty má důležitý vliv velikost a tvar částic. Dle studie E. C. Abdullah a kol. má větší vliv na výsledky tvar, než velikost.

Materiál, který má menší a více sférické částice, vykazuje lepší sypné vlastnosti, než materiál, který má částice větší a hranaté.¹³

6.4 Granulometrické charakteristiky

Vliv na sypné vlastnosti prášků mají mimo jiné tvar, velikost a povrch částic. Je dlouho známo, že velikost a tvar částic významně ovlivňují sypnost práškových materiálů. Především povrchové nepravidelnosti hrají významnou roli při kontrolování sypných vlastností. Obecně platí, že částice jsou velmi kohezivní v případě, kdy mají na svém povrchu značné nepravidelnosti, a tím se zvyšuje tendence k mezičásticovému tření, což brání volnému toku. Nepravidelné částice mají také vyšší hodnoty sypného úhlu (*angle of repose, AOR*). Z práce Mihranyan a kol. vychází určité závislosti mezi velikostí částic a určitými sypnými vlastnostmi. Se snižující se velikostí částic mohou být sypné vlastnosti práškových materiálů problematické. Dále se studovaly závislosti během sklepávání, kdy se zjistilo, že podle očekávání je rychlost densifikace pomalejší pro menší částice v porovnání s většími.¹⁴

Studie Mihranyan a kol. se zabývá také fraktální geometrií, která je široce užívána při studiu textury a velikosti částic. Koncept fraktální geometrie je totiž schopný rozlišit efekty velikosti a povrchu částic při hodnocení vlastností povrchu částic. Fraktální geometrie je matematický nástroj pro popis složitě strukturovaných objektů, jejichž charakter se nemění při určitém zvětšení nebo zmenšení.¹⁵ Byl zde odvozen vztah mezi reaktivní fraktální dimenzí - reprezentující fraktálnost části povrchů zahrnující mezičásticové interakce během sypání - a iniciálnímu vzestupu hustoty práškové lože během densifikace. Ukazuje nám také, jak rychle roste množství mezičásticových interakcí se snižující se velikostí částic. Pro perfektně hladký povrch se fraktální dimenze rovná dvěma, pro nepravidelný povrch se rovná třem.

Tok prášku je vlastnost, která je funkcí fyzikálních vlastností, především velikosti a tvaru a částic, ale také povrchových sil, př. elektrostatických nebo Van der Wallsových. Sypnost je komplexní vlastnost, proto ji nelze určit jedním testem a používá se více testů dohromady. Evropský i Český lékopis nabízejí velkou škálu

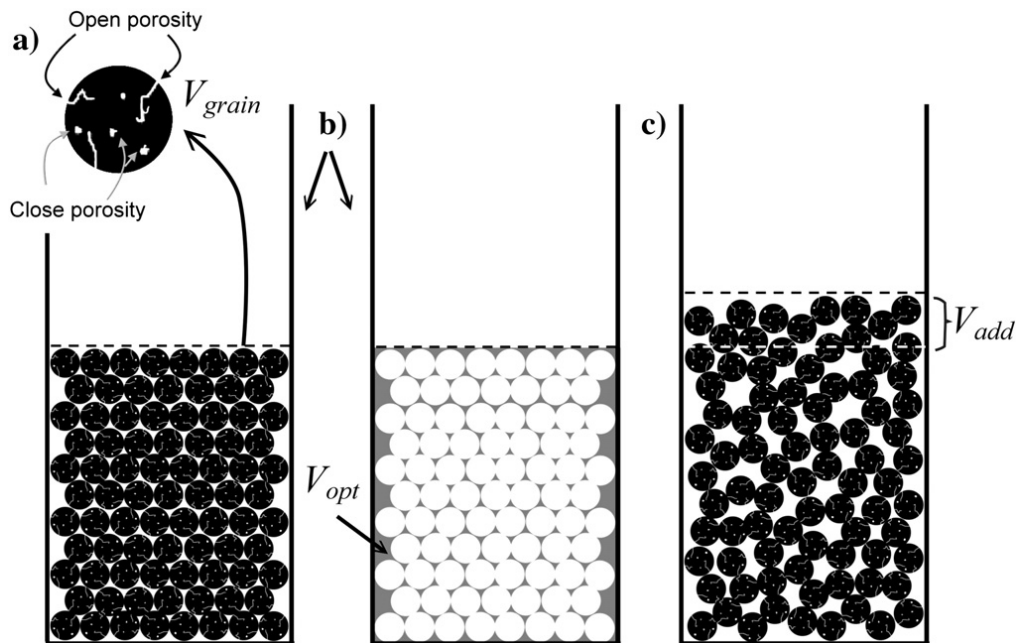
testů, které vyhodnocují sypné vlastnosti práškových materiálů. Ve studii N. Sandlera a kol. bylo zjištěno, že povrchové síly jsou významnější, pokud je velikost částic menší než 100 μm . Je známo, že velikost a tvar částic jsou důležitými faktory pro tok prášku a přeskupování v práškové loži. Zatímco obecně je tvar částic základním faktorem, který ovlivňuje tok a změny uspořádání, bylo zjištěno, že vliv na sypnost má tvar částic v kombinaci s jejich velikostí.¹⁶

V práci Široly a kol. bylo zjištěno, že se zmenšující se velikostí částic se sypná hustota zvyšuje. Ovšem vliv velikosti částic na sypnou hustotu není tak důležitý jako vliv tvaru částic. Rozdíl mezi zdánlivou a setřesnou hustotou se snižuje se zvětšující se velikostí částic, hodnota HR se také zmenšuje.¹⁷

6.5 Porozita

Prášek je obecně konsolidované lože heterogenních pevných částic dispergovaných v plynné fázi, kde probíhá velké množství interakcí (van der Waalsovy, elektrostatické síly, aj.). Celkové chování granulárních systémů je představováno těmito vlastnostmi: vnitřní vlastnosti (tvar, velikost, porozita, krystalinita, aj.), vlastnosti související s práškovým ložem (distribuce velikosti částic, homogenita, schopnost segregovat, aj.) a makroskopické vlastnosti naspaného prášku vytvořené interakcemi mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a prostředím (vlhkost, teplota, aj.).¹⁸

Porozita je rozdíl objemu, který zaujímá prášek, a objemu, který zaujímá stejný prášek, kdyby byl ideálně navrstven. Je představován objemem vzduchu, který vyplňuje póry - prázdné prostory mezi zrnky prášku. Pokud práškové lože adsorbuje vzduch, může ho skladovat částečně, kompletně nebo vůbec, to závisí na kohezi částic. Dle této schopnosti můžeme rozdělit prášek na nekohezivní, volně sypný, který uskladní malé množství vzduchu, a kohezivní, který nachytá velké množství vzduchu.¹⁸



Obr. 4 a) intragranulární otevřené (open) a uzavřené (closed) póry b) optimální objem V_{opt} , který zaujímá prášek při optimálním navrstvení c) přidaný objem V_{add} , který vzniká reálným navrstvením prášku.¹⁸

V reálném systému částic nemůže být porozita vyčíslena, ale musí být určena experimentálně. Porozita je procentuální vyjádření vzduchu, tedy vyjadřuje kolik procent mezičásticového prostoru představuje vzduch. Lze ji vypočítat z pravého objemu V_{true} a sypaného objemu V_{bulk} podle rovnice:

$$\varepsilon = 1 - \frac{V_{true}}{V_{bulk}} \cdot 100 \quad (5)$$

Porozita je charakteristika prášku a má rozsah hodnot od 10 do 90 %, ačkoli žádný materiál nemá tak velký rozsah. Porozita práškového lože s perfektně sférickým tvarem částic není závislá na jejich velikosti. U reálného práškového lože porozita roste s klesající velikostí částic, protože všechny částice nemají stejnou velikost a nejsou sférické.^{19 20}

Obecně lze různé typy pórů popsat jako vnitřní a vnější dutinky a kanálky v jakémkoliv materiálu v pevném stavu nebo jako volný prostor (např. mezery, skulinky) mezi pevnými částicemi ve vrstvě, aglomerátech nebo kompaktech. Porozita je pojem, který se často používá k označení porézní povahy podstaty pevného materiálu a je mnohem přesněji definována jako poměr objemu dostupných pórů a skulin k celkovému objemu zaujímanému daným množstvím pevné látky.²¹ Kromě dostupných pórů může pevná látka ještě obsahovat uzavřené póry, které jsou izolovány od vnějšího povrchu a do nichž nejsou schopny vniknout kapaliny.

Porézní materiály mohou být ve formě jemného nebo hrubého prášku, kompakátů, extrudátů, potahů nebo monolitů. Jejich charakterizace většinou zahrnuje stanovení celkového objemu pórů nebo porozity. Je prokázáno, že vlastnosti porézní látky (např. její síla, reaktivita, permeabilita nebo adsorpční síla) závisí na struktuře jejich pórů. Z toho důvodu byla vyvinuta řada metod pro stanovení porozity.²¹ Výsledky jednotlivých metod se mohou lišit, a proto je nejvýhodnější metody kombinovat.

Lékopisnou metodou pro stanovení porozity je **rtuťová porozimetrie** - porovnávací zkouška, obvykle destruktivní, ve které je objem rtuti pronikající do pórů nebo dutin funkcí použitého hydrostatického tlaku, který může být vztažen k rozměru pórů. Porozita uvnitř částic a mezi nimi se může stanovit, ale metoda není schopna rozlišení mezi těmito porozitami, pokud se vyskytují současně. Metoda je založena na měření objemu rtuti pronikající do porézní struktury pevné látky jako funkci použitého tlaku. Měření zahrnuje pouze ty póry, do kterých může rtuť za použitého tlaku proniknout. Když mají póry válcovitý tvar, je vztah mezi průměrem póru a tlakem dána Washburnovou rovnicí, kde je průměr póru D_p (m), povrchové napětí σ (N/m), kontaktní úhel rtuti ke vzorku Θ ($^\circ$), tlak p (Pa):²¹

$$D_p = \frac{4 \cdot \sigma}{p} \cdot \cos \theta \quad (6)$$

Pyknometrická hustota je pravděpodobně nejbližší hodnota k pravé hustotě d_{true} (g/ml) vypočítané z molekulární hmotnosti a krystalické mřížky prášku. Ke stanovení

pyknometrické, tedy pravé hustoty se používá **héliový pyknometr**, který poskytuje určité výhody měření: jednoduchost, rychlost, automatizovatelnost. Héliový pyknometr se kromě stanovení pravé hustoty může využít i pro stanovení krystalické struktury, detekci defektů, stanovení porozity.²² Stanovení héliovým pyknometrem je založeno na měření objemu, který zaujímá prášek o známé hmotnosti. Tento objem odpovídá objemu plynu nahrazeného práškem.

