

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



**Studium sypného a konsolidačního chování
farmaceutických volně sypných pomocných látek**

Study of flow and consolidation behaviour of pharmaceutical
free-flowable excipients

Rigorózní práce

Hradec Králové, 2020

Mgr. Hana Janoutová

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

Datum:

Podpis:

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost a cenné rady při vypracování této rigorózní práce.

Obsah

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Abstrakt..... | 6 |
| 2 | Abstract..... | 7 |
| 3 | Seznam zkratek..... | 8 |
| 4 | Zadání..... | 10 |
| 5 | Úvod..... | 11 |
| 6 | Teoretická část..... | 12 |
| 6.1 | Sypnost prášku..... | 12 |
| 6.2 | Faktory ovlivňující sypnost..... | 12 |
| 6.2.1 | Velikost a distribuce velikosti částic..... | 12 |
| 6.2.2 | Tvar a povrch částic..... | 14 |
| 6.2.3 | Obsah vlhkosti..... | 15 |
| 6.2.4 | Vliv přidaných látek..... | 17 |
| 6.3 | Metody měření sypnosti..... | 20 |
| 6.3.1 | Měření stlačitelnosti prášku..... | 20 |
| 6.3.2 | Sypný úhel..... | 22 |
| 6.3.3 | Sypání otvorem..... | 27 |
| 6.3.4 | Smyková cela..... | 29 |
| 6.4 | Použité materiály..... | 31 |
| 6.4.1 | Pearlitol®..... | 31 |
| 6.4.2 | Xylisorb® XTAB..... | 32 |
| 7 | Experimentální část..... | 34 |
| 7.1 | Použité suroviny..... | 34 |
| 7.2 | Použité přístroje..... | 34 |
| 7.3 | Použité metody..... | 34 |
| 7.3.1 | Optická mikroskopie..... | 34 |
| 7.3.2 | Měření sypné a setřesné hustoty..... | 34 |
| 7.3.3 | Měření statického sypného úhlu..... | 35 |
| 7.3.4 | Statistické hodnocení..... | 37 |

| | | |
|-------|---|----|
| 8 | Výsledky | 38 |
| 9 | Diskuse | 63 |
| 9.1 | Mikroskopická charakterizace | 63 |
| 9.2 | Sypná a setřesná hustota..... | 65 |
| 9.3 | Sypný úhel..... | 68 |
| 9.3.1 | Prototyp pro měření AOR..... | 69 |
| 9.3.2 | Automatický tester Erweka..... | 71 |
| 9.3.3 | Porovnání hodnot AOR a AOR _E | 72 |
| 9.3.4 | Vliv velikosti otvoru na sypný úhel..... | 73 |
| 9.4 | Hustota kužele..... | 74 |
| 10 | Závěry | 75 |
| 11 | Použitá literatura | 76 |

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie
Konzultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Uchazeč: Mgr. Hana Janoutová
Název rigorózní práce: Studium sypného a konsolidačního chování farmaceutických volně sypných pomocných látek

Sypnost farmaceutických prášků je důležitou vlastností ovlivňující jejich zpracování. V této práci byly hodnoceny sypné a granulometrické vlastnosti mannitolu (Pearlitol® 200 SD, Pearlitol® 400 DC) a xylitolu (Xylisorb® XTAB 240, Xylisorb® XTAB 400). Byl měřen sypný úhel s využitím automatického testeru Erweka a prototypu odpovídajícího doporučením ASTM pro měření sypného úhlu. Pro hodnocení vlivu průměru otvoru násypky na hodnotu sypného úhlu byly použity otvory o průměru 6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm a 15 mm. Měření sypného úhlu bylo doplněno měřením hustoty vytvořeného kužele. Hodnoty sypného úhlu naměřené na testeru Erweka byly ve všech případech větší než hodnoty naměřené na prototypu. Hodnoty sypného úhlu klesaly s rostoucím průměrem otvoru násypky u obou přístrojů.

3 Seznam zkratek

| Zkratka | Jednotka | Význam |
|------------------|-------------------|---|
| AA | ° | lavinový úhel (<i>avalanche angle</i>) |
| AOR | ° | sypný úhel (<i>angle of repose</i>) |
| AOR _E | ° | sypný úhel (<i>angle of repose</i>) - Erweka tester |
| C | - | koeficient vysypání (<i>discharge coefficient</i>) |
| CMC | - | karmelosa |
| Con | - | konvexita (<i>convexity</i>) |
| ČL 2017 | - | Český lékopis 2017 |
| D | mm | průměr otvoru násypky |
| d _b | g/ml | sypná hustota (<i>bulk density</i>) |
| d _c | g/ml | sypná hustota z odměrného válce (<i>bulk density</i>) |
| d _p | g/ml | hustota kužele |
| d _{pE} | g/ml | hustota kužele - Erweka tester |
| d _t | g/ml | setřesná hustota (<i>tapped density</i>) |
| ECD | μm | ekvivalentní průměr kruhu (<i>equivalent circle diameter</i>) |
| FD | - | lineární fraktální dimenze |
| ff _c | - | koeficient tokové funkce (<i>flow function coefficient</i>) |
| F _{max} | μm | maximální Feretův průměr |
| F _{min} | μm | minimální Feretův průměr |
| g | cm/s ² | gravitační zrychlení |
| h | mm | výška kužele |
| HPMC | - | hypromelosa |
| HR | - | Hausnerův poměr |
| IS | % | index stlačitelnosti (Carrův index) |
| k | - | tvarový koeficient (<i>shape coefficient</i>) |
| m | g | hmotnost |
| M200 | - | mannitol - Pearlitol [®] 200 SD |
| M400 | - | mannitol - Pearlitol [®] 400 DC |

| | | |
|----------------|-----|--|
| MCC | - | mikrokrystalická celulóza |
| N | - | počet sklepnutí |
| PVP | - | povidon |
| r | mm | poloměr základny |
| SD | - | směrodatná odchylka |
| SF | - | tvarový faktor (<i>shape factor</i>) |
| SPH | - | sféricita (<i>sphericity</i>) |
| V | ml | objem kužele |
| V ₀ | ml | sypný objem |
| V _N | ml | setřesný objem |
| W | g/s | hmotnostní rychlost sypání |
| x | cm | průměr částic (Beverloo rovnice) |
| X240 | - | xylitol - Xylisorb® XTAB 240 |
| X400 | - | xylitol - Xylisorb® XTAB 400 |

4 Zadání

Cílem práce je v teoretické části zpracovat přehled faktorů ovlivňujících sypnost a to zejména se zaměřením na přirozené interakce mezi částicemi a chování v práškovém loži, a zpracovat přehled metod pro stanovení sypnosti prášku.

V experimentální části budou hodnoceny volně sypné farmaceutické pomocné látky. Látky budou charakterizovány pomocí optické granulometrie (mikroskop) a bude studována dynamika gravitační konsolidace. Sypnost bude hodnocena pomocí měření sypného úhlu (AOR). Budou porovnány výsledky dvou testerů pro měření sypného úhlu, prototypu pro měření AOR a automatického testeru Erweka. Dále bude studován vliv průměru otvoru násypky na hodnotu AOR.

5 Úvod

Sypnost je komplexní charakteristika prášku, která je ovlivněna nejen vlastnostmi materiálu, ale také okolním prostředím, použitým zařízením nebo testovací metodou. Ve farmaceutické technologii se jedná o významnou a sledovanou vlastnost prášku, protože ovlivňuje zpracovávání materiálu a kvalitu výsledného produktu. Z důvodu mnoha faktorů, které ovlivňují sypnost prášku a její měření, není možné sypnost popsat pouze jednou metodou. Existuje proto celá řada testovacích metod, které jsou založené na různých principech měření sypnosti, a ke kompletnímu popsání sypnosti prášku je často nezbytné porovnat mezi sebou výsledky z několika různých metod. V této práci jsou studovány sypné vlastnosti farmaceutických volně sypných surovin.

