

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



Štúdium konsolidačného chovania laktosy a jej zmesí
Study of consolidation behaviour of lactose and its blends

Diplomová práca

Hradec Králové 2017

Michaela Bérešová

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

V prvom rade patrí moja veľká vďaka doc. PharmDr. Zdeňke Šklubalovej, Ph.D. za jej odborné vedenie, pomoc, cenné rady a pripomienky, ktorými mi veľmi pomohla pri spracovaní tejto diplomovej práce. Rovnako sa chcem poďakovať Ing. Hane Hurychovej za pomoc pri realizácii experimentálnej časti práce a grantu číslo 322315/2015 Grantovej agentúry Univerzity Karlovej za finančnú podporu.

Obsah

1	Abstrakt	6
2	Abstract.....	7
3	Zadanie	8
4	Zoznam použitých skratiek.....	9
5	Úvod	11
6	Teoretická časť	12
6.1	Faktory ovplyvňujúce sypnosť	12
6.2	Tok prášku	13
6.3	Metódy testovania sypnosti.....	14
6.4	Sypný uhol	14
6.4.1	Dynamický sypný uhol.....	15
6.5	Konsolidácia	17
6.6	Hodnotené látky.....	19
6.6.1	Tablettose® 80	19
6.6.2	Lactopress® Anhydrous	20
6.6.3	Lactopress® Granulated	21
6.6.4	SpheroLac® 100.....	21
7	Experimentálna časť	22
7.1	Použité suroviny	22
7.2	Použité prístroje	22
7.3	Použité metódy	22
7.3.1	Sušenie látok.....	22
7.3.2	Príprava zmesí	23
7.3.3	Stanovenie sypnej hustoty	23
7.3.4	Stanovenie hustoty po sklepaní	24
7.3.5	Stanovenie hustoty plynovým pyknometrom	25
7.3.6	Určenie porozity	25
7.3.7	Kinetika konsolidácie	26
8	Výsledky.....	27

9	Diskusia	44
9.1	Sypná hustota	45
9.2	Porozita práškovej vrstvy.....	47
9.3	Konsolidácia	48
9.4	Kinetika konsolidácie	49
9.5	Špecifický objem	50
10	Závery.....	51
11	Použitá literatúra.....	53

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia

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

Poslucháč: Michaela Bérešová

Názov diplomovej práce: Štúdium konsolidačného chovania laktosy a jej zmesí

Sypné chovanie a konsolidačné vlastnosti sú významnou charakteristikou práškových látok. Cieľom práce bolo hodnotenie týchto vlastností u štyroch druhov laktos s rozdielnymi veľkosťami častíc a zmesí dvoch laktos s odlišnými sypnými vlastnosťami. Bola študovaná hustota a porozita práškovej vrstvy a ich zmeny behom konsolidácie gravitačným sklepaním. K popisu priebehu konsolidácie vzoriek bola použitá rovnica nelineárnej regresie a parameter $N_{1/2}$, ktorý vyjadruje počet sklepaní potrebných pre polovičnú redukciu vrstvy prášku. Hodnota $N_{1/2}$ sa zvyšovala so znižujúcou sa veľkosťou častíc hodnotenej látky.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Student: Michaela Běrešová
Title of Thesis: Study of consolidation behaviour of lactose and its
 blends

Flow behaviour and consolidation properties are important characteristics of the powder substances. The aim of this thesis was to evaluate these properties for four types of lactose with different particle size and for the mixtures of two lactoses with different flow properties. The density and porosity of the powder bed and their changes during the consolidation due to the gravitational tapping were studied. The non-linear regression equation was used to describe the consolidation process for the samples and the parameter $N_{1/2}$, which expresses the number of taps needed to achieve a half reduction of a powder bed volume. The value of $N_{1/2}$ increased with the decrease in the particle size.

3 Zadanie

Cieľom teoretickej časti tejto diplomovej práce bude spracovať literárnu rešerš zameranú na faktory ovplyvňujúce tokové chovanie práškov, dynamické metódy hodnotenia sypnosti, najmä dynamický sypný uhol (prevalovanie, *avalanching*) a hodnotenie konsolidácie. Budú zhrnuté základné informácie o študovaných látkach. Experimentálna časť sa zameria na popis chovania vybraných druhov laktosy (Tablettose® 80, SpheroLac® 100, Lactopress® Anhydrous, Lactopress® Granulated), predovšetkým hustoty a porozity voľne nasypanej vrstvy a ich zmeny počas konsolidácie vplyvom gravitačného sklepania. Bude hľadaná závislosť medzi granulometrickými charakteristikami (veľkosť častíc) a konsolidačným chovaním pre laktosy a dvojzložkové zmesi laktos s rozdielnymi granulometrickými charakteristikami a priebehom konsolidácie. K modelácii priebehu konsolidácie bude využitý vhodný matematický model.

4 Zoznam použitých skratiek

skratka/ symbol	jednotka	význam
CI	%	index stlačiteľnosti
d	cm	priemer základne kužeľa
d _b	g/ml	sypná hustota (volumeter)
d _c	g/ml	sypná hustota (odmerný valec)
d _s	g/ml	hustota pevných látok
d _t	g/ml	hustota po strasení
ε _b	%	porozita voľne nasypanej vrstvy prášku
ε _c	%	porozita určená z d _c (g/ml)
ε _t	%	porozita konsolidovanej vrstvy prášku
h	cm	výška kužeľa
HR	-	Hausnerov pomer
LP-A	-	Lactopress® Anhydrous
LP-G	-	Lactopress® Granulated
N	-	počet sklepaní
N _½	-	počet sklepaní pre polovičnú redukciu V ₀
SPL-100	-	SpheroLac® 100
TB-80	-	Tablettose® 80
TB 80 0,25 LP-A	-	zmes Tablettose® 80 + Lactopress® Anhydrous v pomere 3:1
TB-80 0,50 LP-A	-	zmes Tablettose® 80 + Lactopress® Anhydrous v pomere 1:1
TB-80 0,75 LP-A	-	zmes Tablettose® 80 + Lactopress® Anhydrous v pomere 1:3
V ₀	ml	objem voľne nasypaného prášku
V ₁₂₅₀	ml	objem prášku po 1250 sklepaniach

V_{sp}	ml/g	špecifický objem
V_t	ml	objem prášku po strasení
V_∞	ml	objem prášku pri $N \rightarrow \infty$
X50	μm	stredná veľkosť častíc

5 Úvod

Niekoľko farmaceutických procesov, ako napríklad miešanie, prepĺňanie, skladovanie zahŕňajú prácu s tuhými látkami práškového charakteru. Pre dosiahnutie určitej kvality a účinku konečných produktov je potrebné zaistiť vhodné vlastnosti týchto práškových látok. Najčastejšie sa používa popísanie ich sypných vlastností. Dobrá sypnosť práškov zaisťuje nie len kvalitu a bezpečnosť konečných produktov, ale ovplyvňuje aj manipuláciu s nimi. Zároveň môžeme určiť, aké nádoby budú používané na ich skladovanie a zariadenia na ich spracovanie.¹

Laktosa je látka, ktorá má vo farmaceutickej technológii veľké uplatnenie ako konštitutívna pomocná látka perorálnych práškov a zásypov (plnivo a spojivo) a ako nosič liečiva u inhalátorov suchých práškov.² Existuje niekoľko spôsobov jej spracovania, čo má za výsledok jej rozdielne sypné vlastnosti. V tejto práci je popisované sypné chovanie štyroch druhov laktosy pripravených rôznym spôsobom a zmesí dvoch z nich s odlišnými vlastnosťami v troch pomeroch.

6 Teoretická časť

Práškové látky a granuláty tvoria významnú časť surovín používaných vo viacerých odvetviach priemyslu, ako napríklad chemický, farmaceutický, potravinársky, ale aj kozmetický priemysel. Sú to látky heterogénneho charakteru, v ktorých plynná fáza vyplňa dutiny medzi pevnými časticami. Uplatňujú sa v nich tak rôzne interakcie (van der Waalsove sily, elektrostatické, atď.), ktoré môžu do značnej miery ovplyvňovať ich vlastnosti a chovanie počas skladovania, manipulácie či spracovávania. Výrazným problémom je charakterizácia týchto rozličných vlastností práškových látok za účelom zlepšenia kvality, bezpečnosti a účinnosti konečných produktov a odstránenia nežiaducich javov počas výroby, ako napríklad zhukovanie práškových častíc či upchávanie prístrojov.²

Jednou zo zásadných charakteristík, ktorá sa na toto hodnotenie používa, je sypnosť. Liekopis popisuje sypnosť ako schopnosť pevných práškových látok vertikálne tiecť za predpísaných podmienok.³ Z tohto pohľadu rozlišujeme prášky, ktoré sa sypú voľne, prášky s obmedzeným sypaním vyžadujúce mechanický zásah a prášky, ktoré sa nesypú vôbec.¹

6.1 Faktory ovplyvňujúce sypnosť

Sypné vlastnosti častíc môžu byť ovplyvnené rôznymi faktormi. Medzi najdôležitejšie patria veľkosť, tvar a povrch častíc, obsah vlhkosti, teplota, dĺžka skladovania, vibrácie, chemické zloženie.

Najlepšie sypné vlastnosti majú väčšie, sférické častice pravidelného tvaru (napr. guľovitý) s hladkým povrchom. Naopak materiál veľmi jemný s menšími časticami s nepravidelným hranatým či vláknitým tvarom, ktoré môžu do seba rôzne zapadať, vykazuje vyššiu súdržnosť. Čím vyššiu súdržnosť materiál má, tým sa zhoršujú jeho sypné vlastnosti.

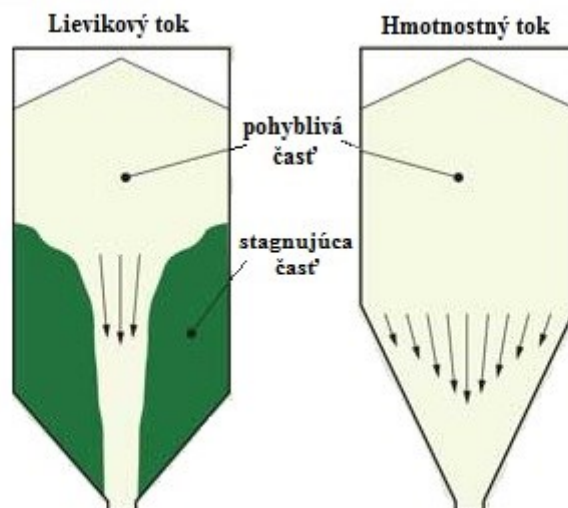
Nadmerný obsah vlhkosti a vyššia teplota takisto zvyšujú súdržnosť a stlačiteľnosť prášku. Zároveň môže dochádzať k mäknutiu alebo kryštalizácii častíc. Kolísanie teploty vedie k spekaniu, kedy sa častice zlepujú a zvyšuje sa ich pevnosť.

Tieto zmeny sú potenciovane, ak je prášok uskladnený v nádobe a dlhšie sa s ním nemanipuluje. Vplyvom vlastného tlaku sa usádza, zmeňujú sa medzipriestory, zvyšuje sa súdržnosť a zmeňujú sa priepustnosť vzduchu, čo môže vyústiť až k tomu, že prášok bude ťažko manipulovateľný alebo bude úplne nepoužiteľný.

Sypnosť prášku môže ovplyvniť aj jeho zloženie, ako napríklad prítomnosť klzných látok.

6.2 Tok prášku

Na základe vlastností prášku a vyššie spomenutých faktorov môžeme rozlíšiť dva typy toku prášku – hmotnostný tok (*mass flow*) a lieviový tok (*funnel flow*). (Obr.1) V prípade hmotnostného toku je pri vyprázdňovaní zásobníka v pohybe celý prášok, dochádza k stabilnému sypaniu. Ak má prášok zlé sypné vlastnosti (vysoká súdržnosť, hustota, uchytávanie na steny nádoby, atď.), nastáva lieviový typ, kedy stagnujúca časť prášku popri stenách obklopuje pohybujúce sa častice nad otvorom násypky. Ide o tok nestabilný a dochádza k poruchám sypania, ako je napríklad tvorba kráterov (*rat hole*) alebo vytváranie klenby (*arching*).¹



Obr. 1 Typy toku práškových látok ⁴

6.3 Metódy testovania sypnosti

Všeobecne platí, že vhodná metóda testovania sypnosti práškov musí byť dostatočne citlivá, reprodukovateľná, praktická a musí poskytovať zmysluplné výsledky. Avšak je veľmi náročné definovať sypné chovanie práškových látok úplne a dostatočne len pomocou jednej metódy. Z tohto dôvodu sa pre porovnanie používa viacero rozdielnych metód za presne definovaných podmienok (prístroj, teplota, vlhkosť, atď.), ktoré významnou mierou ovplyvňujú výsledky sypného chovania látok.^{2, 5}

Liekopis uvádza štyri základné metódy hodnotenia sypnosti práškových látok:

- sypný uhol
- index stlačiteľnosti alebo Hausnerov pomer
- rýchlosť vytekania otvorom
- šmyková cela

Okrem týchto základných metód sa používajú ich viaceré obmeny.

V poslednom desaťročí sa najviac rozvíjajú techniky merania tokových vlastností práškových látok metódou šmykovej cely a práškovej reometrie, inšpirovanou reometriou tekutých látok.⁶

6.4 Sypný uhol

Sypný uhol je konštantný priestorový uhol kužeľa, ktorý vzniká nasypaním práškového materiálu na vodorovnú základňu. Existuje niekoľko typov sypného uhla, ktoré delíme na základe metódy jeho stanovenia. Najobvyklejší, statický sypný uhol, môžeme vypočítať pomocou dvoch premenných – výška a priemer utvoreného kužeľa podľa rovnice:

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{h}{0,5 \cdot d} \quad (1)$$

kde h znamená výšku kužeľa a d je priemer základne kužeľa.