Pravá hustota je vlastnost materiálu závisající na jeho krystalické struktuře. Vyjadřuje přesný objem, který zaujímá materiál bez porozity. K takovému stanovení se využívá právě hélium, které penetruje do nejmenších pórů a štěrbin a tím umožňuje zjistit pravou hustotu. Měření ovšem nezahrnuje objem zaujímaný otevřenými póry, avšak zahrnuje se objem zaujímaný uzavřenými póry pro plyn nedosažitelnými. Výsledný objem V_s (ml) se vypočítá dle následující rovnice:²²

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1} \quad (7)$$

kde V_c je objem zkušební nádoby, V_r je referenční objem expanzní nádoby, P_i je počáteční tlak, P_r je referenční tlak systému a P_f je konečný tlak.²²

Při měření je velmi důležité určit podmínky měření, které značně ovlivňují výsledky. Každému měření tedy předchází kalibrace přístroje podle návodu výrobce a při manipulaci s přístrojem je potřeba pracovat s gumovými rukavicemi. Získané hodnoty pravé hustoty se využijí k výpočtu porozity (viz výše).²³

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

ExcipressTM (Armor Pharma, France; sprejově sušená laktosa) **ECP**

GranuLac[®] 70 (Meggler, Germany; mletá laktosa) **GL-70**

Lactose PP 60-80 mesh (Lactalis ingredients, Italy; laktosa získaná krystalizací a sušením syrovátky) **LPP**

7.2 Použité přístroje

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

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

Alarm-Hygrometer testo 680-H1 (Testo, Austrálie)

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

Vibrotory Sieve Shaker AS 200 basic (Retsch, Německo)

Scott volumetr (Copley Scientific, Velká Británie)

Tapped Density Tester GmbH D-63150, (Erweka, Německo)

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

Granulate Tester Type GTB (Erweka, Německo)

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

Prototyp zařízení pro měření sypaného úhlu

7.3 Použité metody

7.3.1 Stanovení obsahu vlhkosti

Pro stanovení jsem použila metodu “ztráta sušením”²⁴ v souladu s ČL 2009. Navážila jsem si přibližně 4 g a spustila sušení při 105 °C v analyzátoru vlhkosti. Pro každý vzorek jsem měření provedla desetkrát. Po ukončení sušení jsem odečetla na přístroji hodnotu v %, zapsala do tabulky a vypočítala průměr a směrodatnou odchylku.

7.3.2 Sítová analýza

Pro hodnocení distribuce velikosti částic jsem použila sítovou analýzu v souladu s ČL 2009.²⁵

Pro tuto metodu jsem použila síta s velikostí otvorů – 80 μm , 125 μm , 200 μm , 300 μm , 400 μm , 500 μm a 630 μm . Síta a dno jsem si zvažila s přesností na 0,01 g a sestavila tak, aby se velikost sít zvětšovala zesponu nahoru. Pod nejmenší síto jsem umístila dno, které zachycuje nejjemnější prachové částice.

Na síto s velikostí 630 μm jsem nasypala 50,0 g a soustavu sít jsem upevnila pomocí víka. Nastavila jsem amplitudu 30 a sítovala 10 min. Po prvním sítování jsem síta i dno opatrně rozložila a zvažila hmotnost jednotlivých frakcí prášků (nadsítné). Poté jsem síta opět sestavila a sítovala dalších 5, popř. 10 minut. Po každém sítování následovalo vážení. V sítování jsem pokračovala do té doby, dokud se hmotnost na jednotlivých sítích lišila o více než 5 %. Měření jsem opakovala třikrát pro každý vzorek.

Vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku pro jednotlivá síta. Pro stanovení granulometrických charakteristik prášku jsem využila střední rozměr částic x (μm) (geometrický průměr použitého rozmezí sít) a vynesení kumulativní četnosti částic (%)²⁶ v logaritnicko-normální pravděpodobnostní síti, ze které jsem odečetla x_{10} , x_{50} a x_{90} (μm).

7.3.3 Stanovení sypného úhlu

Pro hodnocení jsem použila prototyp přístroje pro měření sypného úhlu (AOR, *angle of repose*) a postupovala dle metody v souladu s ČL 2009.⁶ Nejdříve jsem přístroj a násypku vyrovnala pomocí vodováhy. Poté jsem upevnila základnu – misku o průměru 100 mm se záchytnou hranou, na kterou jsem navrstvila zkoušený vzorek a opatrně zarovnala do roviny s hranou misky.

K určení AOR jsem použila 200 ml nerezovou kónickou násypku s otvorem, jehož velikost jsem určila při stanovení rychlosti sypání (viz dále) jako otvor, kterým se vzorek ještě volně sype, případně po lehkém poklepání lžičkou. Vzorek jsem do násypky opatrně navrstvila lžičkou.

S násypkou jsem sjela těsně k zarovnané rovině prášku na základně a vynulovala měřítko. Poté jsem opatrně pohybovala násypkou směrem vzhůru tak, aby vytékající prášek byl v neustálém kontaktu s vrcholem vznikajícího kužele a násypka byla těsně nad vrcholem.

S pohybem vzhůru jsem pokračovala, dokud se prášek rovnoměrně nesypal přes hranu misky. Pomocí mikrometrického měřítka jsem odečetla výšku kužele a vypočítala jsem úhel pomocí vzorce:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{v}{r} \quad (8)$$

v... výška kužele (mm)

r... poloměr základny (mm)

Poté jsem vzniklý kužel opatrně shrnula pravítkem (do roviny s hranou základny) do předem vytárované nádoby a množství prášku jsem zvažila. Měření jsem opakovala desetkrát pro každý vzorek. Vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku. Získané hodnoty jsem využila pro výpočet sypané hustoty d_p (g/ml). Vypočítala jsem objem V (ml) dle následujícího vzorce, kde symboly r a v mají výše uvedený význam:

$$V = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r \cdot v \cdot 0,001 \quad (9)$$

Hustotu jsem vypočítala jako podíl hmotnosti prášku a objemu kužele.

7.3.4 Stanovení sypané hustoty

a) Volumetr

Při tomto stanovení jsem použila Scottův volumetr v souladu s ČL 2009.⁸ Prášek protéká přes 1 mm sítko, komoru, která je opatřena čtyřmi na sebe navazujícími skleněnými destičkami, o které se prášek dále rozvolňuje a načechrává, a výsypku. Z výsypky se prášek plní do nerezové nádoby o objemu 25,0 ml, kterou jsem předem vytárovala. Prášek jsem volně vsypávala na sítko tak, aby se nádobka celá naplnila a prášek začal přetékat. Poté jsem přebytečné množství prášku opatrně odstranila kartou tak, aby byl v rovině s horním okrajem válečku. Nádobku jsem zvažila a zjistila hmotnost, ze které jsem vypočítala sypanou hustotu d_b (g/ml) jako podíl hmotnosti

a objemu. Stanovení jsem provedla desetkrát pro každý vzorek. Vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku.

b) Válec

Pro stanovení sypné hustoty ve válci jsem použila lékopisnou metodu uvedenou v ČL 2009.⁷ Válec jsem si vytárovala a volně pomocí trychtýřku jsem do něj nasypala množství prášku o objemu 25 ml, které jsem následně zvažila. Sypnou hustotu d_c (g/ml) (*density in cylinder*) jsem vypočítala jako podíl hmotnosti a objemu. Měření jsem opakovala desetkrát pro každý vzorek, vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku.

7.3.5 Stanovení setřesné hustoty

Touto lékopisnou metodou jsem navazovala na stanovení sypné hustoty ve válci (viz výše) dle ČL 2009.⁸ Zvážený válec s 25 ml vzorku jsem umístila do přístroje pro měření setřesné hustoty, který pracuje na principu sklepávání. Postupovala jsem tak, že jsem na přístroji postupně nastavila 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 a 1250 sklepnutí, po každém jsem si zaznamenala objem, který prášek zaujímá.

Konečný objem po 1250 sklepnutích, tj. konečný setřesný objem, byl použit pro výpočet setřesné hustoty d_t (g/ml) jako podílu hmotnosti a objemu vzorku. Měření jsem opakovala desetkrát pro každý vzorek. Vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku a Hausnerův poměr podle rovnice, ve které d_c (g/ml) vyjadřuje sypnou hustotu ve válci:

$$HR = \frac{d_c}{d_t} \quad (10)$$

7.3.6 Rychlost sypání

Pro hodnocení rychlosti sypání jsem použila metodu uvedenou v ČL 2009.⁹ Nejdříve jsem nastavila přístroj a připravila nerezovou kónickou 200 ml násypku s otvorem o průměru $D = 15$ mm.

Navážila jsem 100 g vzorku a toto množství navrstvila lžičkou do násypky. Na stopkách jsem měřila čas v sekundách, po který vzorek vytéká z otvoru. Poté jsem vyměnila otvor za menší, postupně jsem použila průměr $D = 11,3; 10; 8$ a 6 mm. Měření pro každý otvor a vzorek jsem opakovala desetkrát. Výsledky jsem zapsala do tabulky a vypočítala rychlost sypaní Q (g/s), průměr a směrodatnou odchylku.

7.3.7 Stanovení hustoty heliovým pyknometrem

Použila jsem metodu uvedenou v ČL 2009.²² Vzorek jsem si předem vysušila v sušících vahách (viz výše).

Heliový pyknometr jsem nejdříve nakalibrovala pomocí kalibračních kuliček o známém objemu. Při veškeré práci s pyknometrem jsem používala gumové rukavice, aby nedošlo ke znečištění měřicí nádobky nebo kalibračních kuliček. Nádobku jsem vyjmula z přístroje, vytárovala na analytických vahách a umístila pod výsypku volumetru. Pomocí volumetru jsem rovnoměrně naplnila nádobku přibližně $0,5-1$ cm pod okraj, oprášila štětcem a zvážila, abych zjistila přesnou hmotnost vzorku. Nádobku jsem umístila do pyknometru, důkladně uzavřela a nastavila podmínky měření: 10 proplachů, 10 měření hustoty. Měření jsem opakovala pětkrát pro každý vzorek, výsledky jsem zaznamenala do tabulky a vypočítala průměr a směrodatnou odchylku.

Z podílu hmotnosti a hustoty d_{true} (g/ml) jsem vypočítala pravý objem V_{true} (ml), který reprezentuje objem prášku (částic) ve volně nasypáném práškovém loži. Ze získaných hodnot jsem vypočítala **porozitu** ε_b (%) práškového lože dle následující rovnice¹⁹:

$$\varepsilon_b = \frac{V_{\text{bulk}} - V_{\text{true}}}{V_{\text{bulk}}} \cdot 100 \quad (11)$$

kde V_{bulk} je sypný objem, který jsem určila jako podíl hmotnosti a sypné hustoty d_b (g/ml).