6 Teoretická část

6.1 Sypnost prášku

Ve farmaceutickém průmyslu jsou prášky s dobrými tokovými vlastnostmi nezbytným předpokladem pro efektivní a úspěšnou výrobu pevných lékových forem (především tablet a tobolek), které vyhovují kvalitou, jsou hmotnostně a obsahově stejnoměrné. Sypnost prášku má vliv na míchání, homogenizaci, potahování tablet, plnění tobolek, plnění tabletovacího lisu, a proto je potřeba brát ji v úvahu při výrobě přípravku. Tok prášku je komplexní charakteristika a závisí na mnoha faktorech, které ovlivňují interpartikulární síly, jako je například velikost a distribuce velikosti částic, tvar částic, vlastnosti povrchu částic nebo obsah vlhkosti, dále na vnějších podmínkách a zařízení použitém při měření, na skladování a zpracovávání materiálu. Proto nelze dostatečně a kompletně charakterizovat tok prášku pouze jedinou testovací metodou a podmínky pro každý materiál, za kterých tok nevykazuje žádné významné problémy, by měly být experimentálně stanoveny.^{1,2,3}

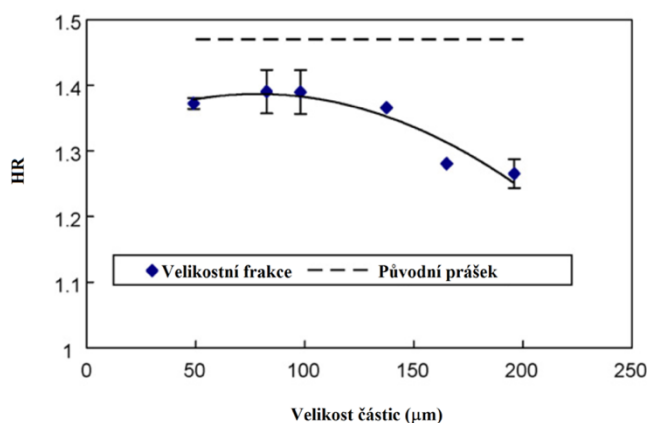
6.2 Faktory ovlivňující sypnost

6.2.1 Velikost a distribuce velikosti částic

Velikost a distribuce velikosti patří mezi významné faktory ovlivňující tok prášku. Částice větší než 250 μm jsou obvykle volně sypné, zatímco částice menší než 10 μm jsou považovány za kohezivní.⁴ Příčinou snížené sypnosti jemných částic jsou interpartikulární síly, a to především van der Waalovy přitažlivé síly, které tvoří 80 - 90 % všech interpartikulárních sil. Proto jemné prášky s velikostí částic pod 30 μm často vykazují špatný tok a tendenci aglomerovat. K redukování van der Waalových sil a zlepšení sypnosti mohou být použity kluzné látky.⁵ Jiní autoři uvádějí, že kohezivní povrchové síly, jako elektrostatické, kapilární a van der Waalovy se stávají významnějšími v porovnání s gravitačními silami, pokud velikost částic klesne pod 100 μm .⁶

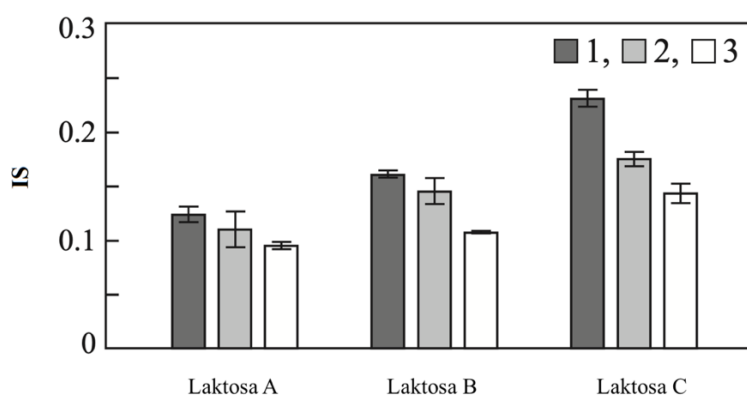
Prášky s uniformní velikostí částic jsou obecně lépe sypné než prášky s širokou distribucí velikosti částic.⁷ U polydisperzních prášků mají nejmenší částice významný vliv na kohezivitu celého prášku a tím i na jeho sypnost. Malé částice jsou schopné adherovat na větší částice a vytvářet kohezivní můstky vyvolané působením sil, jako jsou například van der Waalsovy interakce nebo magnetické dipól-dipól interakce. Čím menší je velikost částic, tím více se tvoří těchto kohezivních můstků, které následně zhoršují sypnost prášku.⁴

Liu a kol.⁸ zkoumali vliv velikosti částic a distribuce velikosti částic na sypnost ibuprofenu. Autoři získali z prášku ibuprofenu frakce různě velkých částic s užší distribucí velikosti částic. K hodnocení sypnosti použili Hausnerův poměr (HR). Z Obr. 1 je patrné, že sypnost se podle klesající hodnoty HR zlepšovala se zvětšující se velikostí částic jednotlivých frakcí. Dále lze z Obr. 1 pozorovat, že i nejmenší velikostní frakce měla podle menší hodnoty HR lepší sypnost než původní prášek ibuprofenu s větší distribucí velikosti částic. To znamená, že nejen velikost částic, ale také distribuce velikosti hraje důležitou roli v sypnosti prášku. Prášek s menší velikostí částic, ale užší distribucí velikosti, může mít lepší tok než hrubší prášek se širší distribucí velikosti částic. Lze tedy říci, že u prášků s úzkou distribucí velikosti částic sypnost významně roste se zvětšující se velikostí částic. U prášků se stejnou střední velikostí částic platí, že čím užší je distribuce velikostí, tím lepší je tok. Menší částice v původním prášku ibuprofenu přispívaly k větší kohezivitě a zhoršené sypnosti.



Obr. 1: Vliv velikosti částic a distribuce velikosti částic na HR ibuprofenu ^{upraveno} podle 8

Podobné výsledky zjistili také Kudo a kol.⁹, kteří studovali vliv distribuce velikosti částic na sypnost 3 druhů granulované laktosy. Použití granulovaných materiálů místo práškových zlepšuje sypnost. K hodnocení sypnosti použili index stlačitelnosti (IS) a metodu sypného úhlu (AOR). Vzorky měly podobné hodnoty středního průměru částic $130,5 \pm 13,5 \mu\text{m}$, ale každý druh laktosy měl 3 různě velké, odstupňované distribuce velikosti částic. Vzorky laktosy s užší distribucí velikosti měly lepší sypnost s nižšími hodnotami AOR a také nižší hodnoty IS než vzorky s širší distribucí velikosti částic (Obr. 2). Výsledky dále ukázaly, že sypnost se zlepšovala při snížení podílu počtu částic s průměrem menším než $100 \mu\text{m}$.



Obr. 2: Vliv distribuce velikosti částic na index stlačitelnosti 3 druhů laktosy.

Distribuce velikosti částic klesá v pořadí 1 (nejširší distribuce velikosti) > 2 > 3 (nejužší distribuce velikosti).^{upraveno podle 9}

6.2.2 Tvar a povrch částic

Kromě velikosti částic je dalším důležitým faktorem ovlivňujícím sypnost tvar částic. Obecně lze říci, že kulovitější částice se sypou lépe než nepravidelné částice. Nepravidelné částice do sebe mohou snáze zapadat a tím zhoršovat sypnost prášku, takový prášek potom může například vytvářet klenby v otvoru násypky. Mezi nepravidelnými částicemi vzniká větší množství interpartikulárních kontaktních bodů, které umožňují vznik silnějších interpartikulárních vazeb. U částic s hrubším povrchem je pravděpodobnost kontaktu mezi povrchy a vzniku vazeb větší, roste tření

mezi částicemi, které zhoršuje sypnost prášku.^{10,11} Vliv hrubosti povrchu částic laktosy na sypnost zkoumali Ferrari a kol.¹², kteří povrch některých částic vyhladili. Částice s takto zarovnaným povrchem a zaoblenými hranami měly lepší sypnost a lepší schopnost zhutnění díky snížení tření mezi částicemi. Větší hladkosti povrchu autoři dále docílili přidávkem magnesium-stearátu.