Obmenou tejto metódy je odtokový sypný uhol alebo dynamický sypný uhol.⁵

Hodnoty sypného uhla sú veľmi závislé na fyzikálnych vlastnostiach stanovovaného prášku, najmä súdržnosti. Prášky s nízkou súdržnosťou vytvárajú pravidelný kužeľ, zatiaľ čo u práškov vysoko súdržných je tento kužeľ nepravidelný. Z tohto dôvodu je pri meraní sypného uhla veľmi dôležitá metóda nasypania materiálu. Problémom je,

že pri vytváraní kužeľa dochádza k tvorbe alebo zanikaniu aglomerátov či prevzdušňovaniu prášku. Preto táto metóda nie je vhodná v prípade, kedy nemôžeme vytvoriť symetrický kužeľ opakovane. V takejto situácii je odporúčané kombinovať statické a dynamické hodnotenie tohto parametra.⁶

Pre vyjadrenie tokových vlastností z výsledkov merania sypného uhla sa väčšinou používa klasifikácia podľa Carra (Tab.1). Všeobecne platí, že čím je hodnota uhla menšia, tým lepšie sú sypné vlastnosti prášku. Prášky so sypným uhlom väčším ako 50° sú vo väčšine prípadov nevhodné pre výrobné účely.⁵

Tab. 1 Klasifikácia sypného chovania v závislosti na sypnom uhle podľa Carra⁵

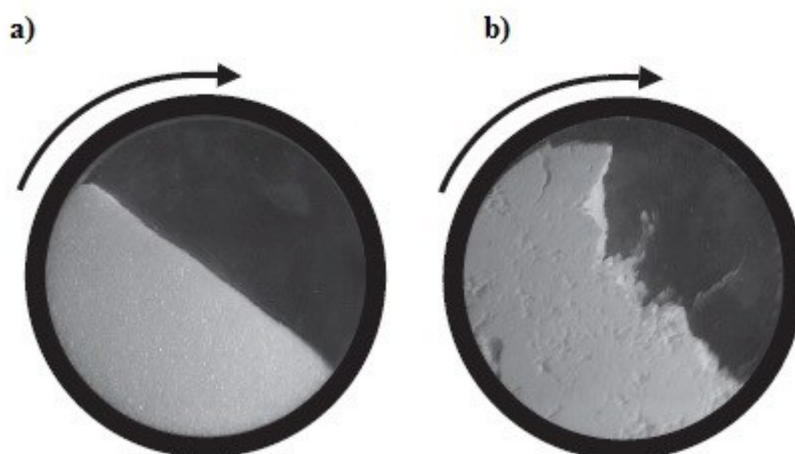
Toková vlastnosť	Sypný uhol
výborná	25-30°
dobrá	31-35°
priemerná (nie je nutná pomoc)	36-40°
priemerná (môže sa zadržiavať)	41-45°
zlá (nutné trepanie, vibrácie)	46-55°
veľmi zlá	56-65°
veľmi, veľmi zlá	> 66°

6.4.1 Dynamický sypný uhol

Je to uhol vztiahnutý k vodorovnej rovine, ktorý vytvorí prúdiaci prášok.⁵ Z experimentálneho hľadiska patrí hodnotenie dynamického sypného uhla v rotujúcom bubne k jedným z najpraktickejších metód pre popis sypného chovania práškových látok.⁶ Toto meranie zohľadňuje všetky parametre prášku a najviac nám približuje jeho chovanie počas pracovných podmienok.⁷

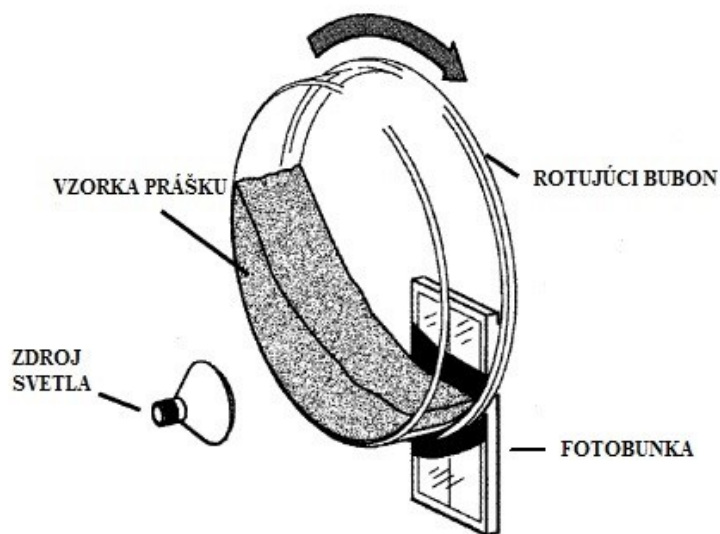
Princípom merania je vznik tzv. lavíny (Obr.2), ktorá sa vytvára pri narušení rovnováhy medzi súdržnosťou prášku a gravitáciou. Súdržné sily prášku môžeme rozdeliť na vonkajšie a vnútorné. Vonkajšie sily sú popisované ako tie, ktoré držia častice prášku pokope, ale nezávisia priamo na charaktere prášku, ale na podmienkach vonkajšieho prostredia. Medzi najdôležitejšie z nich patrí vlhkosť a statická elektrina. Vlhkosť ovplyvňuje práškové látky vytváraním tenkého

filmu na povrchu častíc a vodných mostíkov. Vnútorne sily sú výsledkom špecifických vlastností práškov, ako je ich veľkosť, tvar, povrch a podobne. V čase lavíny môžu byť pozorované dva javy – vzdiaľovanie častíc prášku a ich segregácia. Oba tieto javy napomáhajú vytváraniu oblastí s rozdielnou hustotou, ktoré ovplyvňujú správanie lavíny.⁷



Obr.2 Dva typy toku prášku v rotujúcom bubne. (a) Pravidelný tok nekohezívneho prášku. (b) Nepravidelný tok prášku s vysokou kohezivitou.⁸

Zariadenie pre stanovenie dynamického sypného uhla sa skladá z bubna so sklenenými alebo plastovými stenami, ktorý sa do polovice naplní meraným práškom, zdroja svetla a optického detektora, ktorý zaznamenáva pohyb prášku. (Obr.3) Tento bubon sa otáča okolo horizontálnej osi rýchlosťou 2 až 20 otáčok za minútu. Sypný uhol sa pre rôzne rýchlosti otáčania stanovuje z priemernej polohy roviny, ktorú vytvára prášok a dynamického súdržného indexu. Všeobecne platí, že nízka hodnota tohto uhla odpovedá dobrému toku prášku. Výhodou merania je, že nám zároveň umožňuje stanovenie dynamického sypného uhla tzv. prvej lavíny a prevzdušnenie prášku (%_{ae}).^{6,9}



Obr.3 Zariadenie pre stanovenie dynamického sypného uhla ⁹

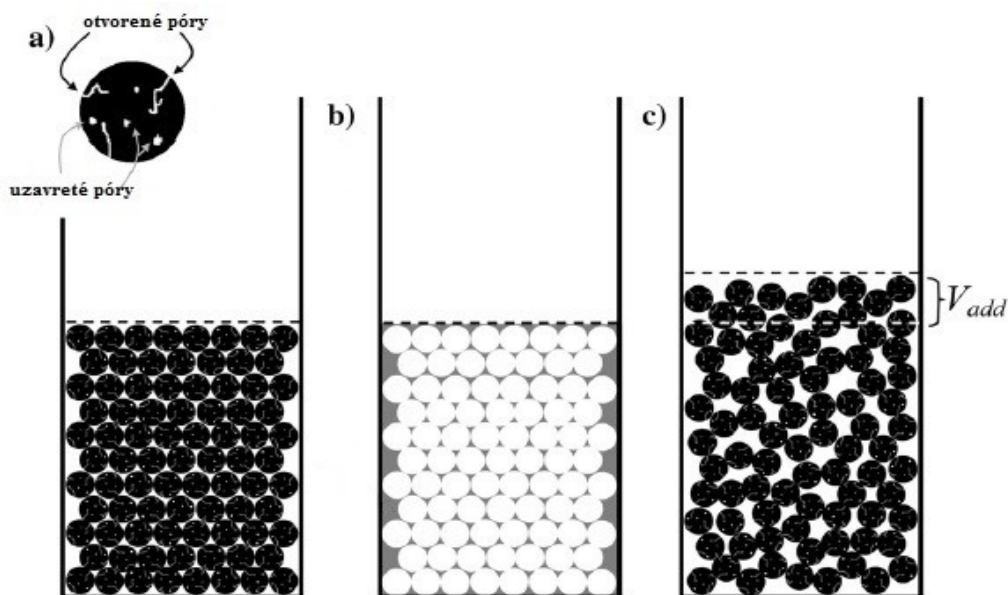
Jednou z najdôležitejších podmienok merania je rýchlosť otáčania bubna. Počas otáčania prášku v bubne pri rôznych rýchlostiach môže dochádzať k jeho šmýkaniu, zosúvaniu, prevaľovaniu či centrifugovaniu. Pre túto metódu je potrebné zvoliť rýchlosť tak, aby sme dosiahli prevaľovanie prášku a dostatočný počet lavín (min. 50). Zároveň však nesmie byť rýchlosť natoľko vysoká, aby jednotlivé lavíny splývali. Ďalším z dôležitých parametrov je objem prášku plneného do bubna. Príliš veľké množstvo stanovovaného prášku spôsobí vznik tzv. mŕtvych (nepremiešaných) oblastí. Naopak pri malom množstve nemôže prístroj pracovať správne z hľadiska detekcie. Pred samotným stanovením je takisto potrebné bubon očistiť alkoholom a antistatickým prostriedkom.⁹

6.5 Konsolidácia

Je známe, že objem voľne nasypaného prášku v sebe zahŕňa objem práškových častíc a objem pórov medzi týmito časticami skladajúci sa z troch častí. Prvou z nich je intragranulárna porozita častíc prášku, ktorá v sebe zahŕňa otvorené a uzavreté póry (Obr.4a). Druhá, intergranulárna, je tvorená medzičasticovými priestormi v prípade, že je prášok v optimálnom stave (Obr.4b) a tretiu časť tvorí tzv. dodatočný objem V_{add} (*additional porous volume*), ktorý odpovedá nadmernému vzduchu medzi časticami prášku, ak prášok nie je v optimálnom stave (Obr.4c). Vyjadruje rozdiel

medzi objemom voľne nasypanej vrstvy prášku a objemom toho istého prášku v optimálnom stave.²

V prípade niektorých práškov dochádza behom skladovania po dlhší časový úsek k zvyšovaniu ich súdržnosti a zmenšovaniu objemu. Tento jav sa nazýva konsolidácia alebo tzv. spekanie (*caking*). Je výsledkom zvyšovania adhézných síl rôznym mechanizmom medzi jednotlivými časticami práškovej látky z dôvodu ich nehybnosti. V prípade pohybu častíc vzájomne voči sebe môže dochádzať k oslabovaniu týchto síl a zároveň môžu byť znovu obnovené pri ďalšom skladovaní prášku. Tento dej je posilňovaný vplyvom vlhkosti a gravitácie.¹⁰



Obr. 4 Schéma usporiadania častíc prášku v prípade optimálneho stavu - intra/interpartikuárne póry (a,b) a nevhodného stavu – dodatočný objem (c).²

Ak na vrstvu prášku pôsobíme vonkajšou silou (vibrácie, sklepkávanie), dochádza k preskupovaniu častíc prášku a k poklesu jeho objemu. V takomto prípade hovoríme o stlačiteľnosť (*compressibility*).² Pre popísanie tohto javu sa používajú dva parametre - index stlačiteľnosti (CI) a Hausnerov pomer (HR). Existuje niekoľko variant stanovenia týchto parametrov, a to buď pomocou sypného objemu V_0 a objemu po strasení V_t do konečného ustáleného objemu alebo pomocou sypnej hustoty d_b a hustoty po strasení d_t . Oba tieto parametre sú veľmi obľúbené, a to z dôvodu

jednoduchosti a reprodukovateľnosti ich merania. Nie sú však pravými vlastnosťami prášku a veľmi závisia na použitej metóde a osobe, ktorá stanovenie vykonáva.^{2,5}

Niekedy sa ako doplnujúca metóda používa stanovenie rýchlosti konsolidácie pomocou dynamicko-kinetického parametra $N_{1/2}$, ktorý vyjadruje počet sklepaní potrebných k polovičnej redukcii objemu voľne nasypaného prášku V_0 .

6.6 Hodnotené látky

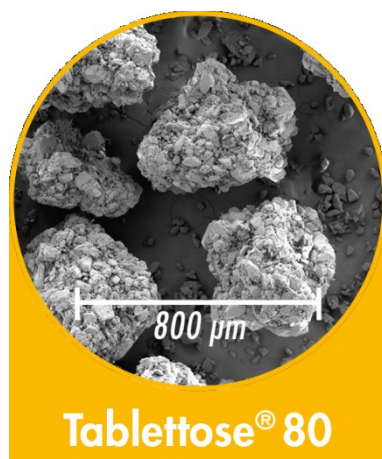
Laktosa (*Lactosum*) je disacharid zložený z dvoch cukorných jednotiek D-glukosy a D-galaktosy spojených β 1-4 glykozidickou väzbou. Môže sa vyskytovať v dvoch izomerných formách, ako α -laktosa alebo β -laktosa. Nachádza sa výhradne v materskom mlieku cicavcov, preto sa nazýva aj mliečny cukor.¹¹

Je to biely alebo takmer biely kryštalický prášok dobre rozpustný vo vode a prakticky nerozpustný v liehu.^{12,13} Z fyzikálneho hľadiska môže vykazovať rozdielne vlastnosti, a to z dôvodu rôznych spôsobov jej spracovania (bezvodá, mletá, sprejovo sušená, aglomerovaná).

V technológii liekov má široké uplatnenie z dôvodu, že ide o indiferentnú látku, ktorá je v styku s viacerými liečivami stála.¹³ Používa sa najmä ako konštitutívna pomocná látka perorálnych práškov a zásypov či ako nosič liečiva u suchých práškov k inhalácii (dry powder inhalers).