Analogicky jsem určila porozitu setřesené vrstvy prášku po finálním počtu sklepnutí (1250) ε_t (%), kterou jsem vypočítala podle rovnice:

$$\varepsilon_t = 1 - \frac{d_t}{d_{\text{true}}} \cdot 100 \quad (12)$$

7.3.8 Studium konsolidace

Pomocí matematického modelu jsem hodnotila změny objemu V (ml) v závislosti na počtu sklepnutí (N). Použila jsem program OriginPro 7,5 SR7, Origin Lab corporation, USA. Modelovala jsem pomocí rovnice 1. řádu:

$$V = V_i + A \cdot e^{-kN} \quad (13)$$

V_N ... setřesný objem (ml) v závislosti na počtu sklepnutí N

V_∞ ... konečný setřesný objem (ml) po nekonečném počtu sklepnutí N

A ... konstanta, parametr

k ... rychlostní konstanta $k = \frac{1}{t}$

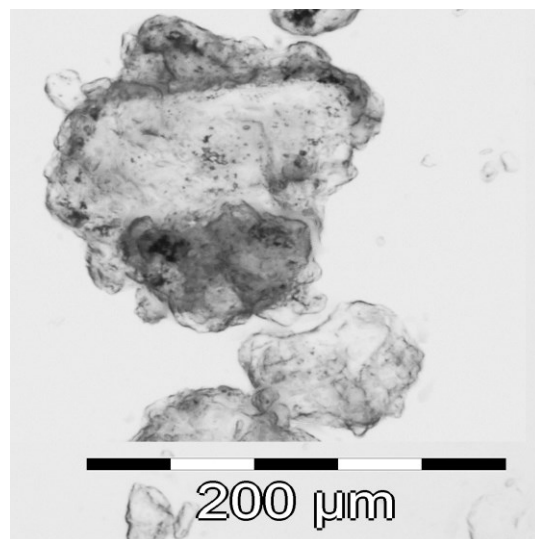
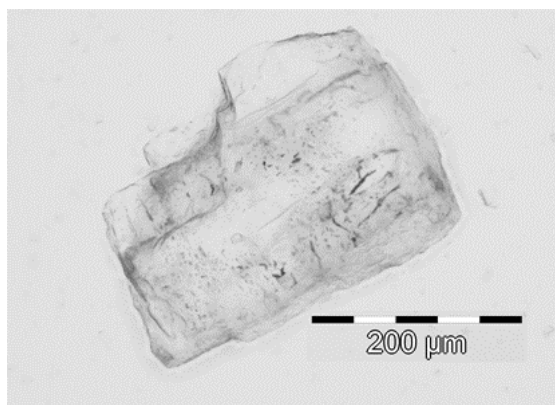
N ... počet sklepnutí

t ... parametr rovnice

Parametry konsolidace jsem využila k výpočtu $N_{1/2}$, počtu sklepnutí potřebného k redukci objemu prášku na polovinu, pomocí rovnice, kde t je parametr rovnice:

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

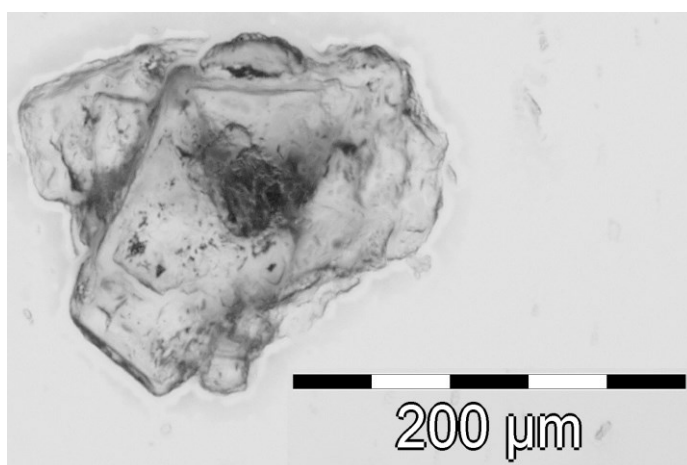
8 Výsledky



LPP

ECP

Obr. 5 Optická mikroskopie – medium polysorbát 80, zvětšení 10x

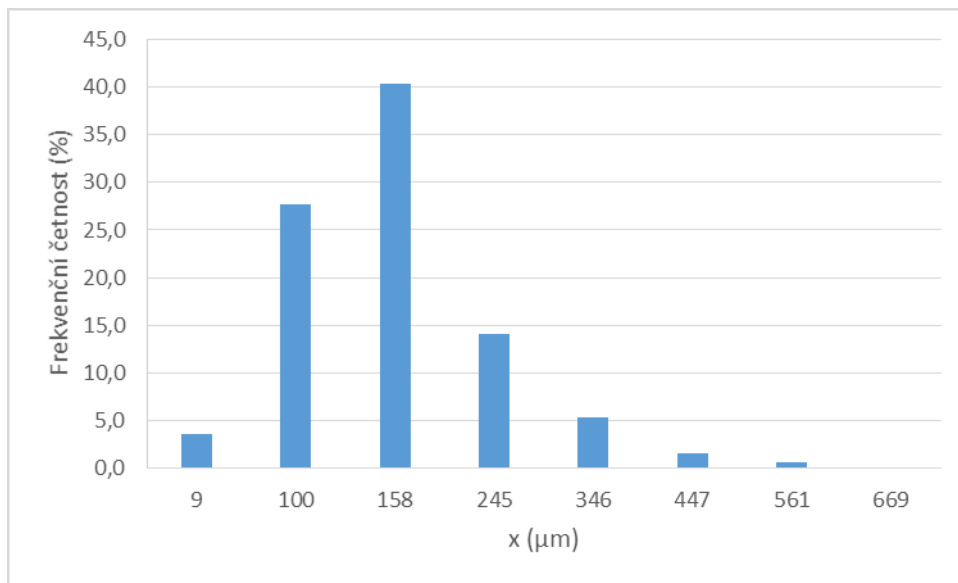


GL-70

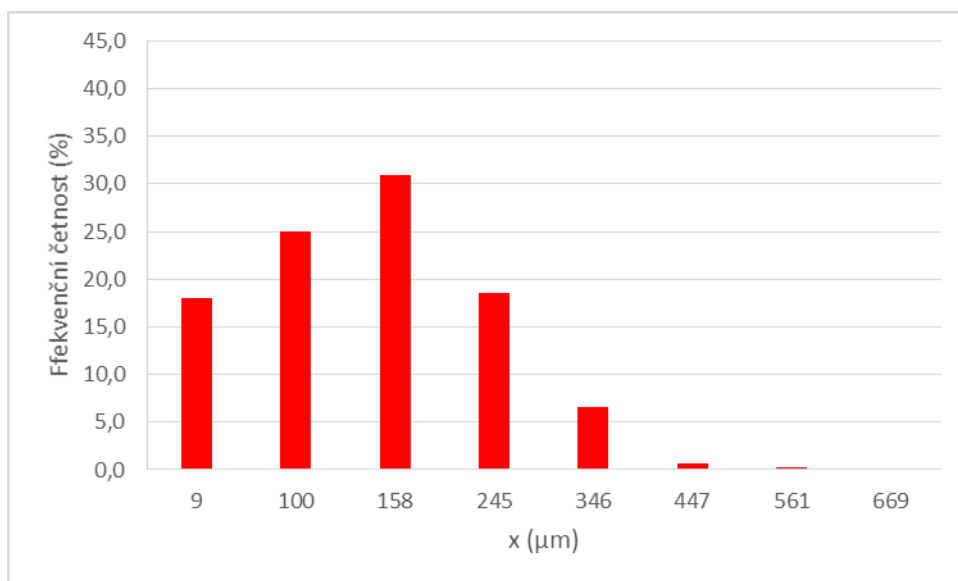
Obr. 6 Optická mikroskopie – medium polysorbát 80, zvětšení 10x

Tab. 1 Výsledky síťové analýzy vzorků laktosy

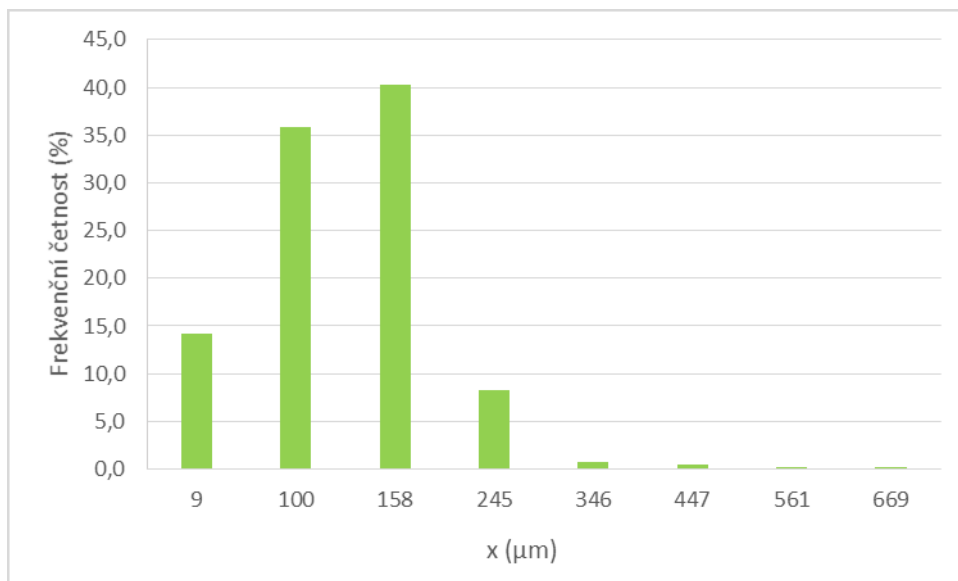
		LPP			ECP			GL-70		
Velikost sít (μm)	x (μm)	Frekvenční četnost (%)	SD	Kumulativní četnost (%)	Frekvenční četnost (%)	SD	Kumulativní četnost (%)	Frekvenční četnost (%)	SD	Kumulativní četnost (%)
Dno-80	9	3,6	1,82	3,6	18,0	0,42	18,0	14,2	5,47	14,2
80-125	100	27,7	1,02	31,3	25,0	0,39	42,9	35,8	1,57	50,0
125-200	158	40,3	2,97	71,6	30,9	0,27	73,8	40,3	5,50	90,3
200-300	245	14,1	5,20	85,7	18,6	0,16	92,4	8,2	1,79	98,6
300-400	346	5,4	0,06	91,2	6,6	0,04	99,0	0,7	0,08	99,3
400-500	447	1,6	0,11	92,8	0,7	0,05	99,7	0,5	0,09	99,7
500-630	561	0,7	0,12	93,5	0,3	0,02	100,0	0,2	0,02	99,9
>630	669	0,2	0,02	93,7	0,0	0,01	100,0	0,0	0,01	99,9