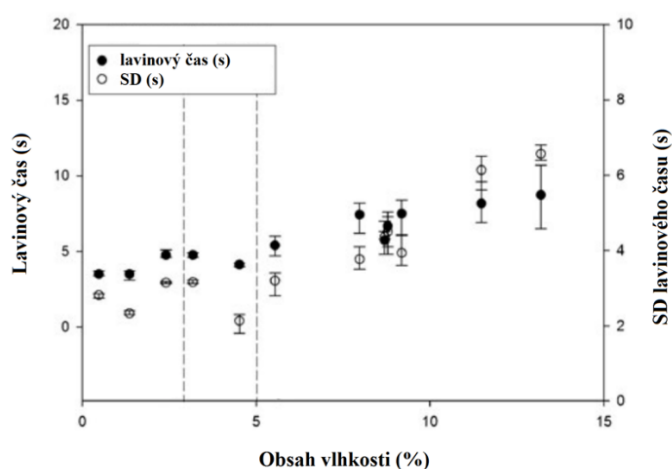
Vliv tvaru částic na sypnost zkoumali Horio a kol.¹³ na mikrokrytalické celulose. Autoři použili různé druhy mikrokrytalické celulosy s rozdílným tvarem částic, od sférických po vláknité. U částic se sledoval poměr střední hodnoty délky a šířky. Částice s větším poměrem délky a šířky měly větší sypný úhel, tedy horší sypnost. Částice s menším poměrem délky a šířky měly sypný úhel menší. Mikrokrytalická celulosa s hodnotou tohoto poměru přibližně 2 je díky lepší sypnosti používána v přímém lisování tablet; jedná se například o Ceolus[®] PH-102. Částice mikrokrytalické celulosy s větší hodnotou tohoto poměru jsou používány ke zvýšení pevnosti tablet, např. Ceolus[®] KG-1000.

6.2.3 Obsah vlhkosti

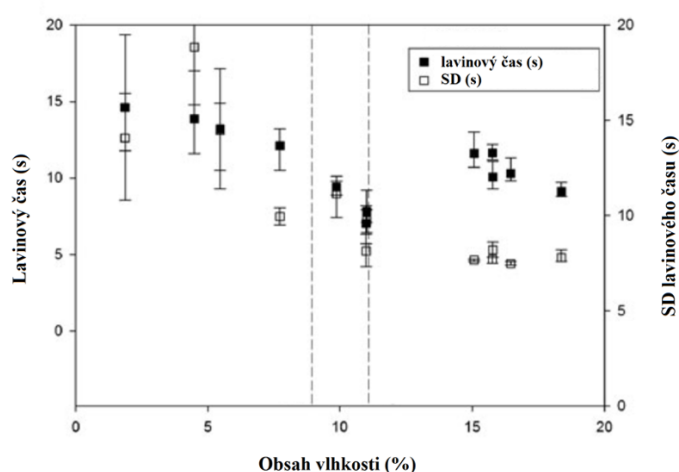
Voda obecně zvyšuje kohezi částic vlivem kapilárních sil a tvorbou kapalinových můstků mezi částicemi. Obzvláště citlivé jsou hygrokopické materiály, u kterých kapalinové můstky vedou k silným interpartikulárním interakcím. Zvyšující se obsah vlhkosti má za následek silnější vrstvu adsorbované vody na povrchu částic a větší pevnost kapalinových můstků mezi částicemi. Ne vždy ovšem zvýšení obsahu vlhkosti vede ke zhoršení sypnosti. Vrstva adsorbované vody na povrchu částice může snižovat tření a mechanické zaklínění mezi částicemi a sypnost se naopak může zlepšovat.¹⁴

Crouter a Briens¹⁵ zkoumali vliv obsahu vlhkosti na sypnost šesti farmaceutických prášků - mikrokrytalická celulosa (MCC), hypromelosa (HPMC), karmelosa (CMC), povidon (PVP), kukuřičný škrob a bramborový škrob. Tradiční statické metody testování sypnosti (Hausnerův poměr, index stlačitelnosti, statický sypný úhel) v této studii dle autorů přinesly pouze obecné trendy se zvyšujícím se obsahem vlhkosti. Detailněji byly změny sypnosti popsány pomocí metody rotujícího bubínku a získaného lavinového času (*avalanche time*). Ten ukázal, že sypnost MCC, CMC, PVP a bramborového škrobu po dosažení kritického obsahu vlhkosti klesala vlivem

silnějších interpartikulárních kapalinových můstků (lze pozorovat na Obr. 3 pro MCC, delší lavinový čas při vyšším obsahu vlhkosti). Odlišné chování bylo zjištěno u kukuřičného škrobu, jehož sypnost se při zvyšujícím se obsahu vlhkosti překvapivě zlepšovala (Obr. 4, kratší lavinový čas značí lepší sypnost) a to díky tomu, že obsažená voda fungovala jako kluzná látka, která pokryla částice kukuřičného škrobu, zvýšila tak vzdálenost mezi částicemi a redukovala vliv van der Waalsových sil. U HPMC nebyly pozorovány žádné významné změny sypnosti, neboť ze všech použitých materiálů byla nejméně hygroskopická.



Obr. 3: Vliv obsahu vlhkosti (%) na lavinový čas (s) u MCC upraveno podle 15



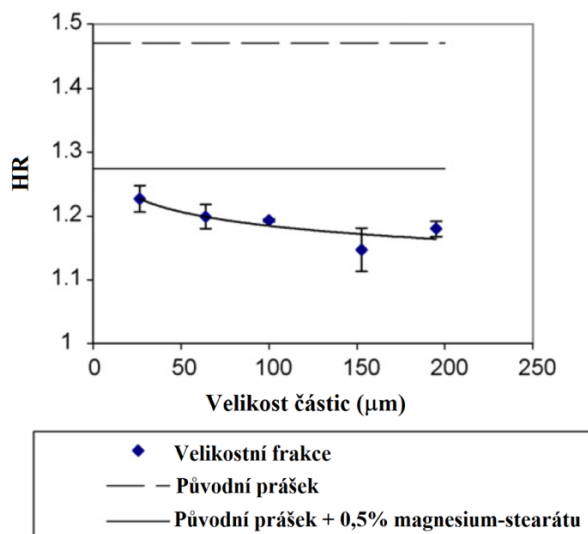
Obr. 4: Vliv obsahu vlhkosti (%) na lavinový čas (s) u kukuřičného škrobu upraveno podle 15

6.2.4 Vliv přidaných látek

Ve farmaceutickém průmyslu se běžně setkáváme s jemnými kohezivními prášky, které mají tendenci aglomerovat z důvodu silných interpartikulárních sil, nejčastěji van der Waalsových sil. Prášky se stávají kohezivními, pokud přitažlivé síly překonají hmotnost částic, a obvykle je tato podmínka splněna pro částice menší než 30 μm .^{16,17} Jednou z významných metod zlepšení sypnosti prášku je přidání kluzné látky. Kluzné látky se přidávají v malém množství, neboť jsou charakterizované malou velikostí částic a v důsledku toho mají samy o sobě velkou tendenci aglomerovat. Na druhou stranu se ale silně adsorbují na povrch větších částic. Kluzná látka se během homogenizace rovnoměrně rozprostře na interagujících částicích, tím zvýší vzdálenost mezi nimi, a tak dochází k redukci van der Waalsových sil. Redukce van der Waalsových sil umožní převládnout gravitačním silám. Nejčastěji používanou kluznou látkou je koloidní oxid křemičitý.¹⁷

Ruzaidi a kol.¹⁸ sledovali vliv kluzné látky koloidního oxidu křemičitého na sypnost ibuprofenu, který se vyznačuje kohezivitou a špatným tokem. Sypnost sledovali pomocí metody statického AOR. Použili směsi s obsahem 0,5 %, 1,0 % a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Průměrný AOR ibuprofenu byl 57,82° (velmi špatná sypnost). Při koncentraci 0,5 % kluzné látky byl AOR 35,79° (dobrá sypnost), při koncentraci 1,0 % byl AOR 35,87° a při koncentraci 2,0 % byl AOR 37,35°. Výsledky ukázaly, že po přidání kluzné látky došlo k výraznému zlepšení sypnosti ibuprofenu a také to, že je důležité stanovení optimální koncentrace kluzné látky ve směsi, protože při vysoké koncentraci kluzné látky může docházet k aglomeraci mezi jejími částicemi a sypnost směsi se může zhoršovat oproti směsím s nižší koncentrací kluzné látky.