6.6.1 Tablettose® 80

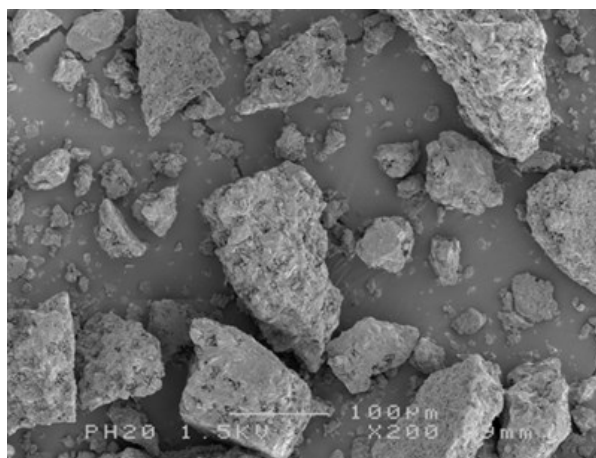
Tablettose® 80 (Meggler, Germany) je prvý dostupný aglomerovaný monohydrát α -laktosy s veľkosťou častíc 0 - 630 μ m. Pripravuje sa kontinuálnou metódou sprejovej aglomerácie, kde je ako spojivo používaná voda, ktorá je vstrekovávaná do vznášajúcich sa jemne mletých častíc laktosy. Je kombináciou dobrej sypnosti hrubých kryštálov laktosy a stlačiteľnosti jemne mletej laktosy. Z tohto dôvodu sa špeciálne používa pre priame lisovanie tabliet. Jej výhodou je dobrá sypnosť, stabilita, nízka hygroskopickosť a rýchly čas rozpadu. Používa sa najmä ako plnivo kapsúl, šumivých tabliet a orodispergovateľných tabliet.¹⁴



Obr.5 Príklad aglomerovanej laktosy Tablettose® 80 ¹⁵

6.6.2 Lactopress® Anhydrous

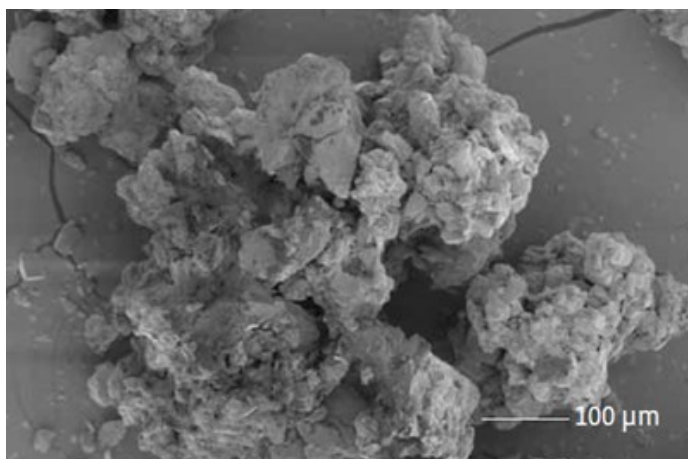
Ide o bezvodú laktosu od firmy DFE Pharma. Liekopis popisuje bezvodú laktosu ako β -laktosu alebo ako zmes 20-30% α -laktosy a 70-80% β -laktosy. Pripravuje sa rýchlym sušením roztoku laktosy pri vysokých teplotách. Vzniknutá bezvodá laktosa ja následne mletá a preosievaná na požadovanú veľkosť častíc. Používa sa na priame lisovanie tabliet alebo ako plnivo a spojivo. Vďaka nízkemu obsahu vody môže byť použitá s liečivami citlivými na vlhkosť. ^{16,17}



Obr. 6 Bezvodá laktosa Lactopress® Anhydrous ¹⁷

6.6.3 Lactopress® Granulated

Lactopress® Granulated (DFE Pharma) je granulovaná laktosa zložená z mletých kryštálov monohydrátu α -laktosy.¹⁸



Obr. 7 Príklad granulovanej laktosy Lactopress® Granulated¹⁸

6.6.4 SpheroLac® 100

SpheroLac® 100 je sitovaný monohydrát α -laktosy od firmy Meggle. Obsahuje prevažne monokryštály s menším množstvom aglomerátov. Jeho výhodou je dobrá sypnosť, úzka distribúcia veľkosti častíc a vysoká stabilita počas skladovania. Používa sa prevažne ako plnivo do kapsúl a pri príprave zmesí a triturácií.¹⁹



Obr. 8 Sitovaná laktosa SpheroLac® 100²⁰

7 Experimentálna časť

7.1 Použité suroviny

Tablettose® 80 (Meggler, Germany)	TB-80
SpheroLac® 100 (Meggler, Germany)	SPL-100
Lactopress® Granulated (DFE Pharma, Germany)	LP-G
Lactopress® Anhydrous (DFE Pharma, Germany)	LP-A

7.2 Použité prístroje

Analyzátor vlhkosti Precisa XM 60 (Precisa Gravimetrics, Švajčiarsko, d = 0,0001 g)
Scottov volumeter (Copley Scientific, Veľká Británia)
Prístroj na meranie hustoty po strasení SVM 102 (Erweka GmbH, Nemecko)
Plynový pyknometer AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., USA)
Laboratórne váhy EK-610 i EC (Maneko, Česká republika, d = 0,01 g)
Analytické váhy Acculab Atilon (Sartorius, Nemecko, d = 0,0001 g)
Miešacia kocka KB 15 S, (3,5 l) + Pohonná jednotka AR 401 (Erweka GmbH, Nemecko)

7.3 Použité metódy

7.3.1 Sušenie látok

Sušenie skúmaných látok som vykonávala pre zistenie obsahu vlhkosti a zároveň som usušené vzorky použila pre meranie hustoty plynovým pyknometrom.

Pre stanovenie som použila sušiacie váhy. Na hliníkovú misku som navážila približne 4 g prášku a rovnomerne som ho rozprestrela. Sušenie prebiehalo pri 105 °C do ustálenia rovnováhy. Tento postup som opakovala pre každú stanovovanú látku a zmes päťkrát, určila som priemer a smerodajnú odchýlku a výsledky som uviedla v Tab. 2.

7.3.2 Príprava zmesí

Na prípravu zmesí som použila prístroj Erweka s nástavcom na miešanie tvaru kocky.

Najprv som si navážila potrebné množstvo TB-80 a LP-A s presnosťou na 0,01 g. Navážené látky som vsypala do miešacej kocky, uzavrela ju a spustila miešanie pri 17 otáčkach/min. Zmesi som premiešavala 2,5 minúty. Takto som pripravila 350 g zmesí uvedených látok v zložení:

TB-80 0,75 LP-A TB-80 + LP-A v pomere 1:3

TB-80 0,50 LP-A TB-80 + LP-A v pomere 1:1

TB-80 0,25 LP-A TB-80 + LP-A v pomere 3:1

7.3.3 Stanovenie sypnej hustoty

K zisťovaniu sypnej hustoty som použila dve metódy, a to konkrétne meranie vo volumetri a meranie v odmernom valci.

a) Stanovenie sypnej hustoty vo volumetri

Pre stanovenie sypnej hustoty d_b (g/ml) vo volumetri som použila Scottov volumeter.²¹ Pri tejto metóde sa stanovuje hmotnosť prášku, ktorý prešiel volumetrom do valcovej nádoby o presne známom objeme ($25,00 \pm 0,05$ ml). Prístroj sa skladá z násypky so sitom (1,0 mm), cez ktoré prepadáva prášok do kazety so štyrmi sklenenými prepážkami. Pod kazetou je umiestnená ďalšia násypka, ktorá umožňuje sypanie prášku do vytarovanej nádoby.

Pri vlastnom stanovení som prášok cez volumeter sypala do nádoby v nadbytku, až kým voľne neprepadával cez jej okraje. Následne som tento prebytok opatrne odstránila hranou karty tak, aby som zabránila stlačeniu prášku alebo jeho odstráneniu z nádoby. Zároveň som odstránila prášok zachytený na jej vonkajšej stene. Nádobku s práškom som odvážila na analytických váhach s presnosťou na 0,0001 g a určila som hmotnosť prášku. Zo zistených údajov som vypočítala sypnú hustotu d_b (g/ml), ako podiel hmotnosti m (g) a objemu prášku V_0 (ml). Meranie som opakovala desaťkrát, určila som priemer a smerodajnú odchýlku. Výsledky som uviedla do Tab. 3 pre laktosu a do Tab. 4 pre zmesi.

b) Stanovenie sypnej hustoty v odmernom valci

Pre určenie sypnej hustoty d_c (g/ml) meraním v odmernom valci som použila 25,0 ml odmerný valec, ktorý som vytarovala na váhach s presnosťou na 0,01 g. Tento valec som opatrne naplnila 25,0 ml prášku, aby som zabránila jeho utlačeniu. Naplnený valec s práškom som odvážila a určila som hmotnosť prášku. Z podielu hmotnosti m (g) a objemu prášku V_0 (ml) som vypočítala sypnú hustotu d_c (g/ml). Meranie som opakovala pre každú stanovovanú látku desaťkrát, určila som priemer a smerodajnú odchýlku. Výsledky som uviedla do Tab. 3 a 4.

7.3.4 Stanovenie hustoty po sklepaní

Pri sledovaní zmien hustoty prášku počas konsolidácie som použila 25,0 ml odmerný valec a prístroj, ktorý je schopný vykonať behom minúty 250 ± 15 sklepaní z výšky $3 \pm 0,2$ mm. Postupovala som obdobne ako pri stanovovaní sypnej hustoty v odmernom valci. Vytarovaný valec som opatrne naplnila 25,0 ml prášku, odvážila na váhach s presnosťou na 0,01 g, zaznamenala hmotnosť prášku a upevnila som ho do zariadenia pre sklepanie. Postupne som sledovala zmenu objemu prášku po 100, 200, 500 a 1250 sklepaniach pre laktosu a po 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 a 1250 sklepaniach pre použité zmesi. Konečnú hustotu po sklepaní d_t (g/ml) som vypočítala ako podiel hmotnosti prášku m (g) a objemu po 1250 sklepaniach V_{1250} (ml). Meranie som vykonala pre každú látku a zmes desaťkrát. Určila som priemer a smerodajnú odchýlku. Výsledky som uviedla do Tab. 5-11.

Zistené objemy V_0 (ml) a V_{1250} (ml) som následne použila pre výpočet Hausnerovho pomeru HR a indexu stlačiteľnosti CI (%).

$$HR = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (2)$$

$$CI = \frac{V_0 - V_{1250}}{V_0} \cdot 100 \quad (3)$$

7.3.5 Stanovenie hustoty plynovým pyknometrom

K pyknometrickému stanoveniu hustoty pevných látok d_s (g/ml) som použila plynový pyknometer, napojený cez ventil na tlakovú nádobu s héliom, ktorý bol použitý ako merací plyn. Po zapnutí prístroja a otvorení ventilu na tlakovej nádobe som prístroj nechala dve hodiny temperovať pri teplote miestnosti. Následne som nastavila pracovný tlak prístroja na 134,45 kPa a meracie podmienky na desať preplachov héliom a päť meracích cyklov.

Pred samotným meraním som vykonala kalibráciu prístroja podľa návodu. Do meracej komory prístroja som najskôr umiestnila prázdnu meraciu nádobku s fritou (o objeme 10 ml), uzavrela meraciu komoru a spustila kalibráciu prístroja. Následne som kalibračný postup opakovala s nádobkou naplnenou kalibračným štandardom, ktorým boli dve kovové guľičky o presne definovanom objeme. Počas práce s nádobkou som používala rukavice.

Po ukončení kalibrácie som prázdnu meraciu nádobku bez frity odvážila na analytických váhach s presnosťou na 0,0001 g a zaznamenala si jej hmotnosť. Pomocou volumetra som ju opatrne naplnila vysušeným meraným práškom približne 1 cm od okraja a odvážila na analytických váhach. Zistenú hmotnosť prášku som zadala do prístroja. Nádobku s fritou som opatrne vložila do meracej komory, komoru uzavrela a spustila meranie prístroja, ktorý najskôr vykonal desať preplachov héliom, aby sa odstránili prchavé nečistoty z prášku a následne spustil meranie hustoty v piatich cykloch. Po skončení merania som si hodnoty hustoty d_s (g/ml) zaznamenala, nádobku s práškom som vybrala z meracej komory a prášok vysypala. Nádobku som ešte prefúkla prúdom vzduchu, aby som ju zbavila zvyškov prášku a znova naplnila. Postup som opakovala pre každú hodnotenú látku desaťkrát. Určila som priemer a smerodajnú odchýlku. Výsledky som uviedla do Tab. 12-18.

7.3.6 Určenie porozity

Pre určenie porozity voľne nasypanej vrstvy ε_b (%) som použila sypnú hustotu prášku d_b (g/ml), získanú meraním vo volumetri a hustotu pevných látok d_s (g/ml) získanú v plynovom pyknometri. Pre jednotlivé vzorky som porozitu vypočítala podľa vzťahu:²²

$$\varepsilon_b = \left(1 - \frac{d_b}{d_s}\right) \cdot 100 \quad (4)$$

Analogicky som postupovala pri zisťovaní zmien porozity v závislosti na počte sklepaní, kde som namiesto sypnej hustoty d_b (g/ml) použila hustotu po sklepaní d_t (g/ml). Hodnoty porozity pre voľne nasýpanú ε_b (%) a konsolidovanú ε_t (%) vrstvu prášku sú uvedené v Tab. 19.

7.3.7 Kinetika konsolidácie

Pre hodnotenie kinetiky konsolidácie som použila počítačový SW program OriginPro 7.5. Závislosť zmeny objemu práškovej vrstvy V_N na počte sklepaní N v rozmedzí od 0-100 som popísala rovnicou nelineárnej regresie (5):

$$V_N = A \cdot e^{-\left(\frac{N}{t}\right)} + V_\infty \quad (5)$$

kde V_N (ml) je objem vrstvy prášku pri určitom počte sklepaní N , kde N je počet sklepaní, V_∞ je objem (ml) vrstvy prášku pri $N \rightarrow \infty$, A a t sú konštanty rovnice, kde $1/t$ je rýchlostná konštanta deja. Pre určenie parametrov rovnice som dosadila $V_N = V_0$ pre $N=0$.