Obr. 7 Distribuce velikosti částic LPP získaná síťovou analýzou



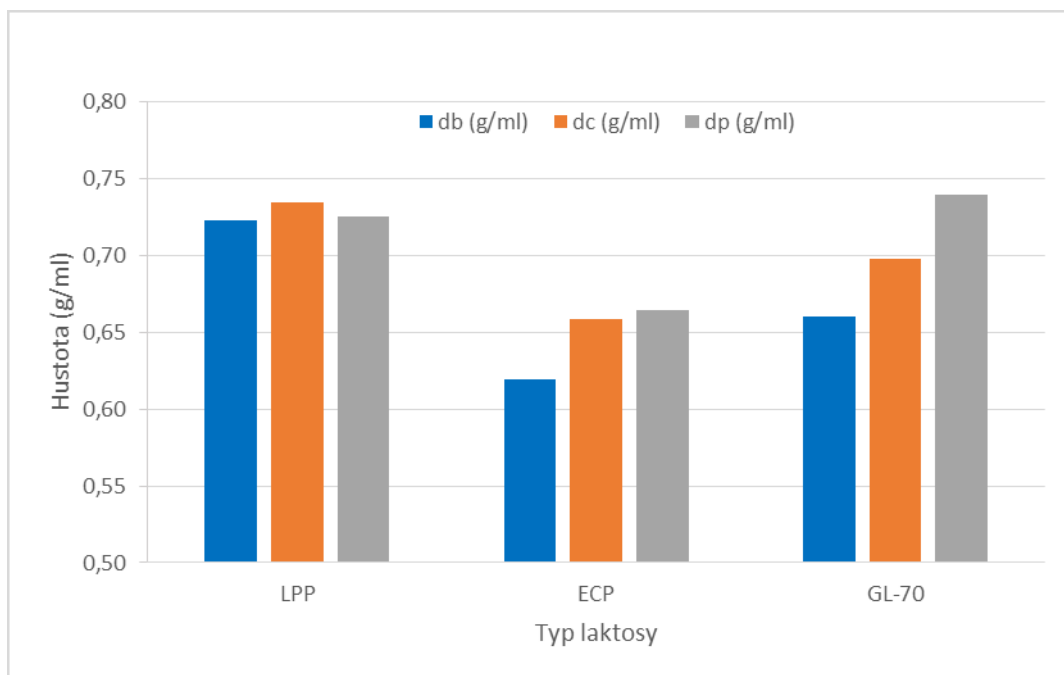
Obr. 8 Distribuce velikosti částic ECP získaná síťovou analýzou



Obr. 9 Distribuce velikosti částic GL-70 získaná síťovou analýzou

Tab. 2 Hustota vzorků laktosy

	LPP				ECP				GL-70			
Měření	d _b	d _c	d _p	d _t	d _b	d _c	d _p	d _t	d _b	d _c	d _p	d _t
č.	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)	(g/ml)
1	0,7351	0,7240	0,7629	0,8873	0,6183	0,6640	0,6512	0,7685	0,6590	0,6936	0,7431	0,8584
2	0,7263	0,7492	0,7177	0,8962	0,6173	0,6504	0,6686	0,7743	0,6597	0,6832	0,6929	0,8540
3	0,7229	0,7356	0,7797	0,9195	0,6124	0,6636	0,6615	0,7789	0,6566	0,7032	0,6895	0,8660
4	0,7199	0,7424	0,7587	0,9098	0,6198	0,6568	0,6635	0,7709	0,6583	0,6896	0,7148	0,8663
5	0,7197	0,7528	0,6651	0,9048	0,6188	0,6548	0,6641	0,7722	0,6630	0,7008	0,7953	0,8673
6	0,7198	0,7196	0,6790	0,8995	0,6213	0,6544	0,6644	0,7717	0,6598	0,7080	0,7897	0,8719
7	0,7181	0,7408	0,6940	0,9168	0,6185	0,6684	0,6542	0,7772	0,6627	0,7024	0,7795	0,8780
8	0,7226	0,7228	0,7119	0,9035	0,6176	0,6556	0,6901	0,7731	0,6628	0,6924	0,7260	0,8655
9	0,7222	0,7564	0,7119	0,9135	0,6242	0,6536	0,6594	0,7744	0,6607	0,7088	0,7361	0,8686
10	0,7192	0,7404	0,7754	0,9029	0,6235	0,6604	0,6669	0,7715	0,6623	0,6928	0,7287	0,8660
Průměr	0,7226	0,7384	0,7256	0,9054	0,6192	0,6582	0,6644	0,7733	0,6605	0,6975	0,7396	0,8662
SD	0,005	0,013	0,041	0,010	0,003	0,006	0,011	0,003	0,002	0,008	0,038	0,007



Obr. 10 Vliv použité metody měření na sypnou hustotu vzorků laktosy

Tab. 3 Výsledky měření sypného úhlu (AOR) vzorků laktosy

Meření	LPP		ECP		GL-70	
	v (mm)	AOR (°)	v (mm)	AOR (°)	v (mm)	AOR (°)
1	39,9	38,6	36,3	36,0	37,4	36,8
2	43,8	41,2	34,8	34,8	42,0	40,0
3	37,1	36,6	35,3	35,2	41,4	39,7
4	39,9	38,6	36,1	35,8	38,9	37,9
5	45,6	42,4	35,9	35,7	34,8	34,8
6	45,5	42,3	35,5	35,4	35,1	35,1
7	45,5	42,3	35,6	35,5	35,3	35,2
8	43,2	40,8	35,0	35,0	38,8	37,8
9	44,0	41,4	36,0	35,8	37,6	36,9
10	39,6	38,4	34,8	34,8	38,1	37,3
Průměr	42,4	40,2	35,5	35,4	37,9	37,1
SD	3,047	2,059	0,556	0,424	2,476	1,790



Obr. 11 Kužel LPP vytvořený při stanovení úhlu sypání (AOR).



Obr. 12 Kužel ECP vytvořený při stanovení úhlu sypání (AOR).



Obr. 13 Kužel GL-70 vytvořený při stanovení úhlu sypání (AOR).

Tab. 4a Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu LPP

Měření	Počet sklepnutí								
	2	4	6	8	10	20	30	40	50
1	0,7542	0,7802	0,7904	0,8080	0,8227	0,8660	0,8786	0,8786	0,8829
2	0,7804	0,8039	0,8288	0,8362	0,8553	0,8712	0,8752	0,8752	0,8793
3	0,7663	0,7859	0,8031	0,8210	0,8359	0,8757	0,8799	0,8841	0,8884
4	0,7638	0,7864	0,8035	0,8212	0,8323	0,8673	0,8796	0,8838	0,8838
5	0,7809	0,8009	0,8183	0,8402	0,8555	0,8877	0,8919	0,8919	0,8919
6	0,7527	0,7822	0,8031	0,8215	0,8329	0,8776	0,8819	0,8862	0,8862
7	0,7685	0,7881	0,8087	0,8268	0,8418	0,8861	0,8947	0,8947	0,8990
8	0,7376	0,7561	0,7857	0,8031	0,8214	0,8646	0,8729	0,8772	0,8772
9	0,7879	0,8047	0,8258	0,8442	0,8595	0,8920	0,8962	0,8962	0,8962
10	0,7680	0,7843	0,8048	0,8227	0,8414	0,8856	0,8899	0,8899	0,8899
Průměr	0,7660	0,7873	0,8072	0,8245	0,8399	0,8774	0,8841	0,8858	0,8875
SD	0,015	0,014	0,014	0,013	0,013	0,010	0,008	0,007	0,007

Tab. 4b Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu LPP

Měření	Počet sklepnutí							
	60	70	80	90	100	200	500	1250
1	0,8829	0,8829	0,8829	0,8829	0,8829	0,8829	0,8873	0,8873
2	0,8793	0,8835	0,8877	0,8877	0,8877	0,8919	0,8962	0,8962
3	0,8927	0,8927	0,8971	0,8971	0,8971	0,8971	0,9195	0,9195
4	0,8880	0,8880	0,8923	0,8923	0,8966	0,9054	0,9054	0,9098
5	0,8919	0,8919	0,8919	0,8919	0,8919	0,8962	0,9005	0,9048
6	0,8862	0,8862	0,8862	0,8906	0,8950	0,8950	0,8950	0,8995
7	0,8990	0,8990	0,8990	0,8990	0,8990	0,9034	0,9078	0,9168
8	0,8815	0,8815	0,8815	0,8815	0,8815	0,8901	0,8990	0,9035
9	0,8962	0,8962	0,8962	0,8962	0,9005	0,9005	0,9048	0,9135
10	0,8899	0,8899	0,8899	0,8899	0,8942	0,8985	0,8985	0,9029
Průměr	0,8888	0,8892	0,8905	0,8909	0,8926	0,8961	0,9014	0,9054
SD	0,006	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,009	0,010

Tab. 5a Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu ECP

Měření	Počet sklepnutí								
	2	4	6	8	10	20	30	40	50
1	0,6917	0,7217	0,7345	0,7411	0,7511	0,7545	0,7545	0,7545	0,7545
2	0,6803	0,7039	0,7227	0,7324	0,7391	0,7425	0,7425	0,7425	0,7459
3	0,6941	0,7213	0,7373	0,7507	0,7541	0,7541	0,7575	0,7574	0,7575
4	0,6899	0,7170	0,7330	0,7464	0,7498	0,7498	0,7498	0,7532	0,7532
5	0,6907	0,7117	0,7374	0,7441	0,7475	0,7579	0,7579	0,7579	0,7579
6	0,6903	0,7207	0,7304	0,7403	0,7470	0,7505	0,7539	0,7539	0,7574
7	0,6848	0,7141	0,7297	0,7394	0,7460	0,7561	0,7561	0,7595	0,7595
8	0,6801	0,7126	0,7284	0,7450	0,7484	0,7588	0,7588	0,7588	0,7588
9	0,6808	0,6983	0,7230	0,7427	0,7495	0,7565	0,7565	0,7565	0,7600
10	0,6879	0,6996	0,7338	0,7371	0,7505	0,7539	0,7539	0,7539	0,7539
Průměr	0,6871	0,7121	0,7310	0,7419	0,7483	0,7534	0,7541	0,7548	0,7559
SD	0,005	0,009	0,005	0,005	0,004	0,005	0,005	0,005	0,004