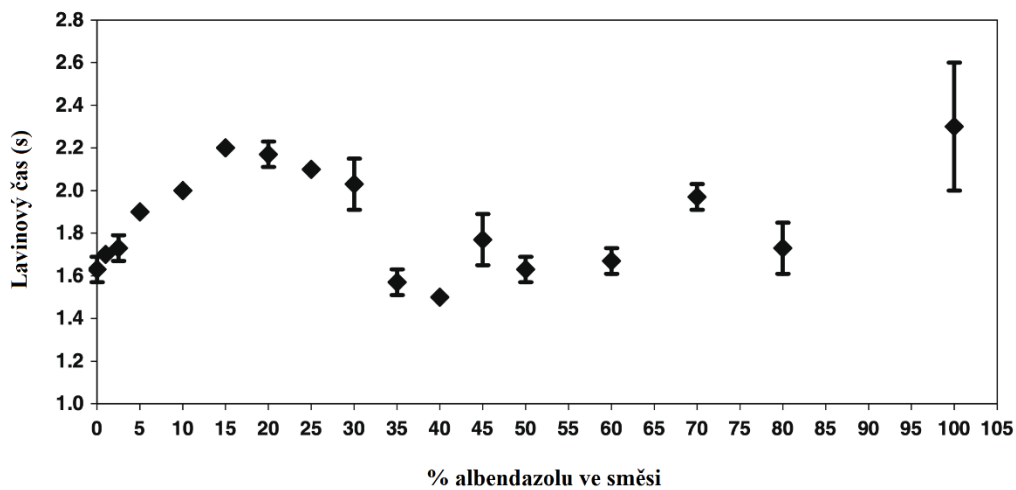
Dalšími látkami modifikujícími povrch a zlepšujícími sypnost prášku jsou například mastek nebo oxid titaničitý.¹⁹ Vliv magnesium-stearátu na sypnost ibuprofenu zkoumali Liu a kol.⁸, přidání 0,5 % magnesium-stearátu zlepšilo sypnost ibuprofenu (snížení hodnoty HR, Obr. 5) díky redukci interpartikulárních kohezivních sil mezi částicemi ibuprofenu s modifikovaným povrchem. Určitou nevýhodou přidání kluzné látky může být následně snížení pevnosti tablet.



Obr. 5: Porovnání HR ibuprofenu bez magnesium-stearátu, ibuprofenu s 0,5 % magnesium-stearátu a různých velikostních frakcí získaných z ibuprofenu s 0,5 % magnesium-stearátu. ^{upraveno podle 8}

Nalluri a Kuentz²⁰ ve své práci studovali sypanost binárních směsí skládajících se z hrubých a jemných materiálů, kdy sypanost není ovlivněna pouze fyzikálně-chemickými vlastnostmi materiálů, ale také vzájemným uskupením (*packing*) různé velkých částic. Použili PrismaLac[®] 40, laktosu s většími hladkými částicemi a dobrým tokem, a albendazol s nepravidelným povrchem, špatným tokem a vysokou kohezivitou. Sypanost byla testována v rotačním bubínku pomocí lavinového času. Už ve velmi malé hmotnostní koncentraci účinné látky (pod 1 %) byla pozorována změna toku v porovnání s čistou laktosou. Zpočátku platilo, že čím více účinné látky bylo přidáno, tím horší sypanost byla. Tento trend se ovšem změnil při koncentraci 20 - 40 % albendazolu, kdy se sypanost naopak začala zlepšovat. Pomocí skenovacího elektronového mikroskopu bylo zjištěno, že malé částice účinné látky zaplnily prostory mezi částicemi excipientu a některé částice albendazolu byly také adherovány na jeho povrch. Adheze účinné látky na laktosu byla dominující v rozmezí přibližně 20 - 40 % albendazolu a dala vzniknout zdánlivě velkým a sférickým částicím, které zlepšily sypanost až na úroveň srovnatelnou s čistou laktosou, jak je vidět na Obr. 6. Další změny lavinových parametrů byly pozorovány kolem koncentrace 80 %

albendazolu, ale takto vysoké koncentrace účinné látky v práškové směsi jsou méně technologicky významné, protože ve velmi vysoké koncentraci jsou vlastnosti práškové směsi definovány především vlastnostmi částic účinné látky.



Obr. 6: Vliv koncentrace albendazolu ve směsi (%) na lavinový čas (s) upraveno podle 20

6.3 Metody měření sypnosti

Lékopis 2017 uvádí základní metody pro zkoušení sypnosti prášku: sypný úhel, index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr, rychlost sypání otvorem a smykovou celou.²¹

6.3.1 Měření stlačitelnosti prášku

Jak již bylo zmíněno, sypnost prášku je výrazně ovlivněna interakcemi mezi částicemi. Tyto interakce mohou být do určité míry popsány porovnáním sypné a setřesné hustoty. K hodnocení sypnosti prášku lze použít dvě základní lékopisné metody, Hausnerův poměr a index stlačitelnosti, které vyjadřují schopnost prášku být stlačován.²¹

Sypná hustota

Sypná hustota je poměr hmotnosti nesetřeseného prášku a objemu, který prášek zaujímá, nebo jinými slovy jako hmotnost prášku, který je naplněn do daného objemu. Tento objem zahrnuje objem samotných částic a zároveň i prostory mezi částicemi. Sypná hodnota tak závisí na hustotě částic prášku (pevné fáze) i na prostorovém uspořádání částic a konsolidačním namáhání práškového lože.^{22,23}

Kohezivní prášky s větším třením mezi částicemi více odolávají kolapsu struktury během vrstvení do nádoby a mají nízkou sypnou hustotu. Jedná se o prášky s malými částicemi, se silnými van der Waalsovými silami, které se obtížněji překonávají působením mechanické síly. Volně sypné, méně kohezivní prášky s nižším třením mezi částicemi se sesouvají snáze a mají vyšší sypnou hustotu. Roli hraje i velikost, u větších částic je oslaben vliv van der Waalsových sil a dochází tím k poklesu kohezivity.^{23,24}

Lékopisné stanovení sypné hustoty se provádí za použití odměrného válce (Metoda 1), kdy se změří objem prášku o známé hmotnosti, nebo stanovením hmotnosti prášku o známém objemu prošlého volumetrem do nádoby (Metoda 2) nebo naplněním do měřicí nádoby (Metoda 3).²⁴

Setřesná hustota

Setřesná hustota se zjišťuje mechanickým sklepáváním nádoby se vzorkem prášku. Se sklepáváním se pokračuje do doby, kdy nejsou pozorovány žádné významné změny

objemu, obvykle do počtu 1250 sklepnutí.²⁴ Struktura kohezivního prášku při sklepnutí kolabuje významněji ve srovnání s volně sypným práškem, u kterého je menší prostor pro konsolidaci. Pokud je mezi částicemi menší tření, částice se během sklepnutí snadněji přeskupují a zhutnění prášku (*packing*) je vyšší.²³

Hausnerův poměr

Hausnerův poměr je poměr mezi setřesnou a sypnou hustotou a je dobrým parametrem odrážejícím míru kohezivitu prášku, tření mezi částicemi a schopnost prášku být stlačován. K poklesu hodnoty Hausnerova poměru dochází při poklesu kohezivitu prášku.²³ Hausnerův poměr větší než 1,4 je známkou velmi kohezivního prášku se špatnou sypností, zatímco hodnoty nižší než 1,25 indikují méně kohezivní, volněji sypný prášek. Hodnoty mezi 1,25 a 1,4 se řadí do přechodné skupiny prášků s určitými kohezivními vlastnostmi.¹⁵

Hausner pozoroval, že čím více se tvar částic vzdaluje od sférického, tím větší je poměr mezi setřesnou a sypnou hustotou. Další testy ukázaly, že Hausnerův poměr klesá se zvětšující se velikostí částic. Vzdělání velikosti částic je spojován s poklesem kohezivitu prášku, prášek se stává sypnějším a HR je menší. U menších částic jsou významné van der Waalsovy síly, které zhoršují sypnost prášku, a HR je větší.^{23,24}

Index stlačitelnosti

Index stlačitelnosti (Carrův index), podobně jako HR, je jednoduchou a rychlou metodou k charakterizaci toku prášku. Index stlačitelnosti IS se vypočítá ze sypného objemu V_0 a setřesného objemu V_N podle následujícího vzorce:^{6,21}

$$IS = 100 \cdot \frac{V_0 - V_N}{V_0} \quad (1)$$

Tab. 1: Hodnocení toku prášku na základě hodnoty HR, IS a AOR.²¹

| Tok | AOR (°) | HR | IS (%) |
|---------------------|----------------|-----------|---------------|
| výborný | 25-30 | 1,00-1,11 | 1-10 |
| dobry | 31-35 | 1,12-1,18 | 11-15 |
| přiměřený | 36-40 | 1,19-1,25 | 16-20 |
| průměrný | 41-45 | 1,26-1,34 | 21-25 |
| špatný | 46-55 | 1,35-1,45 | 26-31 |
| velmi špatný | 56-65 | 1,46-1,59 | 32-37 |
| velmi, velmi špatný | >66 | >1,60 | >38 |

Silva a kol.²⁵ zkoumali vliv způsobu odečítání výsledků zdánlivého objemu z odměrného válce při měření sypné a setřesné hustoty a indexu stlačitelnosti. Použili metodu aritmetického průměru nejvyššího a nejnižšího bodu hladiny prášku a metodu uhlazení povrchu prášku špachtlí před odečtením výsledku, která je povolena Evropským lékopisem, pokud prášek nevytvoří ve válci rovný povrch. Během uhlazování může dojít k drobnému stlačení, které je pravděpodobnější u volně sypných prášků, ve kterých jsou interakce mezi částicemi méně pevné, a může tak dojít k ovlivnění reprodukovatelnosti stanovení. Výsledky získané druhou metodou byly statisticky rozdílné od první metody, a přestože by tyto rozdíly pravděpodobně nebyly technologicky významné, doporučili se zahlazování povrchu prášku při odečítání zdánlivého objemu z odměrného válce vyhnout.