Z parametrov rovníc pre jednotlivé študované látky a ich zmesi som určila hodnotu $N_{1/2}$ (podľa rovnice 6), ktorá vyjadruje počet sklepaní pre polovičnú redukciu V_0 (ml).

$$N_{1/2} = \ln 2 \cdot t \quad (6)$$

Výsledky som uviedla do Tab. 20.

8 Výsledky

Tab. 2 Strata sušením (%) pre merané laktosy a ich zmesi

	1	2	3	4	5	priemer	SD
TB-80	0,99	0,89	0,86	0,83	0,68	0,85	0,1006
LP-G	0,75	0,68	0,58	0,56	0,59	0,63	0,0719
SPL-100	0,38	0,34	0,47	0,45	0,35	0,40	0,0527
LP-A	0,41	0,35	0,32	0,34	0,40	0,36	0,0350
TB-80 0,75 LP-A	0,53	0,50	0,38	0,49	0,50	0,48	0,0518
TB-80 0,50 LP-A	0,57	0,41	0,59	0,53	0,62	0,54	0,0731
TB-80 0,25 LP-A	0,44	0,83	0,61	0,68	0,77	0,67	0,1357

Tab. 3 Porovnanie sypnej hustoty meranej volumetrom d_b (g/ml) a sypnej hustoty meranej v odmernom valci d_c (g/ml) pre laktosy

	TB-80		LP-G		SPL-100		LP-A	
	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)
1	0,6065	0,5960	0,5464	0,5260	0,6860	0,6640	0,5390	0,5684
2	0,5856	0,5912	0,5399	0,5256	0,6760	0,6660	0,5446	0,6076
3	0,5826	0,5784	0,5387	0,5272	0,6808	0,6636	0,5440	0,5636
4	0,5979	0,5908	0,5401	0,5300	0,6781	0,6728	0,5418	0,5844
5	0,5803	0,5896	0,5359	0,5244	0,6812	0,6620	0,5401	0,5904
6	0,5722	0,5916	0,5359	0,5288	0,6789	0,6808	0,5419	0,5888
7	0,5862	0,5996	0,5355	0,5272	0,6795	0,6756	0,5433	0,6024
8	0,5821	0,5848	0,5421	0,5256	0,6786	0,6680	0,5419	0,5760
9	0,5833	0,5944	0,5418	0,5288	0,6789	0,6528	0,5443	0,6068
10	0,5797	0,5840	0,5362	0,5284	0,6825	0,6616	0,5410	0,6144
priemer	0,5856	0,5900	0,5393	0,5272	0,6801	0,6667	0,5422	0,5903
SD	0,0093	0,0059	0,0034	0,0017	0,0026	0,0076	0,0018	0,0165

Tab. 4 Porovnanie sypnej hustoty meranej volumetrom d_b (g/ml) a sypnej hustoty meranej v odmernom valci d_c (g/ml) pre zmesi laktosy

	TB-80 0,75 LP-A		TB-80 0,50 LP-A		TB-80 0,25 LP-A	
	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)
1	0,5714	0,5976	0,5771	0,5768	0,5821	0,5940
2	0,5660	0,5796	0,5828	0,5828	0,5742	0,5960
3	0,5606	0,5796	0,5765	0,5868	0,5755	0,6004
4	0,5664	0,5760	0,5848	0,5872	0,5769	0,5932
5	0,5664	0,6016	0,5789	0,5856	0,5767	0,5748
6	0,5668	0,5792	0,5747	0,5744	0,5784	0,5968
7	0,5670	0,5788	0,5718	0,5732	0,5786	0,5872
8	0,5703	0,5860	0,5709	0,5748	0,5799	0,5940
9	0,5664	0,5712	0,5685	0,5784	0,5802	0,5972
10	0,5660	0,5788	0,5720	0,5848	0,5778	0,5952
priemer	0,5667	0,5828	0,5758	0,5805	0,5780	0,5929
SD	0,0027	0,0091	0,0050	0,0052	0,0022	0,0068

Tab. 5 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre TB-80 (N je počet sklepaní)

	d_t (g/ml)			
N	100	200	500	1250
1	0,6995	0,7095	0,7198	0,7268
2	0,7038	0,7106	0,7210	0,7245
3	0,6919	0,7194	0,7266	0,7303
4	0,7067	0,7205	0,7276	0,7348
5	0,7053	0,7155	0,7225	0,7333
6	0,7077	0,7145	0,7215	0,7286
7	0,7071	0,7138	0,7242	0,7277
8	0,7097	0,7167	0,7238	0,7274
9	0,7076	0,7179	0,7249	0,7284
10	0,7087	0,7157	0,7192	0,7228
priemer	0,7048	0,7154	0,7231	0,7285
SD	0,0051	0,0033	0,0027	0,0035

Tab. 6 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre LP-G (N je počet sklepaní)

	d_t (g/ml)			
N	100	200	500	1250
1	0,6337	0,6383	0,6446	0,6542
2	0,6257	0,6317	0,6379	0,6473
3	0,6306	0,6352	0,6429	0,6525
4	0,6310	0,6370	0,6432	0,6495
5	0,6333	0,6364	0,6458	0,6522
6	0,6325	0,6386	0,6449	0,6545
7	0,6337	0,6367	0,6429	0,6493
8	0,6317	0,6348	0,6379	0,6473
9	0,6295	0,6325	0,6386	0,6480
10	0,6290	0,6351	0,6413	0,6475
priemer	0,6311	0,6356	0,6420	0,6502
SD	0,0024	0,0021	0,0028	0,0027

Tab. 7 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre SPL-100 (N je počet sklepaní)

	d_t (g/ml)			
N	100	200	500	1250
1	0,8218	0,8259	0,8259	0,8300
2	0,8243	0,8284	0,8325	0,8325
3	0,8213	0,8254	0,8295	0,8337
4	0,8286	0,8286	0,8286	0,8327
5	0,8193	0,8193	0,8234	0,8275
6	0,8262	0,8302	0,8302	0,8343
7	0,8199	0,8239	0,8320	0,8361
8	0,8146	0,8146	0,8227	0,8308
9	0,8119	0,8160	0,8201	0,8284
10	0,8188	0,8188	0,8229	0,8270
priemer	0,8207	0,8231	0,8268	0,8313
SD	0,0048	0,0053	0,0041	0,0029

Tab. 8 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre LP-A (N je počet sklepaní)

	d_t (g/ml)			
N	100	200	500	1250
1	0,7479	0,7519	0,7559	0,7599
2	0,7595	0,7633	0,7672	0,7672
3	0,7416	0,7495	0,7535	0,7535
4	0,7492	0,7531	0,7531	0,7609
5	0,7531	0,7569	0,7569	0,7608
6	0,7588	0,7627	0,7707	0,7747
7	0,7723	0,7723	0,7763	0,7763
8	0,7579	0,7619	0,7660	0,7701
9	0,7701	0,7740	0,7779	0,7779
10	0,7680	0,7680	0,7719	0,7719
priemer	0,7578	0,7614	0,7649	0,7673
SD	0,0096	0,0081	0,0090	0,0078

Tab. 9 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre zmes TB-80 0,75 LP-A (N je počet sklepaní)

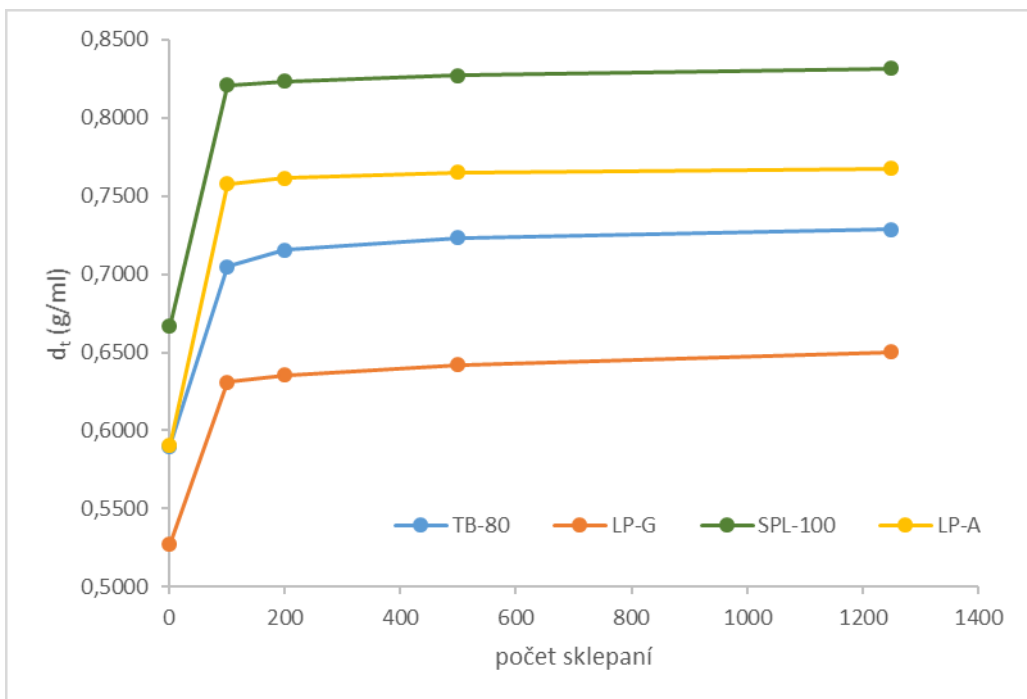
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	priemer	SD
2	0,6225	0,6166	0,6192	0,5975	0,6241	0,6033	0,6131	0,6208	0,6051	0,6131	0,6135	0,0085
4	0,6412	0,6355	0,6412	0,6234	0,6427	0,6188	0,6319	0,6397	0,6236	0,6374	0,6335	0,0083
6	0,6640	0,6557	0,6586	0,6429	0,6568	0,6407	0,6518	0,6599	0,6491	0,6489	0,6528	0,0071
8	0,6791	0,6740	0,6771	0,6575	0,6714	0,6523	0,6730	0,6782	0,6642	0,6668	0,6694	0,0086
10	0,6949	0,6867	0,6933	0,6761	0,6868	0,6704	0,6923	0,6943	0,6800	0,6793	0,6854	0,0081
20	0,7360	0,7355	0,7431	0,7273	0,7373	0,7240	0,7235	0,7399	0,7323	0,7271	0,7326	0,0065
30	0,7584	0,7469	0,7508	0,7579	0,7558	0,7464	0,7383	0,7552	0,7516	0,7536	0,7515	0,0059
40	0,7622	0,7508	0,7547	0,7579	0,7596	0,7542	0,7497	0,7591	0,7516	0,7576	0,7557	0,0040
50	0,7622	0,7547	0,7586	0,7579	0,7635	0,7581	0,7536	0,7670	0,7556	0,7616	0,7593	0,0040
60	0,7662	0,7586	0,7626	0,7579	0,7713	0,7581	0,7536	0,7670	0,7596	0,7616	0,7617	0,0050
70	0,7662	0,7626	0,7626	0,7619	0,7713	0,7621	0,7576	0,7670	0,7636	0,7616	0,7637	0,0035
80	0,7662	0,7626	0,7626	0,7619	0,7713	0,7621	0,7616	0,7670	0,7677	0,7656	0,7649	0,0031
90	0,7701	0,7626	0,7626	0,7660	0,7713	0,7621	0,7616	0,7711	0,7677	0,7656	0,7661	0,0036
100	0,7701	0,7626	0,7626	0,7660	0,7713	0,7661	0,7616	0,7711	0,7719	0,7697	0,7673	0,0038
200	0,7701	0,7626	0,7667	0,7742	0,7753	0,7661	0,7656	0,7711	0,7719	0,7697	0,7693	0,0038
500	0,7741	0,7667	0,7707	0,7784	0,7753	0,7702	0,7656	0,7751	0,7761	0,7738	0,7726	0,0039
1250	0,7781	0,7707	0,7790	0,7784	0,7874	0,7743	0,7697	0,7834	0,7803	0,7780	0,7779	0,0051

Tab. 10 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre zmes TB-80 0,50 LP-A (N je počet sklepaní)

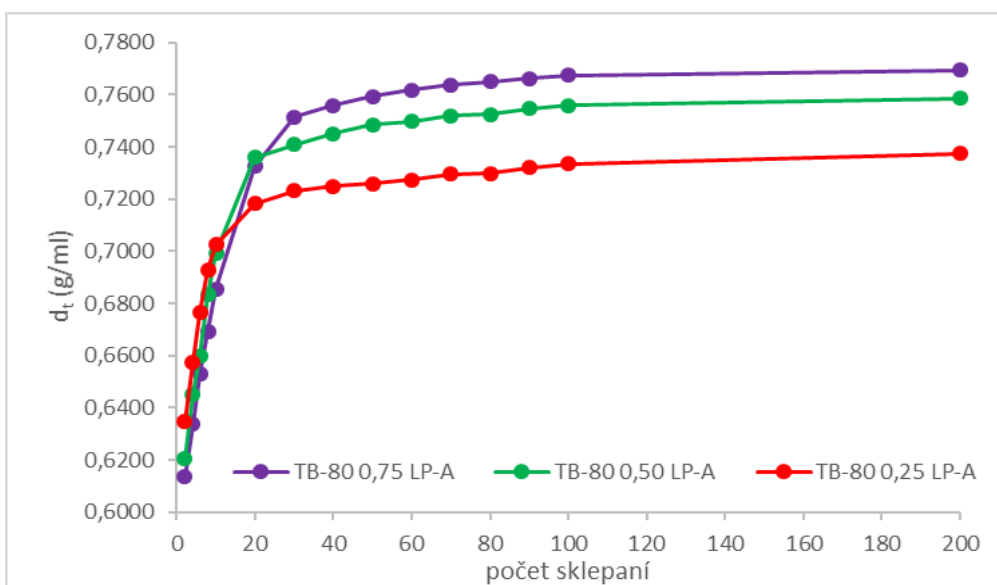
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	priemer	SD
2	0,6270	0,6174	0,6164	0,6300	0,6256	0,6163	0,6072	0,6248	0,6179	0,6221	0,6205	0,0064
4	0,6555	0,6476	0,6378	0,6524	0,6507	0,6439	0,6341	0,6387	0,6427	0,6498	0,6453	0,0067
6	0,5983	0,6714	0,6608	0,6734	0,6716	0,6679	0,6514	0,6622	0,6694	0,6706	0,6597	0,0214
8	0,6867	0,6873	0,6792	0,6892	0,6906	0,6838	0,6759	0,6715	0,6853	0,6832	0,6833	0,0057
10	0,7000	0,7039	0,6986	0,7024	0,7072	0,6971	0,6956	0,6843	0,7019	0,7029	0,6994	0,0060
20	0,7357	0,7359	0,7372	0,7377	0,7394	0,7327	0,7311	0,7369	0,7378	0,7347	0,7359	0,0024
30	0,7395	0,7434	0,7409	0,7377	0,7431	0,7364	0,7425	0,7446	0,7415	0,7384	0,7408	0,0026
40	0,7395	0,7472	0,7485	0,7414	0,7508	0,7402	0,7464	0,7484	0,7454	0,7421	0,7450	0,0037
50	0,7433	0,7472	0,7523	0,7490	0,7508	0,7440	0,7542	0,7524	0,7454	0,7459	0,7484	0,0036
60	0,7433	0,7472	0,7523	0,7528	0,7508	0,7440	0,7542	0,7563	0,7454	0,7497	0,7496	0,0042
70	0,7472	0,7510	0,7562	0,7528	0,7546	0,7479	0,7542	0,7563	0,7492	0,7497	0,7519	0,0032
80	0,7472	0,7510	0,7562	0,7528	0,7546	0,7479	0,7582	0,7563	0,7492	0,7497	0,7523	0,0037
90	0,7510	0,7549	0,7601	0,7567	0,7546	0,7479	0,7582	0,7603	0,7531	0,7497	0,7547	0,0040
100	0,7510	0,7549	0,7641	0,7567	0,7546	0,7518	0,7582	0,7603	0,7571	0,7497	0,7559	0,0042
200	0,7550	0,7589	0,7641	0,7606	0,7625	0,7518	0,7582	0,7644	0,7571	0,7536	0,7586	0,0041
500	0,7550	0,7628	0,7681	0,7686	0,7625	0,7558	0,7622	0,7684	0,7611	0,7615	0,7626	0,0046
1250	0,7670	0,7668	0,7762	0,7767	0,7746	0,7598	0,7704	0,7726	0,7691	0,7695	0,7703	0,0048