Tab. 5b Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu ECP

Měření	Počet sklepnutí							
	60	70	80	90	100	200	500	1250
1	0,7545	0,7580	0,7580	0,7580	0,7580	0,7580	0,7615	0,7685
2	0,7459	0,7459	0,7493	0,7493	0,7528	0,7563	0,7670	0,7743
3	0,7610	0,7610	0,7610	0,7645	0,7645	0,7681	0,7681	0,7789
4	0,7532	0,7567	0,7567	0,7602	0,7602	0,7637	0,7637	0,7709
5	0,7579	0,7579	0,7579	0,7579	0,7614	0,7614	0,7614	0,7722
6	0,7574	0,7574	0,7574	0,7609	0,7609	0,7609	0,7609	0,7717
7	0,7595	0,7595	0,7595	0,7630	0,7630	0,7630	0,7700	0,7772
8	0,7588	0,7588	0,7588	0,7588	0,7588	0,7623	0,7731	0,7731
9	0,7600	0,7600	0,7636	0,7636	0,7636	0,7636	0,7708	0,7744
10	0,7539	0,7539	0,7573	0,7573	0,7573	0,7644	0,7679	0,7715
Průměr	0,7562	0,7569	0,7582	0,7594	0,7600	0,7622	0,7664	0,7733
SD	0,005	0,004	0,004	0,004	0,003	0,003	0,004	0,003

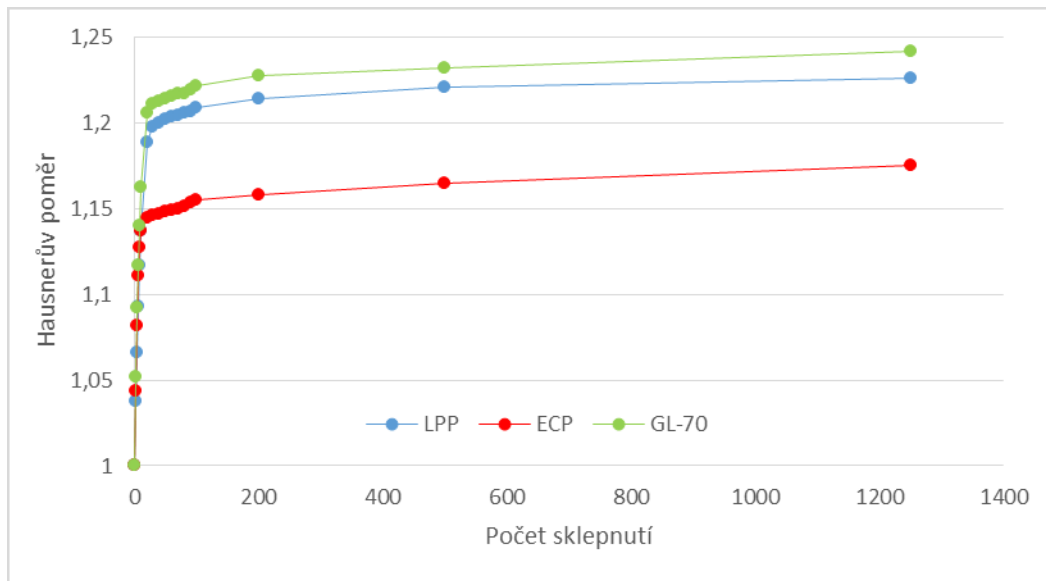
Tab. 6a Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu GL-70

Měření	Počet sklepnutí								
	2	4	6	8	10	20	30	40	50
1	0,7379	0,7707	0,7918	0,8065	0,8218	0,8459	0,8500	0,8500	0,8500
2	0,7268	0,7558	0,7764	0,8019	0,8095	0,8373	0,8414	0,8414	0,8414
3	0,7325	0,7513	0,7813	0,7883	0,8139	0,8411	0,8411	0,8452	0,8452
4	0,7336	0,7662	0,7908	0,8019	0,8210	0,8451	0,8451	0,8493	0,8535
5	0,7361	0,7617	0,7752	0,7928	0,8000	0,8383	0,8423	0,8423	0,8464
6	0,7375	0,7597	0,7832	0,7973	0,8194	0,8429	0,8469	0,8469	0,8510
7	0,7317	0,7569	0,7770	0,7946	0,8092	0,8402	0,8483	0,8524	0,8524
8	0,7366	0,7559	0,7728	0,7904	0,8051	0,8403	0,8403	0,8403	0,8403
9	0,7383	0,7573	0,7738	0,7911	0,8055	0,8398	0,8438	0,8438	0,8438
10	0,7247	0,7837	0,7664	0,7837	0,8019	0,8408	0,8449	0,8449	0,8449
Průměr	0,7336	0,7619	0,7789	0,7948	0,8107	0,8412	0,8444	0,8456	0,8469
SD	0,005	0,009	0,008	0,007	0,008	0,003	0,0003	0,004	0,005

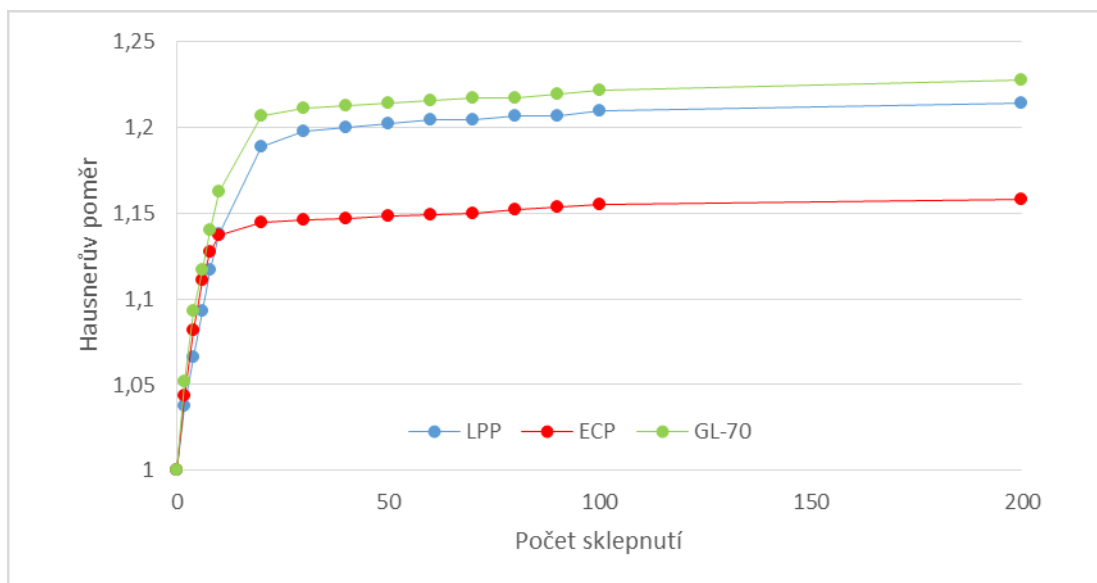
Tab. 6b Vliv počtu sklepnutí na setřesnou hustotu GL-70

Měření	Počet sklepnutí							
	60	70	80	90	100	200	500	1250
1	0,8500	0,8500	0,8500	0,8500	0,8542	0,8542	0,8584	0,8584
2	0,8455	0,8455	0,8455	0,8455	0,8498	0,8498	0,8498	0,8540
3	0,8452	0,8452	0,8452	0,8493	0,8493	0,8576	0,8618	0,8660
4	0,8577	0,8577	0,8577	0,8620	0,8620	0,8620	0,8620	0,8663
5	0,8464	0,8464	0,8464	0,8464	0,8464	0,8546	0,8588	0,8673
6	0,8510	0,8510	0,8551	0,8551	0,8592	0,8634	0,8634	0,8719
7	0,8524	0,8566	0,8566	0,866	0,8566	0,8608	0,8693	0,8780
8	0,8403	0,8444	0,8444	0,8444	0,8444	0,8527	0,8569	0,8655
9	0,8438	0,8438	0,8438	0,8474	0,8478	0,8519	0,8560	0,8686
10	0,8449	0,8449	0,8449	0,8449	0,8490	0,8532	0,8574	0,8660
Průměr	0,8477	0,8485	0,8490	0,8502	0,8519	0,8560	0,8594	0,8662
SD	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,005	0,005	0,007

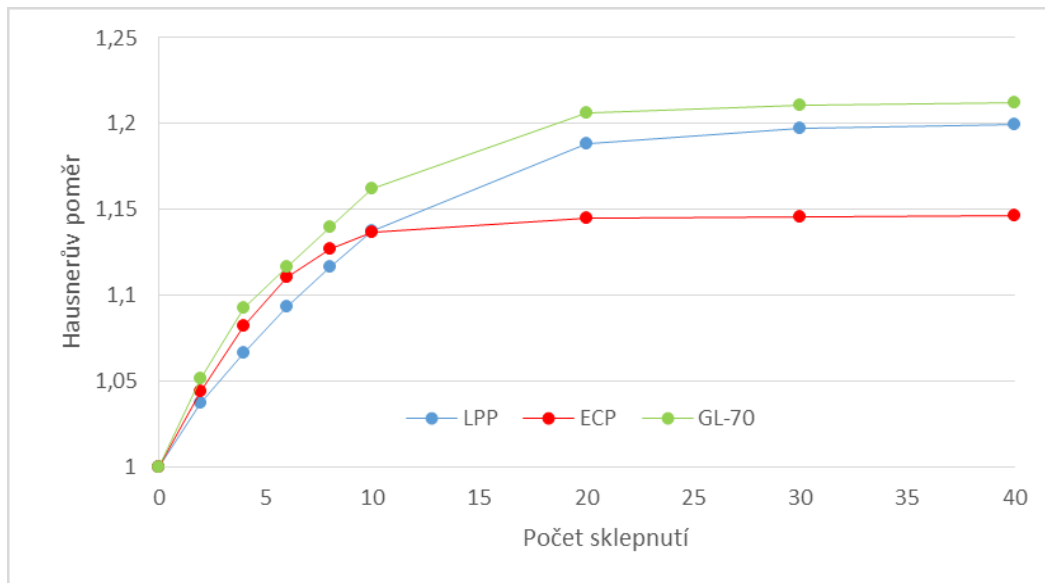
a)



b)



c)



Obr. 14 Vliv počtu sklepnutí na Hausnerův poměr

Tab. 7 Výsledky měření rychlosti sypání Q (g/s) ECP.