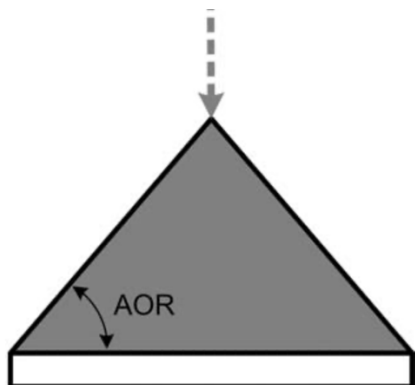
6.3.2 Sypný úhel

Jedná se o jednoduchý a rychlý test, na který je potřeba relativně malé množství vzorku a lze měřit i prášek, který je mírně kohezivní. Existují dva základní typy sypného úhlu, a to statický a dynamický.²⁶

Statický sypný úhel

Při měření statického sypného úhlu se prášek nechá volně sypat z násypky na základnu, dokud se kompletně nezformuje kužel. Testování se ukončí ve chvíli, kdy kužel prášku pokrývá celý průměr základny a další přidání prášku nevede k jeho zachycení na

kuželu, ale prášek sklouzává dolů po úbočí kuželu a spadává z desky. Úhel mezi povrchem kuželu a vodorovnou základnou se nazývá sypný úhel. Vyšší sypný úhel značí větší interpartikulární síly, které snižují schopnost prášku se sypat. Typickým problémem při měření sypného úhlu u prášků s horší sypností je blokáda otvoru násypky, která vyžaduje klepání na násypku. S rostoucí kohezivitou prášku se hodnocení sypného úhlu stává neproveditelné.^{5,27}



Obr. 7: Schematický obrázek měření statického sypného úhlu (AOR) upraveno podle 5

Na hodnotu sypného úhlu má kromě již zmíněných - velikost a tvar částic, hustota, obsah vlhkosti, vliv i řada dalších faktorů - segregace, hrubost základny, výška sypání a rychlost zvedání zásobníku, množství použitého materiálu atd.²⁸

Geldart a kol.²⁶ poukázali na to, že neexistuje obecná shoda na tom, jaký vzhled nebo jakou velikost má mít zařízení pro měření AOR, jakým způsobem provést test nebo jaké optimální množství vzorku použít. Násypka může být fixní, nebo se pomalu zvedat podle toho, jak se tvoří kužel, aby se minimalizoval efekt padajících částic. Sypání se zastaví ve chvíli, kdy kužel dosáhne předem určenou výšku nebo šířku.²⁸ Statický AOR se tedy může měřit při fixní výšce kuželu, nebo při fixní základně kuželu.²⁶

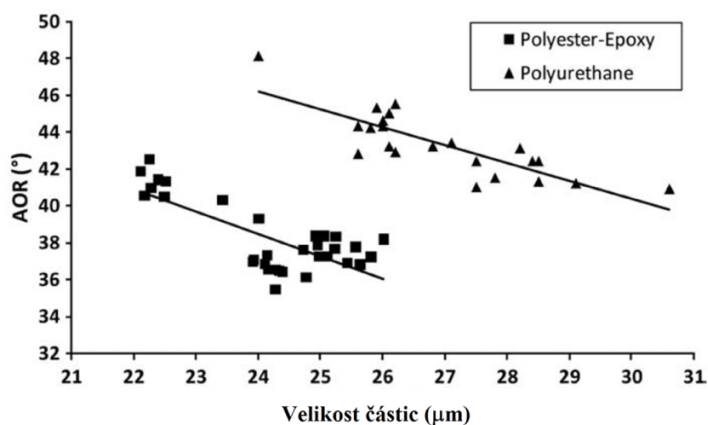
AOR menší než 30° indikuje dobrou sypnost, 30° - 45° mírnou kohezivitu, 45° - 55° vysokou kohezivitu, nad 55° velmi vysokou kohezivitu a velmi omezenou sypnost. Jindy se při hodnocení sypnosti jako hraniční hodnota AOR považuje 40° , AOR větší

než 40° indikuje kohezivní prášek, AOR menší než 40° značí nekohezivní prášek.^{26,29,30}

Geldart a kol.²⁶ ukázali, že korelace mezi sypným úhlem a Hausnerovým poměrem je dobrá. Hausnerův poměr klesá s rostoucí velikostí částic, kdy dochází k poklesu kohezivnosti prášku. Ten samý trend je pozorován i u sypného úhlu. Sypný úhel klesá s rostoucí velikostí částic, kdy prášky přechází od kohezivních k více sypným. Oba parametry jsou dobrými indikátory sypnosti prášku. Autoři preferovali sypný úhel před HR, protože jeho měření je jednodušší a zahrnuje více pohybu prášku, který se často vyskytuje při zpracovávání prášku.

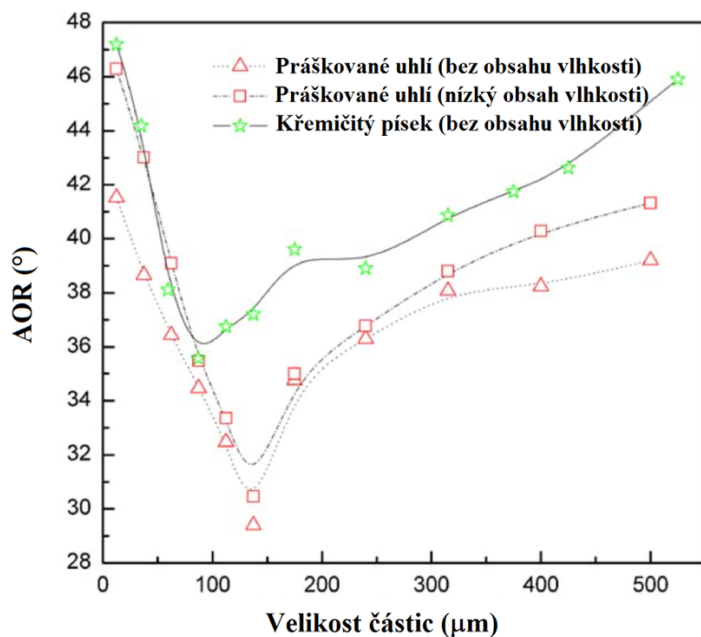
Charakterizace sypnosti prášku pomocí sypné a setřesné hustoty, Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti a statického sypného úhlu jsou rychlé metody, které poskytují základní představu o sypnosti a konsolidaci materiálu. Jedná se ale o jednoduché indikátory, které nemusí být ve všech případech spolehlivým ukazatelem sypnosti kvůli komplexní povaze toku, který závisí na materiálu i na vnějších faktorech. Proto je důležité studovat i dynamické chování prášku, například rychlost sypání otvorem nebo lavinové testování.²⁷

Krantz a kol.⁵ studovali sypnost dvou různých práškových materiálů určených k tzv. práškovému potahování (*powder coating*), a to prášek z polyuretanu a polyester-epoxy pryskyřice. Od každého materiálu použili šarže s různými středními velikostmi částic v celkovém rozsahu 22 až 31 μm , oba prášky navíc obsahovaly kluzné látky zlepšující sypnost. K hodnocení sypnosti použili metodu statického sypného úhlu (AOR). Vztah mezi AOR (°) a velikostí částic (μm) znázorňuje Obr. 8. Oba prášky vykazovaly trend vyššího AOR při snižující se velikosti částic. Vyšší AOR značí vyšší interpartikulární síly, které redukují schopnost prášku se sypat. Podle zkušeností autorů je AOR pod 40° nezbytný pro snadné zacházení s práškem a jeho bezproblémové použití v obalovacím procesu. Z výsledků se dá očekávat, že prášek z polyuretanu bude mít při zpracování vyšší riziko horšího toku, zatímco polyester-epoxy prášek s velikostí částic větší než 23 μm by problémy s tokem mít neměl.