Tab. 11 Hustota po strasení d_t (g/ml) pre zmes TB-80 0,25 LP-A (N je počet sklepaní)

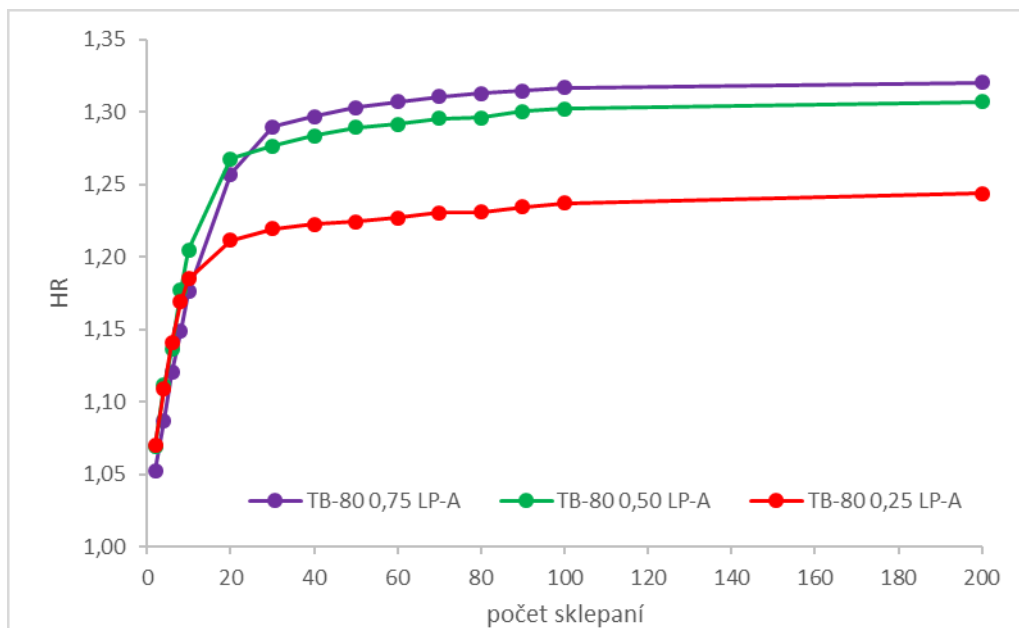
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	priemer	SD
2	0,6213	0,6287	0,6442	0,6311	0,6275	0,6487	0,6355	0,6319	0,6408	0,6359	0,6346	0,0078
4	0,6373	0,6507	0,6671	0,6562	0,6532	0,6631	0,6643	0,6571	0,6636	0,6613	0,6574	0,0083
6	0,6457	0,6712	0,6823	0,6741	0,6715	0,6876	0,6892	0,6843	0,6786	0,6795	0,6764	0,0118
8	0,6750	0,6898	0,6981	0,6898	0,6843	0,7071	0,6990	0,6972	0,6944	0,6953	0,6930	0,0084
10	0,6907	0,6963	0,7014	0,6995	0,6976	0,7139	0,7092	0,7071	0,7009	0,7086	0,7025	0,0067
20	0,7209	0,7095	0,7148	0,7199	0,7079	0,7208	0,7161	0,7244	0,7213	0,7259	0,7181	0,0057
30	0,7244	0,7163	0,7182	0,7234	0,7149	0,7243	0,7196	0,7279	0,7283	0,7330	0,7230	0,0055
40	0,7279	0,7198	0,7216	0,7234	0,7185	0,7278	0,7196	0,7279	0,7283	0,7330	0,7248	0,0046
50	0,7279	0,7233	0,7216	0,7234	0,7185	0,7278	0,7232	0,7315	0,7283	0,7330	0,7259	0,0043
60	0,7279	0,7233	0,7216	0,7270	0,7185	0,7314	0,7267	0,7315	0,7319	0,7330	0,7273	0,0046
70	0,7315	0,7233	0,7251	0,7305	0,7221	0,7314	0,7267	0,7351	0,7319	0,7366	0,7294	0,0047
80	0,7315	0,7233	0,7251	0,7305	0,7221	0,7350	0,7267	0,7351	0,7319	0,7366	0,7298	0,0049
90	0,7315	0,7268	0,7286	0,7305	0,7221	0,7386	0,7303	0,7388	0,7355	0,7366	0,7320	0,0051
100	0,7315	0,7268	0,7286	0,7342	0,7258	0,7386	0,7303	0,7388	0,7391	0,7403	0,7334	0,0052
200	0,7388	0,7340	0,7358	0,7378	0,7294	0,7386	0,7303	0,7425	0,7428	0,7440	0,7374	0,0048
500	0,7538	0,7376	0,7468	0,7490	0,7332	0,7423	0,7414	0,7500	0,7428	0,7477	0,7445	0,0059
1250	0,7577	0,7641	0,7581	0,7528	0,7484	0,7497	0,7490	0,7538	0,7503	0,7553	0,7539	0,0047



Obr. 9: Zmena hustoty po strasení d_t (g/ml) laktos v závislosti na počte sklepaní (kontrolné stanovenie)



Obr. 10 Zmena hustoty po strasení d_t (g/ml) zmesi laktosy v závislosti na počte sklepaní



Obr. 11 Vplyv počtu sklepaní na Hausnerov pomer (HR) u zmesi laktos

Tab. 12 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre TB-80

	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	4,8303	1,5406	1,5402	1,5399	1,5397	1,5393	1,5399	0,0004
2	4,7646	1,5407	1,5405	1,5403	1,5402	1,5398	1,5403	0,0003
3	4,5364	1,5392	1,5393	1,5388	1,5389	1,5385	1,5389	0,0003
4	4,8339	1,5392	1,5391	1,5389	1,5388	1,5388	1,5390	0,0002
5	4,8851	1,5367	1,5366	1,5367	1,5367	1,5365	1,5366	0,0001
6	4,6933	1,5371	1,5367	1,5368	1,5365	1,5363	1,5367	0,0003
7	4,7217	1,5390	1,5386	1,5389	1,5386	1,5384	1,5387	0,0002
8	4,6787	1,5394	1,5392	1,5388	1,5385	1,5384	1,5389	0,0004
9	4,8480	1,5386	1,5385	1,5383	1,5382	1,5380	1,5383	0,0002
10	4,6701	1,5375	1,5379	1,5375	1,5375	1,5372	1,5375	0,0002
priemer		1,5385						
SD		0,0012						

Tab. 13 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre LP-G

	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	4,3365	1,5296	1,5296	1,5296	1,5296	1,5291	1,5295	0,0002
2	4,3546	1,5290	1,5289	1,5293	1,5288	1,5286	1,5289	0,0002
3	4,4319	1,5295	1,5292	1,5292	1,5288	1,5287	1,5291	0,0003
4	4,2275	1,5284	1,5285	1,5283	1,5281	1,5282	1,5283	0,0001
5	4,3663	1,5241	1,5239	1,5236	1,5241	1,5237	1,5239	0,0002
6	4,3121	1,5257	1,5256	1,5255	1,5251	1,5252	1,5254	0,0002
7	4,5475	1,5263	1,5263	1,5262	1,5259	1,5255	1,5260	0,0003
8	4,3408	1,5270	1,5269	1,5270	1,5266	1,5263	1,5268	0,0003
9	4,3490	1,5277	1,5278	1,5275	1,5271	1,5270	1,5274	0,0003
10	4,2860	1,5269	1,5268	1,5272	1,5264	1,5262	1,5267	0,0004
priemer		1,5272						
SD		0,0017						

Tab. 14 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre SPL-100

	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	5,4631	1,5377	1,5372	1,5370	1,5369	1,5367	1,5371	0,0003
2	5,5013	1,5364	1,5366	1,5363	1,5362	1,5362	1,5363	0,0001
3	5,9577	1,5368	1,5368	1,5367	1,5363	1,5366	1,5366	0,0002
4	5,5454	1,5365	1,5365	1,5366	1,5366	1,5366	1,5366	0,0000
5	5,5305	1,5367	1,5365	1,5363	1,5361	1,5360	1,5363	0,0003
6	5,6239	1,5369	1,5368	1,5368	1,5366	1,5365	1,5367	0,0001
7	5,6386	1,5366	1,5364	1,5360	1,5362	1,5366	1,5364	0,0002
8	5,6823	1,5328	1,5326	1,5327	1,5321	1,5317	1,5324	0,0004
9	5,2270	1,5322	1,5326	1,5322	1,5322	1,5323	1,5323	0,0002
10	5,9466	1,5340	1,5340	1,5352	1,5342	1,5342	1,5343	0,0004
priemer		1,5355						
SD		0,0018						

Tab. 15 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre LP-A

	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	4,7984	1,5599	1,5604	1,5603	1,5601	1,5599	1,5601	0,0002
2	4,5787	1,5598	1,5596	1,5592	1,5587	1,5593	1,5593	0,0004
3	4,5324	1,5608	1,5602	1,5604	1,5603	1,5598	1,5603	0,0003
4	4,6690	1,5609	1,5601	1,5602	1,5599	1,5598	1,5602	0,0004
5	4,6425	1,5610	1,5600	1,5597	1,5598	1,5599	1,5601	0,0005
6	4,7995	1,5608	1,5612	1,5604	1,5604	1,5597	1,5605	0,0005
7	4,6130	1,5613	1,5609	1,5603	1,5604	1,5600	1,5606	0,0005
8	4,4762	1,5596	1,5603	1,5596	1,5593	1,5596	1,5597	0,0003
9	4,6851	1,5624	1,5623	1,5623	1,5615	1,5612	1,5619	0,0005
10	4,9688	1,5632	1,5631	1,5628	1,5623	1,5624	1,5628	0,0004
priemer		1,5605						
SD		0,0011						

Tab. 16 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre zmes TB-80 0,75 LP-A

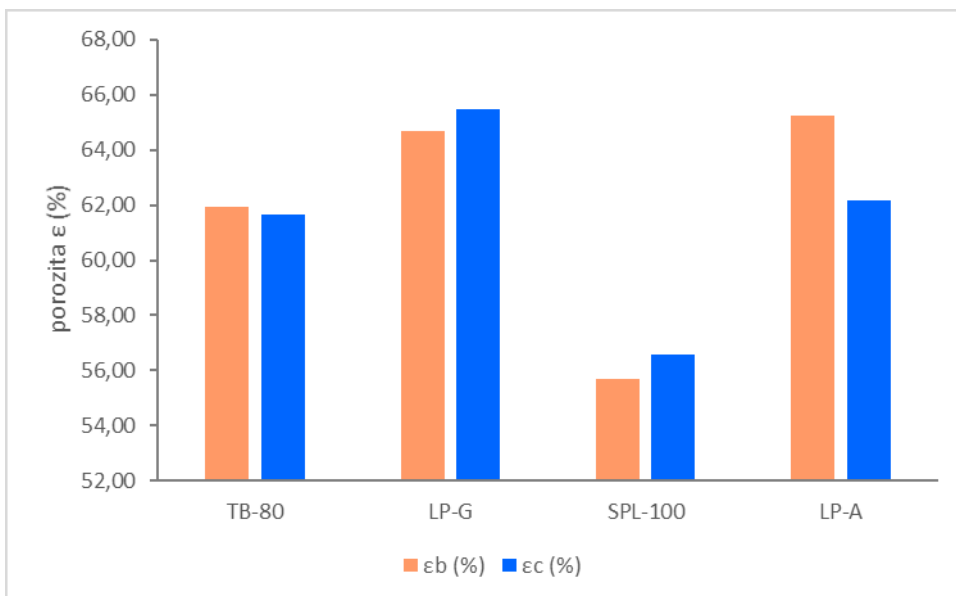
	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	4,9009	1,5581	1,5581	1,5578	1,5574	1,5573	1,5577	0,0003
2	5,0457	1,5579	1,5579	1,5578	1,5577	1,5576	1,5578	0,0001
3	4,8151	1,5582	1,5577	1,5577	1,5575	1,5577	1,5578	0,0002
4	4,9357	1,5582	1,5580	1,5580	1,5579	1,5576	1,5579	0,0002
5	5,0025	1,5583	1,5583	1,5584	1,5583	1,5582	1,5583	0,0001
priemer		1,5579						
SD		0,0003						