	ECP					LPP	GL-70
D(mm)	15	11,3	10	8	6	15	15
Měření	Q (g/s)	Q (g/s)	Q (g/s)	Q (g/s)	Q (g/s)	Q (g/s)	Q (g/s)
1	14,25	6,04	4,70	2,93	1,52	13,02	12,89
2	15,02	5,56	4,61	2,64	1,33	12,80	12,59
3	15,50	5,55	4,70	2,77	1,49	13,85	12,92
4	13,76	5,96	4,82	2,69	1,45	12,52	14,22
5	15,02	5,51	4,75	2,67	1,51	13,40	12,74
6	13,37	5,38	4,97	2,84	1,46	12,85	11,22
7	13,26	5,46	4,72	2,80	1,49	13,79	14,93
8	13,51	5,28	4,68	2,80	1,49	12,33	11,52
9	12,69	5,44	4,99	2,78	1,52	12,71	13,39
10	13,83	5,81	5,00	2,93	1,52	13,37	12,00
Průměr	14,02	5,60	4,79	2,79	1,48	13,06	12,84
SD	0,904	0,254	0,144	0,099	0,059	0,521	1,140

Tab. 8 Výsledky měření pravé hustoty d_{true} (g/ml) a porozity ε_b (%) LPP získané plynovým pyknometrem

	d_{true} (g/ml)	V_{true} (ml)	V_{bulk} (ml)	ε_b (%)
1	1,5383	3,9046	8,3123	53,03
2	1,5380	4,2057	8,9511	53,02
3	1,5401	3,9974	8,5197	53,08
4	1,5381	3,9880	8,4888	53,02
5	1,5378	3,8910	8,2807	53,01
Průměr	1,5385	3,9973	8,5105	53,03
SD	0,001	0,113	0,239	0,025

Tab. 9 Výsledky měření pravé hustoty d_{true} (g/ml) a porozity ε_b (%) ECP získané plynovým pyknometrem

	d_{true} (g/ml)	V_{true} (ml)	V_{bulk} (ml)	ε_b (%)
1	1,5237	3,4804	8,5646	59,36
2	1,5245	3,5118	8,6463	59,38
3	1,5244	3,7272	9,1762	59,38
4	1,5246	3,6262	8,9285	59,39
5	1,5247	3,6245	8,9246	59,39
Průměr	1,5244	3,5940	8,8480	59,38
SD	0,000	0,089	0,220	0,011

Tab. 10 Výsledky měření pravé hustoty d_{true} (g/ml) a porozity ε_b (%) GL-70 získané plynovým pyknometrem

	d_{true} (g/ml)	V_{true} (ml)	V_{bulk} (ml)	ε_b (%)
1	1,5368	3,9352	9,1561	57,02
2	1,5371	4,0057	9,3217	57,03
3	1,5366	4,0486	9,4188	57,02
4	1,5365	3,9860	9,2727	57,01
5	1,5367	4,0272	9,3697	57,02
Průměr	1,5367	4,0005	9,3078	57,02
SD	0,000	0,039	0,090	0,006

Tab. 11 Parametry rovnice konsolidace

	A	V_t	t	R^2	$\varepsilon_b - \varepsilon_t$	$N_{1/2}$
LPP	4,3	20,7	8,3	0,9990	11,9	5,8
ECP	3,3	21,7	4,3	0,9951	10,1	3,0
GL-70	4,4	20,6	6,6	0,9988	13,4	4,6

9 Diskuse

Sypnost je důležitá vlastnost pro zpracování prášků do různých lékových forem a pro jejich výrobu obecně. Je to vlastnost, která závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech látek, především tvaru a velikosti částic.¹⁰ K hodnocení sypnosti se používají různé metody, avšak k dokonalému popsání je potřeba tyto metody kombinovat.³

V této práci jsem studovala vlastnosti laktosy, která patří k nejčastěji používaným pomocným látkám, např. při formulaci léčivých látek pevných do lékových forem, př. plnivo do tobolek, vehikulum do inhalátorů. Pro hodnocení tří druhů laktosy monohydrátu, které se lišily způsobem přípravy (Lactose PP 60-80 mesh LPP: krystalizace a sušení syrovátky, Excipress TM ECP: sprejové sušení, Granulac-70[®] GL-70: mletí), jsem studovala distribuci velikosti částic pomocí sítové analýzy, sypnou hustotu pomocí tří metod: ve válci, ve volumetru, z kužele; úhel sypání, rychlost sypání, konsolidaci pomocí skleпávání a pravou hustotu v heliovém pyknometru.

9.1 Charakterizace použitých pomocných látek

Vlastnosti a chování práškového materiálu, včetně jejich sypnosti, jsou ovlivněny obsahem vlhkosti. Vliv vlhkosti na sypnost byl předmětem studie, která zjistila závislost mezi mezi-částicovými vazbami (tvorbou vodné monovrstvy na povrchu částic) a dynamickou hustotou. Se zvyšujícím se počtem vazeb se snižují hodnoty dynamické hustoty.²⁷ Obsah vlhkosti u jednotlivých typů laktos, použitých v této práci, jsem zjišťovala v sušících vahách při teplotě 105 °C. Výsledné průměrné hodnoty vlhkosti jsou pro LPP 0,7 %, ECP 1,2 % a GL 0,8 %. Laktosa je považována za nehygroskopickou²⁸, což potvrzuje i experimentálně zjištěný nízký obsah vlhkosti.

Sítová analýza je metoda, která umožňuje hodnotit distribuci velikosti částic. Velikost částic a jejich zastoupení v jednotlivých velikostních frakcích je důležité pro hodnocení a předpověď dalších vlastností, především sypnosti. Pro testování jsem

použila soustavu sít o velikosti 80, 125, 200, 300, 400, 500 a 630 μm . Výchozí hodnoty byly získány ze tří opakování měření vždy 50,0 g pro každý vzorek laktosy. Výsledky hodnocení jsou shrnuty v tabulce 1.

Sítová analýza je vhodná pro materiály, jejichž většina částic je větší než 75 μm . Podmínkou hodnocení je dosažení ustálené hmotnosti na jednotlivých sítích. Na základě empirického pozorování bylo nejobtížnější třídění GL-70, který je získáván mletím, proto obsahuje spoustu jemných částic, které jsou velmi kohezivní a tvoří shluky. Díky tomu dochází k neustálému uvolňování dalších částic a prosítování do nižších pater soustavy sít a změny hmotnosti o více než 5 %, což měření prodlužuje.

Jak je zřejmé z obr. 7-9 u všech tří vzorků je největší množství ve frakci v rozmezí 125-200 μm . Frekvenční četnost pro tuto frakci je pro LPP 40,3 %, ECP 30,9 %, GL-70 40,3 %.

Pro získání dalších granulometrických charakteristik materiálu jsem použila logaritmicke-normální pravděpodobnostní síť, kam jsem vynesla závislost kumulativní četnosti (%) na středním rozměru částic (μm). Z proložení bodů jsem určila střední rozměr částic x_{50} (μm), tedy střední rozměr pro 50 % kumulativní četnost: LPP 116 μm , ECP 114 μm , GL-70 100 μm . Dle x_{50} (μm) se všechny vzorky laktosy klasifikují podle jemnosti jako velmi jemný prášek.²⁶ Analogicky jsem odečetla hodnoty pro x_{10} a x_{90} (μm), které umožní vyjádřit šíři distribuce částic vzorků. Šíře distribuce roste v následující řadě: GL-70 (124 μm) < ECP (147 μm) < LPP (306 μm).

Sypná hustota je charakteristika práškového materiálu, který vyjadřuje objem vrstvy volně nasypaného prášku o určité hmotnosti. Sypná hustota je tzv. zdánlivá hustota prášku, která zahrnuje i vzduch mezi částicemi materiálu. Uspořádání částic v práškovém loži je proto závislé na metodě vrstvení.²⁹ Pro stanovení sypné hustoty jsem využila tři metody: měření ve volumetru, měření v odměrném válci a určení hustoty kužele získaného při měření úhlu sypání.

Měření hustoty **volumetrem** je metoda, kdy se vzorek vrství do nádobky přes sítko a soustavu sklíčků volumetru. Prášek se opatrně sype lžičkou na sítko, kterým prochází do přístroje. Pokud na sítku vznikají aglomeráty, je potřeba sypání zpomalit nebo pokračovat v sypání menšího množství vzorku, popřípadě pomocí štětečku materiálu pomoci projít sítkem. U této metody je výhodné, že se vzorek při průchodu volumetrem vrství do nádobky reprodukovatelně. Během měření jsem mohla pozorovat adhezivní vlastnosti práškového materiálu. Pro použité laktosy byly adhezivní vlastnosti různě vystupňované. Dokonce i u ECP, který byl ze studovaných materiálů nejlépe sypný, jsem pozorovala určitou tendenci ulpívat na sklíčkách. To může být způsobeno elektrostatickým nábojem, který může při průchodu volumetrem vznikat. Nejvýraznější problémy byly opět pozorovatelné u GL-70, který se lepil na sklíčka volumetru nejvíce, avšak naplňování nádobky pod výsypkou to neovlivňovalo.

Další metoda je stanovení **hustoty v odměrném válci**. Při stanovení hustoty je zásadní technika plnění válce materiálem. Aby nedocházelo k většímu zhuštění (konsolidaci) prášku díky pádu z výšky, ze které je prášek vrstvený, použila jsem pro plnění trychtýř z papíru, který zasahoval těsně nad hladinu vznikající vrstvy. Prášek jsem pak opatrně rovnoměrně vrstvila pomocí lžičky. Dalším nedostatkem při tomto měření je méně přesné odečtení objemu, protože prášek nebude vždy vodorovně s ryskou a při poklepání by mohlo dojít k setřesení prášku, což je pro získání správných hodnot sypné hustoty nežádoucí.

Poslední použitou metodou je stanovení **sypné hustoty z kužele** vytvořeného při stanovení úhlu sypání (AOR). Kužel, ze kterého jsem stanovovala úhel sypání, jsem opatrně shrnula do předem vytárované nádoby a zvažila. Z geometrie kužele (rovnice 9) jsem vypočítala objem a následně i hustotu d_p (g/ml). Při tvoření kužele je důležité, aby tok prášku byl kontinuální a násypka byla těsně nad tvořícím se kuželem. V případě LPP a GL-70 docházelo k blokaci otvoru násypky a poruchám toku, které jsem musela odstranit poklepáním na stěnu násypky. Ve většině případu

tím došlo ke krátkodobému urychlení toku a částečnému zhroucení již vzniklého kužele. Důsledkem je vyšší variabilita výsledné hodnoty sypné hustoty.

Experimentálně zjištěné sypné hustoty jsou uvedené v tabulce 2. Hodnoty hustot získaných různými metodami jsou nejnižší vždy u ECP, tedy sprejově sušené laktosy. Tyto výsledky jsou předpokládány díky tvaru, který je v porovnání s LPP a GL-70 pravidelnější (obr. 1). Prostor mezi částicemi je vyplněný velkým množstvím vzduchu, a tak pro stejný objem (25,0 ml) stačí menší množství prášku, než je tomu u zbylých dvou vzorků (LPP- získaná krystalizací a GL-70-získána mletím), jejichž částice mají nepravidelný tvar krystalů (obr. 1 a 2), a tak do sebe více zapadají. Jak je zřejmé z porovnání výsledků měření sypné hustoty různými metodami (obr. 10), jsou největší rozdíly viditelné u GL-70. To je způsobeno jeho kohezivními vlastnostmi, jak již bylo zmíněno výše, které vyvolávaly největší problémy při měření (lepení na sklíčka, zadržování materiálu v násypce při stanovení AOR) a vyšší variabilitu výsledků.