Obr. 8: Vliv velikosti částic (μm) na sypný úhel AOR ($^\circ$) upraveno podle 5

Wang a kol.³¹ zkoumali vliv velikosti částic a obsahu vlhkosti na statický sypný úhel práškového uhlí a křemenného písku. Zvyšující se obsah vlhkosti zhoršoval sypnost práškového uhlí, což je patrné i z Obr. 9, kdy už malý obsah vlhkosti vedl k většímu AOR. Na Obr. 9 je dále znázorněn vliv velikosti částic na AOR. U malých částic, s velikostí pod určitou kritickou hodnotou, se při zvětšující velikosti částic snižoval AOR, a tudíž se zlepšovala sypnost. Naproti tomu u částic, které byly větší než kritická hodnota, docházelo při zvětšování velikosti částic ke zvyšování AOR a tedy zhoršování sypnosti.

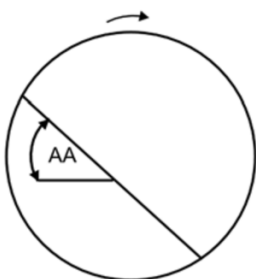


Obr. 9: Vliv velikosti částic (μm) na sypný úhel AOR ($^\circ$) upraveno podle 31

Vliv tvaru částic na sypný úhel zkoumali Wei a kol.³² u železné rudy. Použili sférické pelety o velikosti 13-15 mm a cylindrické a kónické částice se stejným průměrem základny 14 mm a stejnou výškou 10 mm, ale různou sféricitou (pelety 1,0; válce 0,86; kužely 0,67). Sféricita je definována jako poměr povrchu koule a povrchu částice se stejným objemem a ukazuje, jak blízko se tvar objektu blíží matematické kouli. Experimentálně naměřené průměrné hodnoty AOR ($^{\circ}$) byly pro sférické částice $33,2^{\circ}$, pro válcovité částice $35,5^{\circ}$ a pro kónické částice $37,8^{\circ}$. Větší sypný úhel byl naměřen u částic s větší odchylkou tvaru částice od koule, naopak sférické částice měly nejmenší AOR ve srovnání s dalšími dvěma tvary. Nepravidelné částice mají kvůli svému tvaru vyšší riziko zaklínění mezi sebou a z toho plynoucí horší sypnost a vyšší hodnotu AOR.

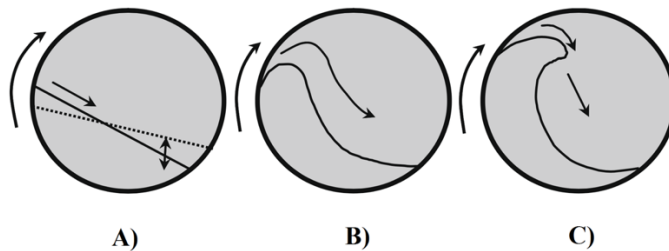
Dynamický sypný úhel

Dynamický sypný úhel se nejčastěji stanovuje v rotujícím válci nebo bubínku a jedná se o úhel (vztažený k vodorovné rovině), který tvoří proudící prášek. Takzvané lavinové testování se používá k hodnocení dynamických tokových vlastností a je vhodné i pro měření poměrně kohezivních prášků. Během rotace je prášek unášen po stěně bubínku, dokud nedosáhne nestabilní pozice, kdy nastává tok částic v bubínku (lavina). Během rotace počítač monitoruje úhel povrchu prášku a zaznamená jeho největší hodnotu v maximální pozici právě před začátkem laviny, tzv. lavinový úhel (*avalanche angle, AA*). Dalším sledovaným parametrem je lavinový čas (*avalanche time*), tj. průměrný čas mezi sesuvy, a lavinová energie (*avalanche energy*), vypočítaná z rozdílů potenciální energie prášku před a po sesuvu.^{5,20,21,27}



Obr. 10: Schematický obrázek měření lavinového úhlu AA ($^{\circ}$) upraveno podle 27

Rozlišují se 3 základní vzorce chování prášku během lavinového testování - sesuvné proudění (*slumping*), kaskádové proudění (*cascading*) a přejevové proudění (*cataracting*), které je typické pro kohezivní prášky.³³ Kohezivní, špatně sypné prášky se hromadí po obvodu rotujícího bubínku, vytváří se hřeben a lavinový čas se prodlužuje.¹⁵



Obr. 11: Základní vzorce toku prášku během lavinového testování - A) sesuvné proudění, B) kaskádové proudění, C) přejevové proudění ^{upraveno podle 20}

Vyšší hodnoty lavinového úhlu a lavinové energie a relativně malé množství sesuvů za časový interval (tzn. delší lavinový čas) se očekávají pro kohezivní prášky. Dobrá sypnost se naopak vyznačuje nízkými hodnotami lavinové energie a krátkým lavinových časem. Experimentální výsledky ukazují dobrou korelaci mezi statickým a dynamickým (lavinovým) sypným úhlem. Hlavní výhodou lavinového testování je, že mohou být analyzovány i více kohezivní vzorky, které by nemohly být testovány všemi klasickými metodami, jako například metodou rychlosti sypání otvorem.²⁷

6.3.3 Sypání otvorem

Testování sypnosti prášku pomocí rychlosti sypání otvorem násypky díky gravitační síle vyžaduje reprodukovatelný a uniformní tok. Proto je tato metoda primárně doporučována pro volně sypné materiály, které nevykazují žádné významné poruchy toku, a naopak není vhodná pro kohezivní materiály. Měří se obvykle jako hmotnost prášku, který se vysypal ze zásobníku za časový interval. Tato zkouška je velmi závislá na podmínkách měření (typ a materiál zásobníku, velikost a tvar výstupního otvoru, průměr a výška práškového lože, metoda měření rychlosti sypání atd.), a proto není

dostupná žádná obecná míra sypnosti (na rozdíl od HR nebo AOR) a srovnání publikovaných výsledků je obtížné.^{21,27}

Dle lékopisného doporučení se má použít válcový zásobník s průměrem otvoru větším než šestinásobek průměru částic, průměr válce má být větší než dvojnásobek průměru otvoru, výtokový otvor má být kruhový. Pokud je výška lože prášku mnohem větší než průměr otvoru, je rychlost sypání prakticky nezávislá na výšce vrstvy prášku. Pokud je výška vrstvy prášku menší než dvojnásobek průměru válce, rychlost sypání se často zrychluje.^{21,27}

Rychlost sypání prášku předpovídá rovnice 2 (Beverloo a kol.³⁴). Její validita byla testována pro monodisperzního vzorky s průměrem částic větší než 0,5 mm a průměrem otvoru zásobníku dostatečně velkým, aby se předešlo nepravidelnostem toku. To znamená, že rychlost sypání se řídí Beverloo zákonem, pouze pokud je průměr otvoru mnohem větší než průměr částic, takže nedochází k tvorbě klenby.³⁵

$$W = C d_b \sqrt{g} (D - kx)^{5/2} \quad (2)$$

| | |
|-------|--|
| W | hmotnostní rychlost sypání (g/s) |
| C | koeficient vysypání (<i>discharge coefficient</i>) |
| k | tvarový koeficient (<i>shape coefficient</i>) |
| d_b | sypná hustota (g/ml) |
| g | gravitační zrychlení (cm/s^2) |
| D | průměr otvoru zásobníku (cm) |
| x | průměr částic (cm) |

Z rovnice je vidět, že rychlost sypání závisí na průměru otvoru zásobníku, průměru částic a sypné hustotě prášku. Empirické koeficienty C a k se určují experimentálně pro každou látku a nádobu. Pro částice menší než 0,5 mm je rychlost sypání ovlivněna efektem tlakového gradientu vzduchu.³⁵

Hsiau a kol.³⁶ zkoumali vliv aerace na rychlost sypání křemičitého písku různých velikostí v uzavřeném a otevřeném silu. Velikost částic byla záměrně zvolena větší než 90 μm s cílem redukovat kohezivní efekt mezi částicemi. U jemného písku se

střední velikostí částic menší než 256 μm se s klesající velikostí částic prodlužoval čas sypání vlivem vzestupného toku vzduchu, a to významněji v uzavřeném systému. U hrubších částic vzduch proudil vzhůru mezerami mezi částicemi bez významného ovlivnění toku a čas sypání se významně nelišil u otevřeného a uzavřeného sila. Jemnější prášky mají malou permeabilitu, vzduch má obtíže procházet a působí nepředvídatelný, méně stabilní tok a nižší rychlost sypání.