Tab. 17 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre zmes TB-80 0,50 LP-A

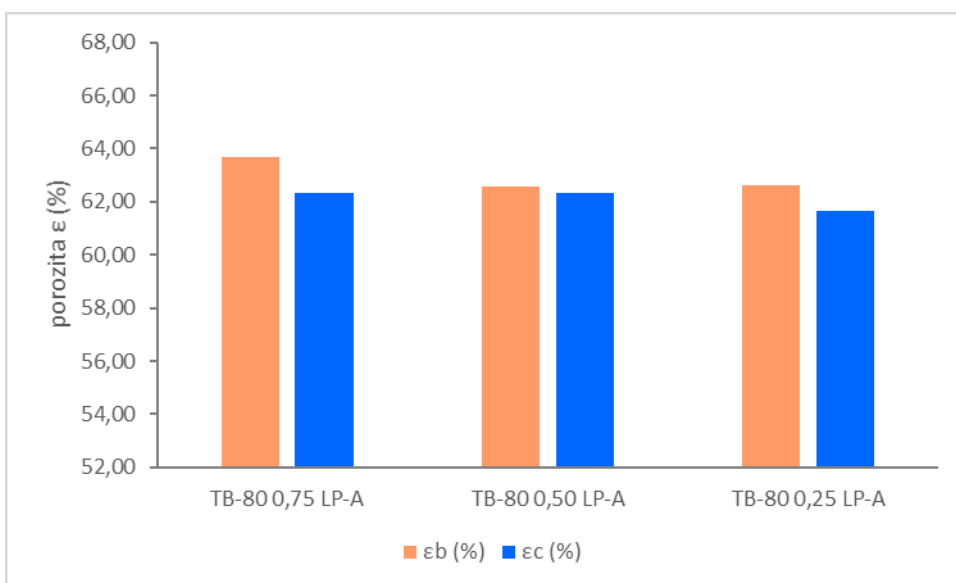
	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	5,0461	1,5514	1,5512	1,5512	1,5510	1,5508	1,5511	0,0002
2	5,0363	1,5479	1,5479	1,5476	1,5473	1,5472	1,5476	0,0003
3	5,0617	1,5496	1,5495	1,5496	1,5495	1,5495	1,5495	0,0000
4	4,9340	1,5499	1,5497	1,5497	1,5494	1,5490	1,5495	0,0003
5	5,0086	1,5502	1,5498	1,5498	1,5497	1,5495	1,5498	0,0002
priemer		1,5495						
SD		0,0012						

Tab. 18 Hustota pevných látok d_s (g/ml) pre zmes TB-80 0,25 LP-A

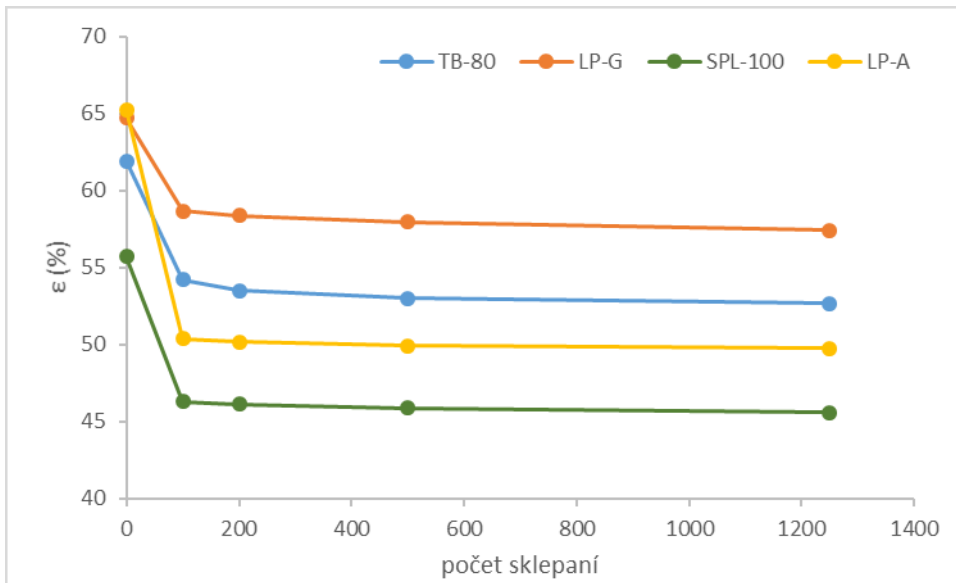
	m (g)	d_s (g/ml)					priemer	SD
1	4,8212	1,5436	1,5434	1,5431	1,5433	1,5434	1,5434	0,0002
2	4,8078	1,5436	1,5437	1,5434	1,5431	1,5431	1,5434	0,0002
3	4,8705	1,5439	1,5437	1,5437	1,5437	1,5434	1,5437	0,0002
4	4,7534	1,5432	1,5432	1,5431	1,5430	1,5426	1,5430	0,0002
5	4,8191	1,5436	1,5433	1,5430	1,5429	1,5426	1,5431	0,0003
priemer		1,5433						
SD		0,0003						



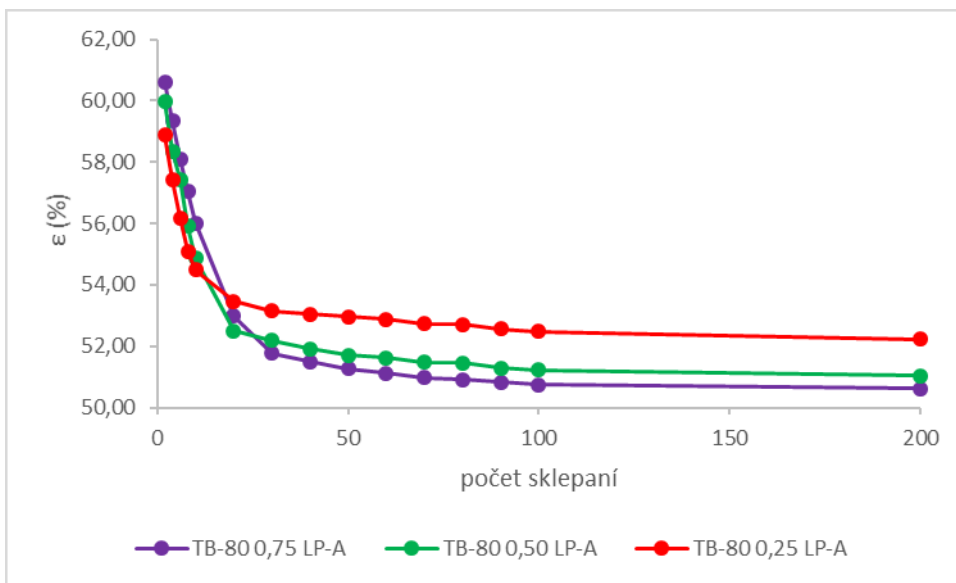
Obr. 12 Vplyv metódy stanovenia sypnej hustoty na porozitu voľne nasypanej práškovej vrstvy laktos (ϵ_b určená z d_b (g/ml) a ϵ_c určená z d_c (g/ml))



Obr. 13 Vplyv metódy stanovenia sypnej hustoty na porozitu voľne nasypanej práškovej vrstvy zmesi laktos (ϵ_b určená z d_b (g/ml) a ϵ_c určená z d_c (g/ml))



Obr. 14 Zmena porozity ε_b (%) voľne nasypanej vrstvy prášku v závislosti na počte sklepaní pre laktosy



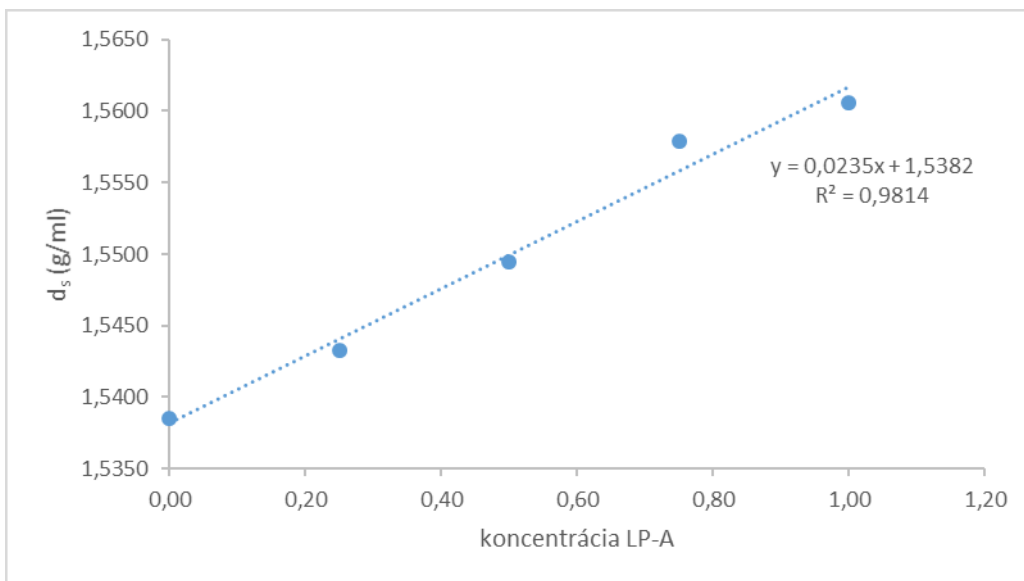
Obr. 15 Zmena porozity ε_b (%) voľne nasypanej vrstvy prášku v závislosti na počte sklepaní pre zmesi laktos

Tab. 19 Vlastnosti laktos a ich zmesí

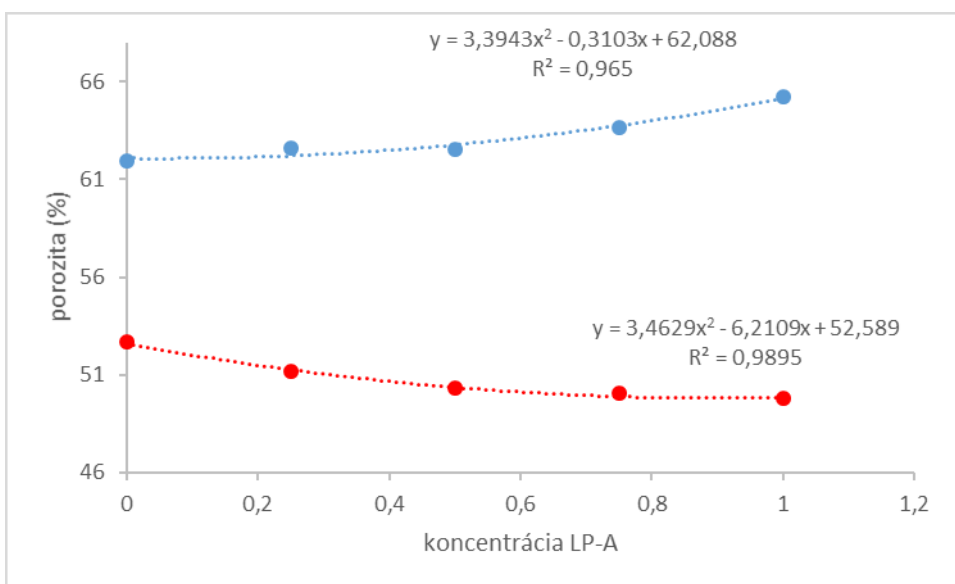
	d_c (g/ml)	d_b (g/ml)	d_t (g/ml)	d_s (g/ml)	HR	ε_b (%)	ε_t (%)	V_{sp} (ml/g)
TB-80	0,5900	0,5856	0,7285	1,5385	1,23	61,93	52,65	1,71
LP-G	0,5272	0,5393	0,6502	1,5272	1,23	64,69	57,42	1,85
SPL-100	0,6667	0,6801	0,8313	1,5355	1,25	55,71	45,57	1,47
LP-A	0,5903	0,5422	0,7673	1,5605	1,30	65,26	49,76	1,84
TB-80 0,75 LP-A	0,5828	0,5667	0,7779	1,5579	1,33	63,66	50,06	1,76
TB-80 0,50 LP-A	0,5805	0,5758	0,7703	1,5495	1,33	62,57	50,29	1,74
TB-80 0,25 LP-A	0,5929	0,5780	0,7539	1,5433	1,27	62,61	51,15	1,73

Tab. 20 Parametre rovnice konsolidácie, hodnota $N_{1/2}$ a stredný rozmer častíc (* dáta zistené z DP Pazderkovej)²⁴

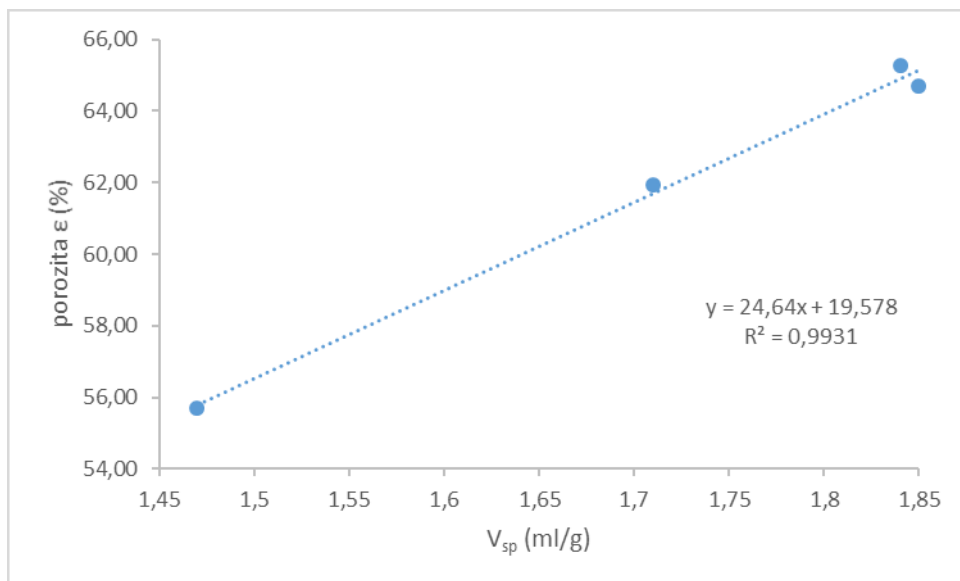
látka	V_∞ (ml)	A	t	R²	N_{1/2}	x₅₀ (μm)*
TB-80	21,2	3,8	5,49	0,9920	3,8	145
LP-G	21,5	3,5	4,45	0,9783	3,1	125
SPL-100	20,9	4,1	6,13	0,9959	4,2	80
LP-A	19,8	5,3	15,48	0,9958	10,7	60
TB-80 0,75 LP-A	19,1	5,8	10,17	0,9991	7,0	-
TB-80 0,50 LP-A	19,3	5,5	7,49	0,9963	5,2	-
TB-80 0,25 LP-A	20,4	4,5	5,40	0,9850	3,7	-