K měření **sypného úhlu** (AOR) jsem využívala prototyp zařízení pro měření AOR a 200 ml kónickou nerezovou násypku. Pro správné vrstvení a vznik kužele je důležité před měřením na základnu s okrajem navrstvit a zarovnat vrstvu zkoumaného materiálu. Tím se zajistí, že se při vrstvení uplatní interpartikulární síly materiálu. Pokud by se prášek vrstvil na hladkou plochu, mohlo by docházet k ovlivnění výšky kužele. Pro každý vzorek jsem použila jinou velikost otvoru, kterou jsem určila předchozím testováním: pro LPP 15 mm, ECP 6 mm a GL-70 15 mm. Při měření je nezbytné pohybovat násypkou směrem vzhůru tak, aby tok prášku byl kontinuální a násypka byla těsně nad vznikajícím kuzelem. Během měření jsem mohla pozorovat problémy v sypnosti u LPP a GL-70, jak bylo komentováno výše. Pokud došlo k blokaci otvoru násypky a poruše toku, musela jsem uvolnit materiál poklepáním na násypku. Pomocí mikrometrického měřítka jsem odečetla výšku vzniklého kužele a určila AOR. Přehled výsledků je v tabulce 3.

Dle tokových vlastností v ČL 2009⁸ jsem látky zařadila do určité skupiny: LPP 40,2 ° (přiměřený tok), ECP 35,4 ° (dobrý tok), GL-70 37,1 ° (přiměřený tok). Průměrné hodnoty ovšem nepostihují rozmezí naměřených individuálních

hodnot, které u všech typů laktos zasahují i do skupin s odlišným chováním: LPP až 42 ° (průměrný tok), ECP až 36 ° (přiměřený tok), GL-70 až 35 ° (dobrý tok). Tyto odchylky v měření byly způsobené problémy v plynulosti tvorby kužele. V tomto ohledu měla nejlepší sypnost sprejově sušená laktosa ECP, kde jsem poklepání lžičkou použila pouze k uvedení prášku do pohybu na začátku měření, a odchylky v měření byly mnohem menší.

Rychlost sypání je vyjádřením schopnosti prášku téct. Rychlost sypání jsem testovala na přístroji Erweka a používala jsem 200 ml nerezovou kónickou násypku s otvory s průměry v rozmezí 6 – 15 mm. Měřila jsem čas v sekundách, po který se sype 100,0 g prášku. Přehled výsledků je uvedený v tabulce 7. Při sypání jsem pozorovala také sypné chování vzorků a jejich tendence k tvorbě kráteru (*funnel*).

Jak je zřejmé z tabulky 7, ECP byla jediná laktosa, která se sypala všemi otvory bez výrazných problémů, a pro uvedení prášku do pohybu na začátku měření stačil lehký poklep lžičkou na násypku. Tato počáteční blokáda nastává vlivem tvorby krystalových můstků mezi částicemi. To bylo patrné zejména u menších otvorů. Během vyprazdňování násypky tvořil prášek občas krátery (obr. 15), které se ale díky dobré sypnosti samovolně hroutily bez vnějšího zásahu.



Obr. 15 Kráter vytvořený při toku ECP

Pro LPP jsem použila pouze otvor o velikosti 15 mm, menšími otvory se materiál nesypal. Na úvod měření jsem musela vždy poklepat na stěnu násypky, aby se prášek uvedl do pohybu. Dále se materiál sypal jako masa (*mass flow*) bez problémů. Při sypání jsem mohla pozorovat zvláštní chování a strukturu materiálu, když se vytvářely „praskliny“ ilustrované na obr. 16.



Obr. 16 Struktura „prasklin“ v prášku při toku LPP

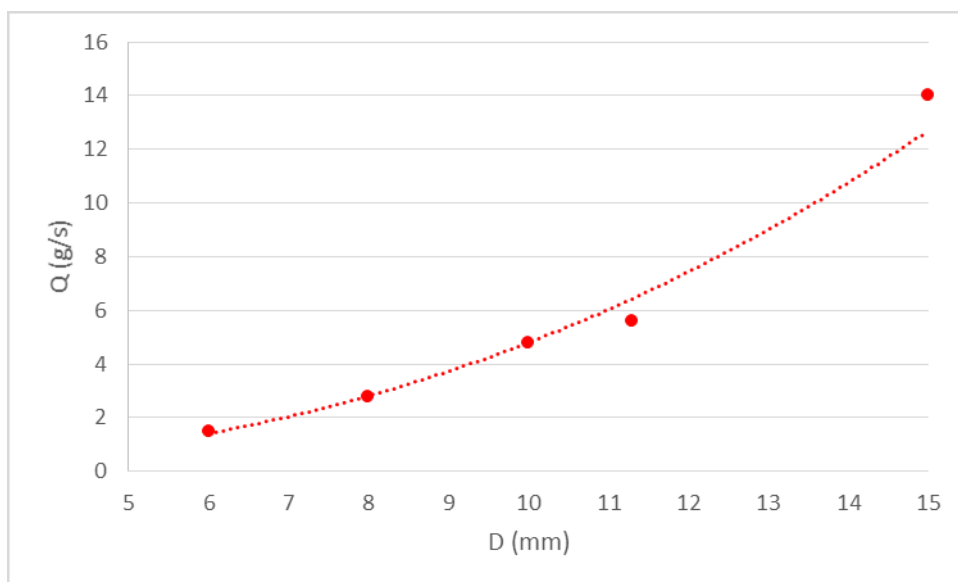
Nejhorší sypné vlastnosti jsem pozorovala u GL-70, pro měření jsem rovněž použila pouze otvor 15 mm. Na začátku měření, ale občas i během měření bylo nutné poklepáním na stěnu násypky uvést vzorek do pohybu. K blokaci toku přispívá kohezivita částic. Hodnota x_{50} pro GL-70 je 100 μm , tedy nejmenší střední rozměr ze všech studovaných laktos. Čím jsou částice menší, tím jsou kohezivní síly větší. V násypce jsem mohla pozorovat tvorbu kráterů (obr. 17).



Obr. 17 Kráter vytvořený při toku GL-70

Ze získaných hodnot ECP jsem pozorovala změnu rychlosti sypání (g/s), která se snižuje se zmenšujícím se otvorem.³⁰ Závislost je nelineární. Pro ECP byla popsána mocninnou rovnicí s koeficientem determinace $R^2 = 0,9887$:

$$Q = 0,0192 \cdot D^{2,3987} \quad (15)$$



Obr. 18 Závislost rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti otvoru D (mm)

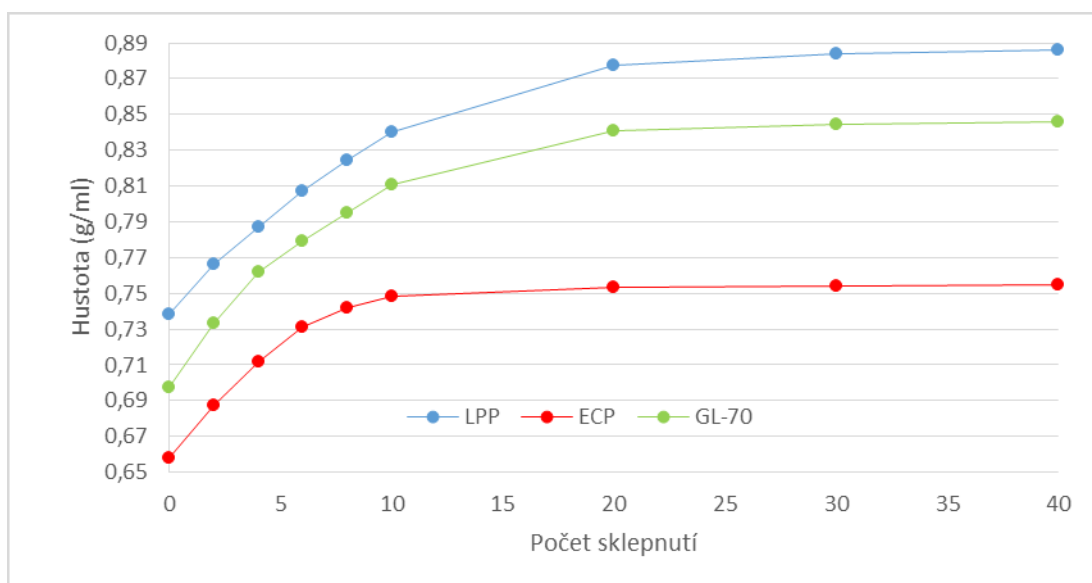
Při porovnání rychlosti sypaní všech vzorků otvorem 15 mm roste rychlost sypaní v pořadí: GL-70 (12,84 g/s) < LPP (13,06 g/s) < ECP (14,02 g/s).

9.2 Konsolidace práškového lože

Studium konsolidačního chování vzorků laktosy jsem prováděla pomocí sklepávání, při kterém jsem zaznamenávala objem V_N (ml) materiálu po určitém počtu sklepnutí N (2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1250). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4-6.

Pro charakterizaci laktos jsem použila setřesnou hustotu d_t (g/ml) pro 1250 sklepnutí a Hausnerův poměr (HR). Podle hodnoty Hausnerova poměru v rozmezí 1,19-1,25 se všechny druhy zkoumaných laktos řadí do skupiny látek s přiměřeným tokem dle ČL 2009⁸. Čím je HR nižší, tím je sypnost materiálu lepší.¹⁷ Mezi jednotlivými vzorky jsou však rozdíly v rychlosti a průběhu konsolidace.

Ilustrativní popis průběhu konsolidace umožňuje graf závislosti hustoty a/nebo Hausnerova poměru na počtu sklepnutí (obr. 14). Jak je zřejmé, k nejdramatičtějších změnám docházelo v průběhu 10–20 sklepnutí. Tato oblast je znázorněna v detailním obr. 14c a obr. 19.



Obr. 19 Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) na počtu sklepnutí

K nejrychlejšímu ustálení hodnot d_t (g/ml) došlo u ECP, který má zároveň nejnižší hodnoty HR. Hodnoty HR dále rostou přes LPP ke GL-70, který má hodnoty HR nejvyšší. Tyto výsledky nekorespondují se závislostí HR na velikosti částic, kdy s rostoucí velikostí částic klesají hodnoty HR.¹⁷ Největší velikost částic má podle mikroskopie a středního rozměru LPP, ačkoliv nejnižší hodnoty HR ECP. Setřesná hustota d_t (g/ml) je hodnota, která odráží změny objemu práškového lože, nevztahuje se ale k sypané hustotě. Naopak Hausnerův poměr je relativní hodnota, která se vztahuje k sypané hustotě, a mnohem lépe vystihuje průběh konsolidace.