Hsiau a kol.³⁷ zkoumali také vliv okolního tlaku vzduchu na sypání křemičitého písku různých velikostí v uzavřeném silu. U hrubších částic byly rozdíly v rychlosti sypání při použití různých okolních tlaků (1 atm a 0,05 atm) malé; vliv tlakového gradientu tedy může být při sypání hrubších částic zanedbán. Při sypání jemného písku ale vznikal kvůli nízké permeabilitě tlakový gradient, který prodlužoval dobu sypání, a tento gradient byl významnější při použití vyššího okolního tlaku. U menších částic je tedy vliv okolního tlaku vzduchu na proces sypání mnohem významnější. Rychlost sypání jemných prášků může zvýšena snížením okolního tlaku vzduchu.

6.3.4 Smyková cela

Ne všechny prášky mohou být měřeny pomocí předchozí metody. Kohezivní prášky mohou tvořit krátery, klenby a blokády otvoru. Pro takové prášky je preferována smyková cela, která měří sílu potřebnou k uvedení lože konsolidovaného prášku do smyku, tj. stavu překonání soudržných sil. Tato síla proto přímo odpovídá interakcím mezi částicemi práškové vrstvy.²⁷

Během měření je vzorek prášku ve smykové cele stlačen (konsolidován), následně je smykově namáhán pohybem mezi horní pohyblivou částí a dolní fixní základnou přístroje a stanovuje se síla potřebná ke smýknutí vrstvy prášku pomocí pohyblivé horní části. Existují různé druhy smykových cel - válcová smyková cela, smyková cela prstencového typu, deskového typu atd.^{20,21}

Z měření pomocí smykové cely se získává řada parametrů, například meze toku (*yield loci*), které představují závislost mezi normálovým (*shear stress*) a smykovým (*shear strain*) napětím, úhel vnitřního tření, tlaková pevnost (*unconfined yield strength*), pevnost v tahu, koeficient tokové funkce (*flow function coefficient*) a další.^{20,21,38}

Sypnost lze charakterizovat pomocí poměru mezi hlavním napětím při konsolidaci (*major consolidation stress*) a tlakovou pevností (*unconfined yield strength*). Tento poměr se nazývá koeficient tokové funkce ff_c . Vyšší hodnota indikuje lepší tok nebo velmi malé tření mezi částicemi a nízkou kohezi, čím menší je hodnota ff_c , tím více je prášek kohezivní (špatně sypný). Pro klasifikaci sypnosti prášku na základě ff_c se využívá stupnice podle Jenikeho:^{6,38}

$ff_c < 2$ velmi kohezivní a netekoucí prášek

$2 < ff_c < 4$ kohezivní

$4 < ff_c < 10$ snadno sypný

$ff_c > 10$ volně sypný

Smykové testování poskytuje nejpodrobnější charakterizaci tokových vlastností partikulárních materiálů, ale je to metoda poměrně pracná, časově a finančně náročná, vyžaduje značné množství materiálu a dobře vyškoleného pracovníka, navzdory moderním automatizovaným a počítačem řízeným testovacím zařízením.^{21,39} Smyková cela měří sypnost za konsolidovaného stavu prášku, kdy ale mohou být rozbity aglomeráty částic, které za určitých podmínek mohou vznikat in situ a zlepšovat či naopak zhoršovat sypnost prášku, a výsledné hodnocení sypnosti získané pomocí smykové cely se může lišit od jiných metod testování tokových vlastností, například od lavinového testování.²⁰

Prášková reometrie

K novým metodám hodnocení sypnosti práškových materiálů patří prášková reometrie. Sleduje se rezistence práškového lože k pohybu rotujícího míchadla (rotoru), které je ponořené v práškovém loži. Rezistence k toku je výsledkem interpartikulárních sil a tření mezi částicemi a připomíná koncept viskozity popisované v reologii kapalin. Měří se síla potřebná k rotaci míchadla konstantní rychlostí během pohybu rotoru práškem směrem nahoru a dolů a zaznamenává se vertikální práce, kterou rotor během pohybu v práškovém loži vykoná. Měření může probíhat s práškem ve fluidizovaném nebo nefluidizovaném stavu. Čím je prášek kohezivnější, tím větší je síla potřebná k souvislému pohybu rotoru práškem, neboť kohezivní prášky mají

silnější interpartikulární síly a vyšší tření mezi sousedícími částicemi. Rotor může mít různé tvary (válcový rotor, dvoulopatková turbína atd.).^{40,41}

Příkladem je Freemanův práškový reometr FT4, který umožňuje hodnotit vlastnosti partikulárních materiálů za různých podmínek.⁴² Díky vertikálnímu pohybu rotoru se měří tok prášku v omezeném nebo neomezeném prostoru. Při pohybu dolů rotor tlačí prášek do omezeného prostoru, dochází k jeho konsolidaci a požadovaná práce k rotaci míchadla je větší. Tato práce se nazývá základní energie toku (*basic flowability energy*). Rezistence k toku se v tomto případě skládá ze dvou sil, rotační síly a vertikální práce míchadla. Prášek je v pohybu omezen dnem nádoby, a tak se tento parametr může použít jako indikátor sypnosti prášku, který je nucen k pohybu, například ve šroubovém podavači. Při pohybu rotoru nahoru je prášek zvedán do otevřeného prostoru a k rotaci míchadla je potřeba menší práce, tato práce se nazývá specifická energie (*specific energy*). Při pohybu míchadla nahoru dochází k provzdušnění práškového lože. V pohybu prášku nahoru nic nebrání, takže tento parametr se může použít jako indikátor toku prášku, který je v nekonsolidovaném nebo bezzátěžovém stavu a jeho pohyb není omezen, například během plnění za nízkého tlaku nebo míchání při nízké rychlosti. Oba tyto testy měří tok prášku dynamickým způsobem.^{40,41,43}

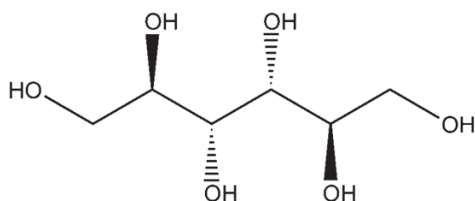
6.4 Použité materiály

6.4.1 Pearlitol®

Jedná se o skupinu pomocných látek, které se používají v perorálních a orálních lékových formách jako plnivo a sladidlo. Chemickým složením odpovídají mannitolu. Jsou vhodné pro výrobu tablet perorálních, dispergovatelných v ústech, žvýkacích a šumivých nebo pro výrobu tvrdých tobolek. Výroba mannitolu spočívá v přeměně škrobu na roztok glukosy a mannosy, ze kterého se katalytickou hydrogenací získává sorbitol a mannitol. Mannitol a sorbitol se poté separují na základě rozdílů v rozpustnosti ve vodě.^{44,45,46}

Na trhu jsou dostupné různé druhy Pearlitolu®, od práškových po granulované, lišící se podle velikosti částic. Ve své práci jsem použila 2 druhy granulovaného mannitolu

- Pearlitol® 200 SD, tj. sprejově sušený mannitol, s nízkou sypnou hustotou a středním rozměrem částic udaným výrobcem 160 µm nebo 200 µm v závislosti na použité granulometrické metodě, a Pearlitol® 400 DC vyráběný extruzí taveniny, se středním rozměrem částic 400 µm a vysokou sypnou hustotou. Oba tyto materiály jsou díky svým vlastnostem vhodné pro přímé lisování. Tyto látky vykazují velmi nízkou hygroskopicitu a mají charakter volně sypných materiálů.^{44,45,46,47}

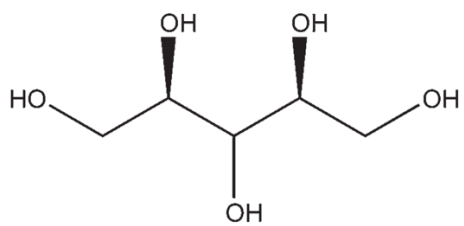


Obr. 12: Strukturní vzorec mannitolu⁴⁸

6.4.2 Xylisorb® XTAB

Jedná se o granulovaný koprocesovaný xylitol. Průmyslově se xylitol získává z různých typů hemicelulosity obsažených například ve dřevě, kukuřičných klasech, slupkách nebo skořápkách. Tyto suroviny obsahují xylan, který se hydrolyzou převádí na xylosu, a xylosa se následně redukuje hydrogenací na xylitol.⁴⁹ Xylisorb® XTAB je vhodný pro přímé lisování, používá se jako plnivo a sladidlo. Pro své výborné organoleptické vlastnosti se nejčastěji používá při výrobě žvýkacích tablet.^{44,50}