Obr. 16 Závislosť pravej hustoty d_s (g/ml) na koncentrácii LP-A v zmesiach s TB-80



Obr. 17 Závislosť porozity voľne nasypanej vrstvy ϵ_b (%) (modrá) a porozity po sklepaní ϵ_t (%) (červená) na koncentrácii LP-A v zmesi s TB-80



Obr. 18 Vplyv špecifického objemu V_{sp} (ml/g) laktosu na porozitu voľne nasýpaného prášku ϵ_b (%)

9 Diskusia

Meranie sypných vlastností a ich zmien vplyvom vonkajších otrasov patrí k zásadným charakteristikám práškových látok. Zlá sypnosť práškov môže vyvolať problémy jednak pri ich manipulácii, ale takisto aj pri ich spracovaní do pevných liekových foriem, čo môže mať významný vplyv na konečnú bezpečnosť, kvalitu a účinnosť liečivého prípravku. Tieto sypné vlastnosti práškových látok sú výsledkom vnútorných charakteristík látky, ako napríklad veľkosť, tvar či povrch častíc, tendencia k vytváraniu zhlukov, porozita vrstvy prášku a vonkajších vplyvov, ako teplota a vlhkosť okolia, vibrácie a iné.^{2, 23}

V tejto diplomovej práci som sa zamerala na chovanie štyroch druhov laktosy - Tabletose® 80 (TB-80), SpheroLac® 100 (SPL-100), Lactopress® Granulated (LP-G), Lactopress® Anhydrous (LP-A) a troch zmesí Tabletose® 80 a Lactopress® Anhydrous (v pomere 1:3, 1:1 a 3:1). Pre zmesi bola schválne vybraná látka s dobrými sypnými vlastnosťami (TB-80) a látka, ktorá je z tohto hľadiska problémovjšia (LP-A). Práca nadväzovala na diplomovú prácu Julie Pazderkovej.²⁴

Stredná veľkosť častíc x_{50} (μm) bola pre TB-80 145 μm , pre LP-G 125 μm , pre LP-A 115 μm a pre SPL-100 80 μm .²⁴ U LP-A bol však zistený veľký rozdiel v očakávanom strednom rozmere častíc oproti údajom uvádzaným od výrobcu (60 μm).¹⁷ Dôvodom môže byť, že v spomínanej diplomovej práci bol stredný rozmer častíc určený z výsledkov sitovej analýzy, ktorá je označovaná za vhodnú metódu, ak je väčšina častíc väčších než 75 μm a pre menšie častice môže poskytovať nepresné výsledky.²⁵ U menších častíc totižto môže dochádzať k vzniku aglomerátov, ktoré neprechádzajú otvormi sita, a tak skresľujú ich skutočnú veľkosť. Výsledky sypného chovania LP-A uvádzané nižšie podporujú menší stredný rozmer jeho častíc.

U spomínaných laktos a ich zmesí som hodnotila sypnú hustotu voľne naspaného prášku podľa dvoch liekopisných metód a vplyv počtu sklepaní na hustotu po strasení. Ďalej som merala hustotu pevných častíc héliovým pyknometrom a túto hustotu som použila pre určenie porozity práškovej vrstvy. Zároveň som sledovala vplyv počtu sklepaní na danú porozitu. Výsledky týchto meraní som hodnotila vo vzťahu k veľkosti a tvaru častíc hodnotených laktos.

Jedným z dôležitých faktorov vonkajšieho prostredia, ktoré ovplyvňujú správanie práškových materiálov je vlhkosť.² Pre jej meranie som využila analyzátor vlhkosti a merala som stratu sušením jednotlivých vzoriek laktos a ich zmesí. Obsah vlhkosti bol u všetkých vzoriek laktos nižší ako 1,0 %, čo odpovedá všeobecným informáciám o laktose.^{16,26} Vykonané merania prebiehali v štandardných laboratórnych podmienkach pri teplote 23 ± 2 °C a relatívnej vlhkosti vzduchu 35 ± 4 %.

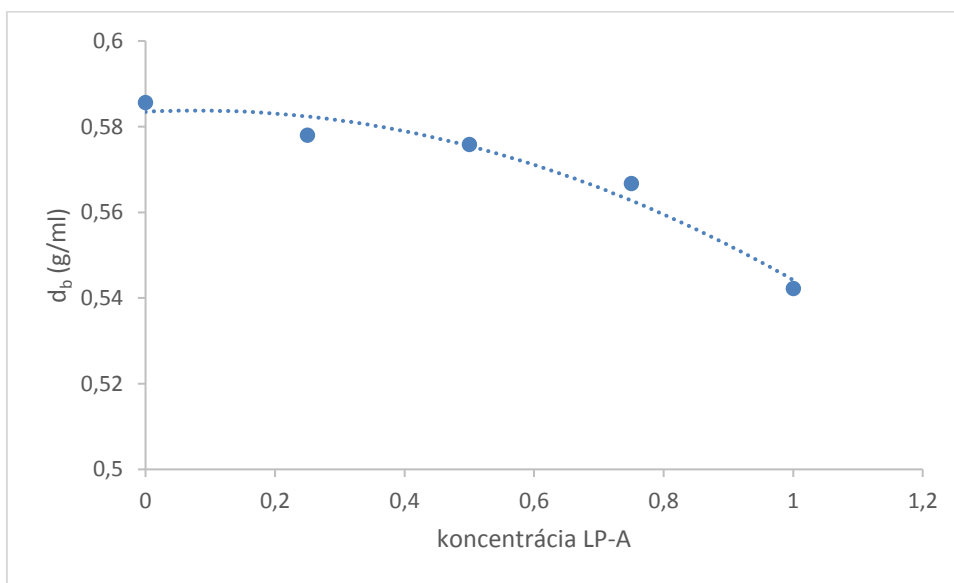
9.1 Sypná hustota

Sypná hustota ako pomer hmotnosti voľne nasypného prášku a jeho objemu je vlastnosť, ktorú môžeme určiť viacerými spôsobmi. V tejto práci som použila dve metódy jej stanovenia – meranie vo volumetri a meranie v odmernom valci.²¹

Princípom stanovenia **sypnej hustoty vo volumetri d_b (g/ml)** je, že prášok sa pri sypaní cez kazetu volumetra odráža od jej sklíčok, čím sa prevzdušňuje a voľne sa sype do kovovej nádoby s presne stanoveným objemom. Problémom pri tejto metóde môže byť neochota prášku prechádzať cez 1,0 mm otvory sitka, čo som pozorovala u vzoriek LP-A, SPL-100 a zmesí TB-80 s 50% a 75% obsahom LP-A (TB-80 0,50 LP-A, TB-80 0,75 LP-A). Príčinou tohto problému je tendencia týchto látok vytvárať zhluky, čo súvisí aj s veľkosťou ich častíc. Ako je uvedené vyššie, zo sledovaných laktos mali najmenšie častice práve SPL-100 a LP-A. Sypné chovanie LP-A odpovedá menšiemu strednému rozmeru v súlade s údajom výrobcu (stredný rozmer LP-A uvádzaný výrobcom je 60 μ m).¹⁷

Pri stanovovaní **sypnej hustoty pomocou odmerného valca d_c (g/ml)** je veľmi dôležitá technika vrstvenia prášku do valca. Ak je totižto prášok sypaný vo väčšom množstve naraz a z väčšej výšky, môže sa vplyvom vlastnej váhy stlačiť (konsolidovať), čo môže ovplyvniť výslednú hustotu. Ďalším problémom tejto metódy je, že odmerné valce slúžia len na približné meranie objemu, tým pádom je jeho odčítanie nepresné a subjektívne. Výsledky stanovenia sypnej hustoty vo volumetri d_b (g/ml) a sypnej hustoty v odmernom valci d_c (g/ml) som pre laktosy uviedla v Tab. 3 a pre stanovované zmesi v Tab. 4.

Najvyššiu sypnú hustotu mal SPL-100 a najnižšiu LP-G, čo odpovedá výsledkom stanoveným v diplomovej práci J. Pazderkovej.²⁴ U zmesí vykazovala najvyššiu sypnú hustotu zmes TB-80 s 0,25 % LP-A. Zmiešanie TB-80 s vyššou koncentráciou LP-A vedie k tomu, že jemné častice LP-A vyplnili voľné priestory medzi väčšími časticami TB-8. Závislosť medzi sypnou hustotou a koncentráciou LP-A v jeho zmesiach s TB-80 sa ukázala nepriamo úmerná, ako ukazuje (Obr. 19). So zvyšujúcou sa koncentráciou LP-A v zmesiach sa sypná hustota znižovala.



Obr.19: Závislosť sypnej hustoty d_b (g/ml) na relatívnej koncentrácii LP-A v zmesi

Závislosť je možné popísať rovnicou polynomu 2. stupňa v tvare:

$$d_b = -0,0465LP-A^2 + 0,0073LP-A + 0,5835 \quad (7)$$

s koeficientom determinácie $R^2 = 0,9613$, kde symbol d_b (g/ml) je, ako už bolo spomínané vyššie, sypná hustota zistená volumetrom a LP-A v rovnici vyjadruje relatívnu koncentráciu LP-A v jeho zmesi s TB-80.

Je zrejmé že d_b (g/ml) je závislá na veľkosti častíc, a teda že sa jej hodnota znižuje so zmeňovaním častíc. Podobná závislosť bola už skôr popísaná pre veľkostné frakcie sorbitolu.²⁷

Sypná hustota práškov zahrňuje aj voľný priestor medzi časticami, a teda závisí nie len na samotnej hustote prášku, ale aj na priestorovom usporiadaní jeho častíc.²¹ Sypná hustota figuruje v rade ďalších odvodených veličín, ako je porozita alebo Hausnerov pomer. Taktiež je premennou v matematických modeloch

popisujúcich chovanie práškov, ako sú rovnica sypania alebo rovnica lisovania. Rozdiely hodnôt sypnej hustoty získané dvomi metódami (Tab. 3 a 4) poukazujú na fakt, že pri jej stanovení je technika vrstvenia prášku veľmi dôležitá.

9.2 Porozita práškovej vrstvy

Princípom merania hustoty pevných látok plynovým pyknometrom je meranie objemu prášku o známej hmotnosti. Tento objem odpovedá objemu plynu nahradeného práškom. Ako merací plyn sa najčastejšie používa hélium, pre jeho dobrú schopnosť prenikať do malých pórov. Avšak uzavreté póry sú pre plyn nedosiahnuteľné, preto je ich objem zahrnutý do hustoty prášku.²⁸ Napriek tomu sa pri sledovaní vlastností práškov považuje **hustota pevných látok d_s (g/ml)**, zistená héliovou pyknometriou, za najbližšiu pravej hustote.²⁹

Pri tejto metóde je jedným z dôležitých faktorov technika vrstvenia prášku v meracej nádobke. Aby som zaistila dosiahnutie voľne nasypanej vrstvy prášku bez vnesenia subjektívneho faktora, používala som pre plnenie nádobky volumeter.

Hodnoty d_s (g/ml) pre hodnotené laktosy som uviedla v Tab. 12-15. Najvyššia hodnota bola nameraná u LP-A a najnižšia u LP-G.

Z výsledkov uvedených v Tab. 16-18 je zrejмый trend priamo úmerného zvyšovania d_s (g/ml) so zvyšujúcou sa koncentráciou LP-A v jeho zmesiach s TB-80 (Obr. 16), čo zrejme opäť súvisí s vysokým obsahom častíc menších ako 80 μm .²⁴

Namerané hodnoty d_s (g/ml) som použila pre výpočet porozity práškovej vrstvy.

Porozita práškových látok ϵ (%) popisuje množstvo voľného priestoru medzi jednotlivými časticami prášku. Vyjadruje sa ako pomer pravého objemu prášku V_{true} a sypného objemu V_0 , ktorý v sebe zahŕňa pravý objem prášku, objem medzičasticových priestorov a objem vnútorných pórov práškových častíc.²²

K určeniu porozity skúmaných laktos a ich zmesí som použila hustotu pevných látok d_s (g/ml) a sypnú hustotu. Pre ilustráciu rozdielov medzi metódami stanovenia sypnej hustoty som výpočet porozity urobila so sypnou hustotou d_b (g/ml) i d_c (g/ml). Z rozdielov porozity ϵ_b (%) a ϵ_c (%) je opäť zrejмый, že výber metódy stanovenia

sypanej hustoty má na porozitu významný vplyv (Obr. 12 a 13), a to najmä u látok s horšími sypnými vlastnosťami ako je LP-A, u ktorého je viditeľný najväčší rozdiel. Pre komentár k vlastnostiam látok a zmesí je ďalej využitá ε_b (%). Z hodnotených laktos mal najvyššiu porozitu voľne nasypanej vrstvy LP-A, vďaka jeho malej veľkosti častíc, ktoré zachytávajú väčšie množstvo vzduchu ako častice väčšie. Tento fakt sa potvrdil aj u jeho zmesi s TB-80, kde môžeme pozorovať zvyšovanie porozity s narastajúcim množstvom LP-A v zmesi.