Stanovení **hustoty** plynovým pyknometrem je založeno na měření objemu, který zaujímá prášek o známé hmotnosti.²² Pro měření **pravé hustoty** jsem využila héliový pyknometr. Přístroj vypočítá hustotu na základě objemu helia, které vyplní prostor mezi částicemi, a zadané hmotnosti. Přehled výsledků pro všechny typy laktos je v tabulce 8-10.

Z pravé d_{true} (g/ml) a sypané hustoty d_b (g/ml) jsem vypočítala porozitu ε_b (%) prášku ve volně nasypáném práškovém loži jednotlivých vzorků: LPP 53,03 %, ECP 59,38 %, GL-70 57,02 %. Porozita je vlastnost závislá na velikosti částic. Čím větší jsou částice, tím nižší jsou hodnoty porozity.³¹ Tato závislost platí i pro zkoumané laktosy, kdy největší částice LPP mají nejnižší hodnoty porozity.

Analogicky jsem vypočítala porozitu při konečné setřesné hustotě a rozdíl mezi porozitami nasypáného a setřeseného lože: LPP 11,88 %, ECP 10,11 %, GL-70 13,39 %. Tyto hodnoty korespondují se schopností materiálu snížit obsah vzduchu mezi částicemi sklepáváním a s průběhem konsolidace. Největší schopnost konsolidovat má tedy GL-70, u kterého je změna porozity největší, což souhlasí se závislostí velikostí částic na schopnost konsolidovat. Čím menší jsou částice, tím je schopnost vyšší.¹⁷

Při **hodnocení konsolidace** jsem sledovala pomocí programu Origin závislost změny objemu V_N (ml) na počtu sklepnutí N . Výsledky jsem modelovala rovnicí 1. řádu (rovnice 13), parametry rovnice jsou uvedené v tabulce 11.

Pomocí parametrů rovnice konsolidace jsem vypočítala charakteristiku $N_{1/2}$, která udává počet sklepnutí potřebných k redukci objemu prášku na polovinu a která ilustruje rychlost a průběh konsolidace. Zjištěné hodnoty $N_{1/2}$ pro jednotlivé vzorky jsou: pro LPP 5,8; pro ECP 3,0 a pro GL-70 4,6. Nejnižší hodnoty jsou zaznamenány pro ECP, tedy konsolidace probíhá nejrychleji.

Rychlost konsolidace je také závislá na velikosti a tvaru částic. ECP má střední rozměr částic 114 μm a tvar částic je nejvíce pravidelný a sférický v porovnání s LPP a GL-70, kde mají částice tvar nepravidelných krystalů. Nejpomalejší konsolidace probíhá u LPP.

S průběhem konsolidace souvisí také rozdíl porozit v nasypané a setřesené práškové loži dokumentovaný v předposledním sloupci tabulky 11, který je nejvyšší u GL-70. Tento rozdíl značí množství vzduchu, které se z vrstvy prášku vytlačí při sklepávání bez lisovací síly, tj. vlivem gravitace. GL-70 je schopný redukovat největší % vzduchu a tedy snížit porozitu, ale konsolidace probíhá pomaleji.

10 Závěry

- Hodnoty obsahu vlhkosti laktos se pohybují od 0,7 % do 1,2 %. Nejvyšší hodnoty vlhkosti má ECP.
- Byl zjištěn střední rozměr částic x_{50} (μm) pro 50 % kumulativní četnost LPP 116 μm , ECP 114 μm , GL-70 100 μm . Šíře distribuce velikosti částic roste v pořadí: GL-70 (124 μm) < ECP (147 μm) < LPP (306 μm).
- Nejnižší hodnoty sypaných hustot (g/ml) byly získány u ECP. Na výsledné hodnoty sypané hustoty má vliv použitá metoda. Při použití tří metody stanovení sypané hustoty, byly nejvíce rozdílné hodnoty zaznamenány u GL-70. Tento materiál vykazoval pozorovatelné tokové problémy.
- Dle hodnot HR patří všechny druhy zkoumaných laktos do skupiny látek s přiměřeným tokem. Ze studovaných vzorků laktosy měla nejnižší hodnoty HR Excipress (ECP), tedy nejlepší tokové vlastnosti.
- Podle výsledků stanovení sypaného úhlu je možné látky zařadit do skupiny dle tokových vlastností: LPP 40,2 ° (přiměřený tok), ECP 35,4 ° (dobrý tok), GL-70 37,1 ° (přiměřený tok).
- Ze studovaných vzorků laktosy, které se lišily metodou přípravy, měla nejlepší tokové vlastnosti ECP. Pouze pro ECP bylo možné v rozmezí průměru otvoru 6 – 15 mm hodnotit rychlost sypaní. Rychlost sypaní se snižuje se zmenšujícím se průměrem otvoru použitého pro stanovení. Závislost byla popsána mocninnou rovnicí s koeficientem determinace $R^2 = 0,9887$.
- Pro hodnocení průběhu konsolidace je doporučeno využít závislost Hausnerova poměru na počtu sklepnutí, oproti závislosti setřesené hustoty na počtu sklepnutí.
- Porozita vzorků volně nasypané vrstvy laktos stoupá v následujícím pořadí: LPP 53,03 % < GL-70 57,02 % < ECP 59,38 %. Analogicky ve stejném pořadí stoupá i porozita setřeseného lože: LPP 41,15 % < GL-70 43,63 % < ECP 49,27 %.
- Ze studovaných vzorků laktosy, které se lišily metodou přípravy, měla nejlepší tokové vlastnosti ECP.

- K hodnocení změny objemu vrstvy laktosy v závislosti na počtu sklepnutí byla vyjádřena hodnota $N_{1/2}$ jako počet sklepnutí potřebných k objemové redukci na polovinu. Hodnoty $N_{1/2}$ pro jednotlivé vzorky jsou: pro LPP 5,8; pro ECP 3,0 a pro GL-70 4,6.

11 Použitá literatura

- ¹ O. ADEOYE & G. ALEBIOWU, Flow, packing and compaction properties of novel coprocessed multifunctional directly compressible excipients prepared from tapioca starch and mannitol, *Pharm Development and Technology*, 2014; 19(8): s. 901-910, ISSN: 1097-9867
- ² PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability, *Pharmaceutical Technology*, 2000, 10, s. 60-82, ISSN: 0147-8087.
- ³ HAWARE, R.V., THO I., BAUER-BRANDL A., Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72 (2009) 148-155, ISSN: 0939-6411
- ⁴ Moodle <http://ecoursesonline.iasri.res.in/mod/page/view.php?id=916> (k 1.5.2017)
- ⁵ LUMAY, G. et al., Linking compaction dynamics to the flow properties of powders, *Applied Physics Letters* 89, 093505 (2006), s.1-3. ISSN 0003-6951, DOI: 10.1063/1.2338801
- ⁶ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap. 2.9.36 Tok prášků. s.419
- ⁷ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap. 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. s. 416
- ⁸ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap. 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. s. 417
- ⁹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap. 2.9.36 Tok prášků. s. 421
- ¹⁰ HORNG Y.S., DAVIES C.E., PATERSON A.H.J., JONES J.R., Correlation between Powder Flow properties Measured by Shear Testing and Hauser Ratio, *Procedia Engineering* 102 (2015) s. 218-225, ISSN: 1877-7058

-
- ¹¹ SCHWEDES J., Review of testers for measuring flow properties of bulk solids, *Granular Matter* 5 (2003), s.1-43, ISSN 1434-5021
- ¹² LOPEZ NETO J.P.L., SILVA R., NASCIMENTO J.W.B., COSTA C.A., Powder flow criteria for design of vertical silo walls, *Scientific papers*, 33, 3, 2013, ISSN: 0100-6916
- ¹³ ABDULLAH E.C., GELDART D., The use of bulk density measurements as flowability indicators, *Powder technology* 102 (1999) 151-165, ISSN: 0032-5910
- ¹⁴ MIHRANYAN A., STRØMME M., Fractal Aspects of Powder Flow and Densification, *Particle & Particle System Characterization* 24 (3) (2007) s. 223-228, ISSN: 1521-4117
- ¹⁵ BUNDE A., HAVLIN S. Fractals in science. Berlin: Springer, 1994, ISBN:0387562206
- ¹⁶ SANDLER N., WILSON D., Prediction of Granule Packing and Flow Behavior Based on Particle Size and Shape Analysis, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 2, 2010, s. 958-968, ISSN: 1520-6017
- ¹⁷ I.ŠIROLA et al., Effect of crystal size and shape on bulk density of pharmaceutical powders, *Journal of Crystal Growth* 181 (1997) 403-409, ISSN: 0022-0248
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics. 2005. Boca Raton: CRC Press, ISBN 0-415-28863-0 (print)
- ²⁰ JAMBHEKAR, S. S.: Chapter 5. Micromeritis and Rheology, Kapitola C. Properties of Powders, Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics 2004, CRC Press, s. 146-148, ISBN: 978-0-203-64447-8 (e-book)
- ²¹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. Praha: Grada, 1096 s. ISBN 978-80-247-5847-3. : Kap. 2.9.32 Stanovení porozity a distribuce velikosti pórů pevných látek rtuťovou porozimetrií. s.392-394

-
- ²² MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap.2.9.23 Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem. s. 394-395
- ²³ VIANA M., JOUANNIN P., PONTIER C., CHULIA D. ,About pycnometric density measurments, *Talanta* 57 (2002) 583-593, ISSN: 0039-9140
- ²⁴ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. : Kap. 2.2.32 Ztráta sušením.
- ²⁵ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. : Kap. 2.9.38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním. s.424-427.
- ²⁶ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR : Český lékopis 2009 – Doplněk 2016. 2016. Praha : Grada, 1096 s.. ISBN 978-80-247-5847-3. Kap. 2.9.35 Jemnost prášků. s. 418-419
- ²⁷ CROUTER A., BRIENS L. :The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical ecipients, *AAPS PharmSciTech*, 15, 1 (2013), s. 65-74, ISSN: 1530-9932
- ²⁸ MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASHINGBAUER H., Aglmerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodá β -laktosa v přímém lisování tablet, *Chemické listy* 106 (2012), s. 36-40, ISSN 1213-7103
- ²⁹ SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M.: Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European Pharmacopeia, *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14 (3), s. 1098-1100, ISSN: 1530-9932.
- ³⁰ BEVERLOO, W. A., H. A. LENIGER, and J. VAN DE VELDE. The flow of granular solids through orifices, 1961, *Chemical Engineering Science*, 15, s. 260–269. ISSN 0009-2509
- ³¹ ŠIMEK, M.: *Velikost a tvar částic, Mikrostruktura pevných lékových forem* , 2014 <http://docplayer.cz/12071496-Velikost-a-tvar-castic-mikrostruktura-pevných-lekovych-forem.html> (k 1.5.2017)