Zmeny porozity laktos vo voľne nasypanej vrstve ε_b (%) a po finálnom sklepaní (1250 sklepaní) ε_t (%) najlepšie ilustruje vyjadrenie rozdielu medzi týmito hodnotami. Hodnota tohto rozdielu sa pre hodnotené laktosy zvyšovala v poradí LP-G<TB-80<SPL-100<LP-A (Obr. 14). Najväčšia zmena teda nastala v prípade LP-A a SPL-100. Tieto látky majú zo sledovaných laktos najmenšie častice. Častice malej veľkosti majú tendenciu aglomerovať a vytvárať tak väčšie medzičasticové priestory.²² U hodnotených zmesí LP-A s TB-80 môžeme takisto pozorovať, že porozita ε_b (%) sa zvyšuje pri vyššej koncentrácii LP-A u voľne nasypanej vrstvy, zatiaľ čo po sklepaní je závislosť opačná (Obr. 17). Zároveň so zvyšujúcou sa koncentráciou LP-A v zmesi s TB-80 sa zvyšoval aj rozdiel medzi porozitou voľne nasypanej vrstvy prášku a porozitou sklepanej vrstvy (Obr. 15).

9.3 Konsolidácia

Sledovanie zmien objemu či hustoty vrstvy prášku v závislosti na počte sklepaní patrí k dôležitým parametrom hodnotenia vlastností práškových látok. Tieto zmeny nastávajú vplyvom reorganizácie jednotlivých častíc prášku behom gravitačného sklepania, čo je dej veľmi podobný plneniu toboľiek alebo počiatku lisovania v matrici.² Zároveň získavame informácie o zmene sypných vlastností práškov, ktoré môžu nastať vplyvom rôznych vonkajších otrasov, behom ich skladovania či manipulácie.

Pri stanovovaní **hustoty po strasení d_t (g/ml)** som vychádzala vždy z počiatočného objemu 25,0 ml (V_0) a následne som sledovala jeho zmenu na základe počtu sklepaní, ako je uvedené v metodike. (Obr. 9) Pre overenie predchádzajúcich

výsledkov bolo stanovenie u hodnotených laktos iba orientačné.²⁴ Výsledky som zaznamenala do Tab. 5-11.

Zo stanovovaných laktos mal najvyššiu hustotu po sklepaní SPL-100 a najväčší rozdiel medzi sypnou hustotou a hustotou po sklepaní LP-A, čo odpovedá záverom zo spomínanej diplomovej práce,²⁴ aj vyššie spomínaným rozdielom v porozite vrstvy.

Závislosť zmeny hustoty po sklepaní d_t (g/ml) na počte sklepaní N pre zmesi ukazuje, že k najväčšej zmene hustoty látok došlo v úvode sklepania (prvých 20 sklepaní), kedy dochádza k najväčšiemu uvoľňovaniu vzduchu z vrstvy prášku (Obr. 10).

Obdobne som zo zistených hodnôt sypanej hustoty d_b (g/ml) a hustoty po sklepaní d_t (g/ml) vypočítala Hausnerov pomer (HR).⁵ Hodnota HR pre TB-80, LP-G a SPL-100 odpovedala primeranému toku prášku. Pre LP-A to bol tok priemerný, čo je znova výsledkom jeho malých častíc s vysokou kohezivitou.

Zmenu HR v závislosti na počte sklepaní ukazuje (Obr. 11). I keď Hausnerov pomer nepatrí medzi pravé vlastnosti prášku, sledovanie jeho zmeny v závislosti na počte sklepaní nám dáva dôležité informácie o chovaní prášku počas konsolidácie, pretože dáva do súvislosti sypnú hustotu aj hustotu po sklepaní. U zmesi LP-A s TB-80 je vidieť, že najväčšia zmena jeho hodnôt nastáva medzi 25 % a 50 % obsahom LP-A, čo najviac ovplyvňuje sypné chovanie TB-80. Zvyšovanie koncentrácie LP-A v zmesi nad 50 % už nevyvolalo také veľké zmeny.

9.4 Kinetika konsolidácie

K hodnoteniu rýchlosti sklepania som použila počítačový program OriginPro 7.5, v ktorom som do grafu vyniesla závislosť zmeny objemu práškovej vrstvy na počte sklepaní. U laktos som použila hodnoty objemov z práce Pazderkovej.²⁴ Zo zistených parametrov rovnice som vypočítala hodnotu $N_{1/2}$, ktorá vyjadruje počet sklepaní nutných pre polovičnú redukciu práškovej vrstvy² (Tab. 20). Pre samotné laktosy sa jeho hodnota zvyšovala so znižujúcou sa veľkosťou ich častíc. Podobne u zmesi LP-A s TB-80 som zistila, že čím viac LP-A sa v zmesi nachádza, tým je hodnota $N_{1/2}$ vyššia. Výsledky dobre ukazujú ako veľkosť častíc ovplyvňuje rýchlosť deja. Keďže

vyššia hodnota tohto parametra udáva, že sklepvávanie prášku prebieha pomalšie, znamená to, že malé častice spomaľujú priebeh konsolidácie.

9.5 Špecifický objem

Ďalšou charakteristikou, ktorú som použila pre popísanie konsolidačných vlastností stanovovaných laktos, bol špecifický objem V_{sp} (ml/g). Špecifický objem je prevrátenou hodnotu sypnej hustoty (g/ml) a vyjadruje objem jedného gramu voľne nasypaného prášku. Môže sa využívať ako indikátor posudzujúci celkové množstvo vzduchu vo vrstve voľne nasypaného prášku.² Určila som ho zo sypnej hustoty d_b (g/ml). Napriek tomu, že laktosy sú chemicky rovnaké látky, výsledky ukázali, že ich špecifické objemy ako partikulárne charakteristiky sú výrazne odlišné. Ako ukazuje Obr. 18, medzi špecifickým objemom a porozitou ε_b (%) bola detekovaná lineárna závislosť, a teda zvyšovanie porozity ε_b (%) so zvyšujúcim sa špecifickým objemom V_{sp} (ml/g). Podobne ako špecifický molárny objem látok V_{mol} (ml/mol) by špecifický objem práškového materiálu mohol byť dôležitou charakteristikou látok. Jeho štúdiu bude v budúcnosti venovaná pozornosť pre ďalšie partikulárne materiály.

10 Závery

Napriek tomu, že po chemickej stránke sú hodnotené látky takmer identické zlúčeniny, zložené z molekúl α -laktosy alebo β -laktosy, vplyvom ich rozdielneho spracovania sa výrazne líšia ich sypné a konsolidačné vlastnosti. Z výsledkov meraní, ktoré boli vykonané v tejto diplomovej práci, môžeme konštatovať niekoľko záverov:

1. Sypná hustota (g/ml) je ovplyvnená použitou metódou stanovenia. Výsledky získané meraním vo volumetri a v odmernom valci ukazujú, že rozdiely sú vyššie pre kohézne látky. Najvyššiu sypnú hustotu d_b (g/ml) mal SPL-100 a najnižšiu LP-G. Pre zmesi LP-A s TB-80 bola zistená nepriama úmera medzi sypnou hustotou d_b (g/ml) a koncentráciou LP-A v danej zmesi. Hustota klesá pri zvyšujúcej sa koncentrácii LP-A.
2. Pre študované laktosy sa pravá hustota pevných látok d_s (g/ml) v rozmedzí 1,5272 g/ml až 1,5605 g/ml zvyšovala v poradí LP-G<SPL-100<TB-80<LP-A. Pre zmesi LP-A s TB-80 sa zvyšovala priamo úmerne s množstvom LP-A v zmesi.
3. Pri sledovaní konsolidácie práškov vplyvom sklepania bol zistený najväčší rozdiel medzi sypnou hustotou d_b (g/ml) a hustotou po strasení d_t (g/ml) u LP-A. Podľa všeobecných kritérií hodnotenia sypných vlastností odpovedala hodnota Hausnerovho pomeru pre TB-80, LP-G a SPL-100 primeranému toku prášku a pre LP-A to bol tok priemerný.
4. Pre štúdium kinetiky sklepania je vhodnejšie vyjadrenie zmeny Hausnerovho pomeru na počte sklepaní než zmeny hustoty po strasení d_t (g/ml). U zmesí LP-A s TB-80 bola pozorovaná najväčšia zmena HR u zmesí s 25% a 50% obsahom LP-A. Pri týchto koncentráciách LP-A v zmesi dochádza k najvýraznejšiemu ovplyvneniu sypného chovania TB-80.
5. Z rozdielov medzi porozitou ε_b (%) určenou z d_b (g/ml) a porozitou ε_c (%) určenou z d_c (g/ml) môžeme konštatovať dôležitosť metódy stanovenia sypnej hustoty, najmä pre látky so zlými sypnými vlastnosťami ako je LP-A. Pre vylúčenie subjektívneho faktora pri vrstvení prášku je doporučené plnenie meracej nádoby pyknometra pomocou volumetra. Porozita hodnotených laktos sa pohybovala v rozmedzí 61,93 – 65,26 %. Najvyššiu porozitu voľne nasypného

prášku ε_b (%) mal LP-A. U zmesí LP-A s TB-80 sa porozita voľne nasypanej vrstvy ε_b (%) zvyšovala so zvyšujúcim sa množstvom LP-A v zmesi, čo korešponduje s jeho veľmi malými časticami.

6. Rozdiel medzi porozitou voľne nasypaného prášku ε_b (%) a porozitou sklepanej vrstvy prášku ε_t (%) sa zvyšoval v poradí LP-G<TB-80<SPL-100<LP-A, čo súvisí s veľkosťou častíc. So zvyšujúcou sa koncentráciou LP-A v zmesi s TB-80 sa zvyšuje aj rozdiel medzi porozitou voľne nasypanej vrstvy prášku a porozitou sklepanej vrstvy, pretože LP-A vzhľadom k svojim malým časticiam zachytáva viac vzduchu.
7. Pre hodnotenie rýchlosti konsolidácie je vhodný parameter $N_{1/2}$, ktorý vyjadruje počet sklepaní nutných pre polovičnú redukciu práškovej vrstvy. Pre študované látky a zmesi boli zistené hodnoty v rozmedzí 3,1 - 10,7. Hodnota $N_{1/2}$ sa zvyšuje so znižujúcou sa veľkosťou častíc hodnotenej látky.
8. Bola zistená lineárna priamo úmerná závislosť medzi špecifickým objemom V_{sp} (ml/g) a porozitou voľne nasypanej vrstvy prášku ε_b (%) u hodnotených laktos. Jeho štúdiu bude v budúcnosti venovaná pozornosť pre ďalšie partikulárne materiály.

11 Použitá literatura

- ¹ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 10, s.60-82, ISSN: 0147-8087
- ² 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
- ³ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Kapitola 2.9.16 Sypnost, s. 360
- ⁴ <http://www.power-eng.com/articles/print/volume-117/issue-3/features/prb-coal-material-handling-challenges-and-solutions.html> (k 25.2.2017)
- ⁵ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Kapitola 2.9.36 Tok prášku, s.419-422
- ⁶ BOSCHINI, F., DELAVAL, V., TRAINA, K., VANDEWALLE, N., LUMAY, G.: Linking flowability and granulometry of lactose powder. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 494, s. 312-320. ISSN 0378-5173
- ⁷ LAVOIE, F., CARTILIER, L., THIBERT, R.: New Methods Characterizing Avalanche Behavior to Determine Powder Flow. *Pharmaceutical Research*, 2002, 19 (6), s. 887-893. ISSN 0724-8741
- ⁸ LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J.-C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N.: Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technology*, 2012, 224, s. 19-27. ISSN 0032-5910
- ⁹ HANCOCK, B.C., VUKOVINSKY, K.E., BROLLEY, B., GRIMSEY, I., HEDDEN, D., OLSOFSKY, A., DOHERTY, R.A.: Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, 35, s. 979-990. ISSN 0731-7085
- ¹⁰ SCHULZE, D.: *Powders and Bulk Solids*, 2008. New York: Springer Berlin Heidelberg, 510 s., ISBN 978-3-540-73767-4

-
- ¹¹ JIAN-HWA GUO: Lactose in Pharmaceutical Applications. *Drug Development & Delivery*, 2004. <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/Lactose-in-Pharmaceutical-Applications-466.aspx>
- ¹² MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Lactosum Anhydricum, s. 3012-3014, Lactosum Monohydricum, s. 3014-3015
- ¹³ CHALABALA, M. ET AL.: *Technologie Léků*. 2001. Praha: Galén, 408 s., ISBN 80-7262-128-9
- ¹⁴ <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose-80.html> (k 26.1.2017)
- ¹⁵ <http://www.cphi-online.com/tablettose-80-agglomerated-lactose-prod022893.html> (k 25.2.2017)
- ¹⁶ 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). EDGE, S., KIBBE A., KUSSENDRAGER, K.: Lactose, Anhydrous. s.385-388
- ¹⁷ <http://www.dfepharm.com/en/excipients/lactose/anhydrous-lactose.aspx> (k 26.1.2017)
- ¹⁸ <http://www.dfepharm.com/en/excipients/lactose/granulated-lactose.aspx> (k 26.1.2017)
- ¹⁹ <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/19-spherolac-100.html> (k 26.1.2017)
- ²⁰ <http://www.cphi-online.com/spherolac-100-sieved-lactose-prod022890.html> (k 25.2.2017)
- ²¹ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. s. 416-418
- 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 LUMAY, G., BODSON, C., DELATTRE, L., GERASIMOV, O.: Linking compaction dynamics to the flow properties of powders. *Applied physics letters*, 2006, 89, s. 093505. ISSN 0003-6951

-
- ²⁴ PAZDERKOVÁ, J.: Hodnocení sypných vlastností laktosy. Diplomová práce. 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 68 s.
- ²⁵ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Kapitola 2.9.38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním, s. 422-425
- ²⁶ 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). EDGE, S., KIBBE A., KUSSENDRAGER, K.: Lactose, Monohydrate. s. 329-395
- ²⁷ DVOŘÁKOVÁ, K.: Fraktální aspekty toku sorbitolu. Diplomová práce 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 64 s.
- ²⁸ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. Praha. Grada Publishing. CD-ROM. Kapitola 2.9.23 Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem, s. 394-395
- ²⁹ VIANA, M., JOUANNIN, P., PONTIER, C., CHULIA, D.: About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57, s. 583-593. ISSN 0039-9140