Ve své práci jsem použila 2 druhy granulovaného xylitolu pro přímé lisování - Xylisorb XTAB® 240 se středním rozměrem částic 240 µm, který je granulovaný pomocí dextrinu a obsahuje 95 % xylitolu a 5 % kukuřičného dextrinu. Dále jsem použila Xylisorb XTAB® 400 se středním rozměrem částic udaným výrobcem 300 µm nebo 400 µm v závislosti na použité granulometrické metodě. Tento xylitol je granulovaný pomocí sodné soli karmelosy (2 %).^{44,50,51,52}



Obr. 13: Strukturní vzorec xylitolu⁴⁹

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Mannitol - Pearlitol® 400 DC (Roquette)

Mannitol - Pearlitol® 200 SD (Roquette)

Xylitol - Xylisorb® XTAB 400 (Roquette)

Xylitol - Xylisorb® XTAB 240 (Roquette)

7.2 Použité přístroje

Prototyp pro měření AOR

Automatický tester pro měření sypanosti GTB (Erweka GmbH, Germany)

Přístroj na měření setřesné hustoty (Erweka GmbH, Germany)

Optický mikroskop Olympus BX51 s digitální kamerou (Olympus GmbH, Germany)

7.3 Použité metody

7.3.1 Optická mikroskopie

Na podložní sklíčko jsem nanesla malé množství prášku. Abych předešla vzniku aglomerátů, vzorek jsem sypala přes sítko. Použila jsem objektiv se zvětšením 10x, rozlišení kamery 1360 x 1024, fotoaparátu 1360 x 1024, konektivitu pixelu 8. U fraktální dimenze byl počet kroků nastaven na 20.

Změřila jsem přibližně 300 částic od každého vzorku. U částic jsem sledovala maximální Feretův průměr (F_{max}), minimální Feretův průměr (F_{min}), tvarový faktor (SF), sféricitu (SPH), ekvivalentní průměr kruhu (ECD), konvexitu (Con), lineární fraktální dimenzi (FD). Data jsem zpracovávala pomocí softwaru pro zobrazení a analýzu - ANALYSIS AUTO. Na Obr. 16 je ilustrován vzhled částic; výsledky mikroskopického měření jsou uvedeny v Tab. 2.

7.3.2 Měření sypané a setřesné hustoty

Odměrný válec o objemu 100 ml jsem naplnila vzorkem o hmotnosti $m = 50$ g a na stupnici odměrného válce jsem odečetla sypaný objem V_0 (ml); poté jsem válec

upevnila do sklepvacího přístroje Erweka. Pro hodnocení dynamiky sklepvání jsem odečetla setřesný objem V_N (ml) v závislosti na počtu sklepnutí N v rozmezí 2 - 1250 sklepnutí.

Ze známé hmotnosti a zjištěného objemu jsem vypočítala sypnou hustotu d_c (g/ml) při $N = 0$ a setřesnou hustotu d_t (g/ml) při $N = 2 - 1250$ jako podíl hmotnosti a objemu práškového lože.

Ze sypné d_c (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml) jsem vypočítala Hausnerův poměr HR .

$$HR = \frac{d_t}{d_c} \quad (3)$$

Výsledky jsou uvedeny v Tab. 3, 4, 5 a 6 a na Obr. 17, 18 a 19.

7.3.3 Měření statického sypného úhlu

Na měření sypného úhlu (AOR , *angle of repose*) jsem využila dva přístroje: prototyp a automatický tester Erweka.

Pro měření jsem použila nerezovou kónickou násypku 200 ml s vyměnitelnými otvory o průměru 6,0 mm, 8,0 mm, 10,0 mm, 12,0 mm a 15,0 mm.

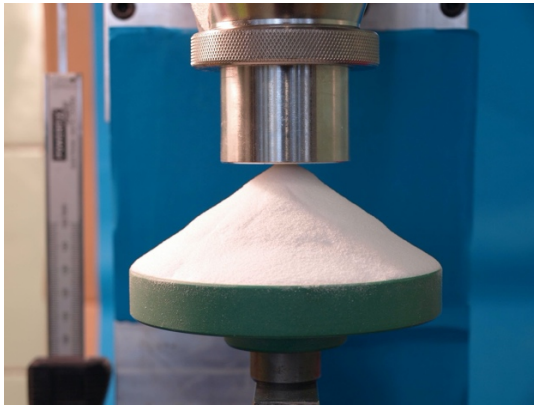
Měření na prototypu

Základnu o velikosti 10,0 cm jsem upevnila na přístroj a vodováhou zkontrolovala vodorovnou polohu. Základnu jsem naplnila měřeným materiálem a zarovnal do roviny. Kužel se sypal na tuto vrstvu prášku.

Zvolený otvor jsem nasadila na násypku a celou sestavu vložila do držáku. Násypku jsem umístila těsně nad povrch materiálu tak, aby se přístroj nedotýkal povrchu materiálu, a použila jsem takové množství materiálu, které přibližně stačilo na vytvoření kužele (cca 50-70 g). Pomocí vodováhy jsem zkontrolovala vodorovnou polohu násypky.

Násypkou jsem pomalu pohybovala směrem nahoru, aby se pomalu tvořil kužel materiálu. Sypání jsem ukončila ve chvíli, kdy došlo k přesypání vzorku přes okraj celé základny. Pomocí měřidla jsem změřila výšku kužele. Z výšky kužele h (mm) a známého poloměru základny r (mm) jsem vypočítala sypný úhel AOR ($^\circ$).

$$tg(AOR) = \frac{h}{r} \quad (4)$$



Obr. 14: Ilustrace měření sypného úhlu na prototypu

Kužel jsem stáhla do vytárované záchytné nádoby a zvážíla. Ze zjištěné výšky a poloměru výměnné základny jsem podle rovnice 5 vypočítala objem kužele V (ml) a následně z hmotnosti kužele m (g) jsem vypočítala hustotu kužele d_p (g/ml).

$$V = \frac{1}{3} \pi r^2 h \quad (5)$$

Měření jsem opakovala 10x, vyjádřila jsem průměr a směrodatnou odchylku (SD). Výsledky jsou uvedeny v Tab. 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 a 21 a na Obr. 30 a 32.

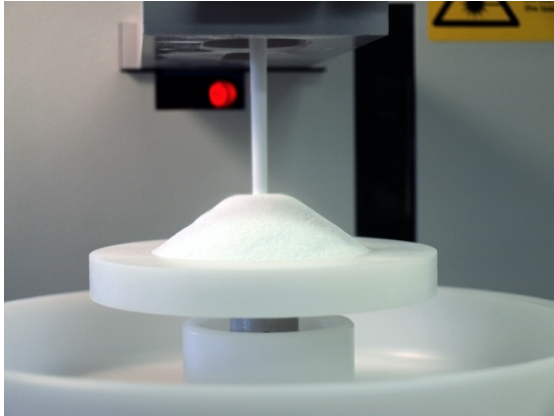
Měření na automatickém testeru Erweka

Základnu o velikosti 10,0 cm jsem upevnila na přístroj a nasadila násypku se zvoleným otvorem. Násypku jsem naplnila cca 50-70 g materiálu. Na přístroji jsem nastavila automatické měření sypného úhlu a spustila měření. Když došlo k vysypání vzorku, přístroj pomocí laserového paprsku změřil sypný úhel. Poté jsem pomocí zabudovaných vah zjistila hmotnost vytvořeného kužele.

Ze zjištěného sypného úhlu AOR_E ($^\circ$) jsem vypočítala výšku kužele h (mm) a následně z výšky a známého poloměru základny r (mm) podle rovnice 5 jsem vypočítala objem kužele V (ml). Objem jsem využila k výpočtu hustoty kužele d_{pE} (g/ml).

Měření jsem opakovala 10x, vyjádřila jsem průměr a směrodatnou odchylku (SD).

Výsledky jsou uvedeny v Tab. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 a 22 a na Obr. 31 a 33.

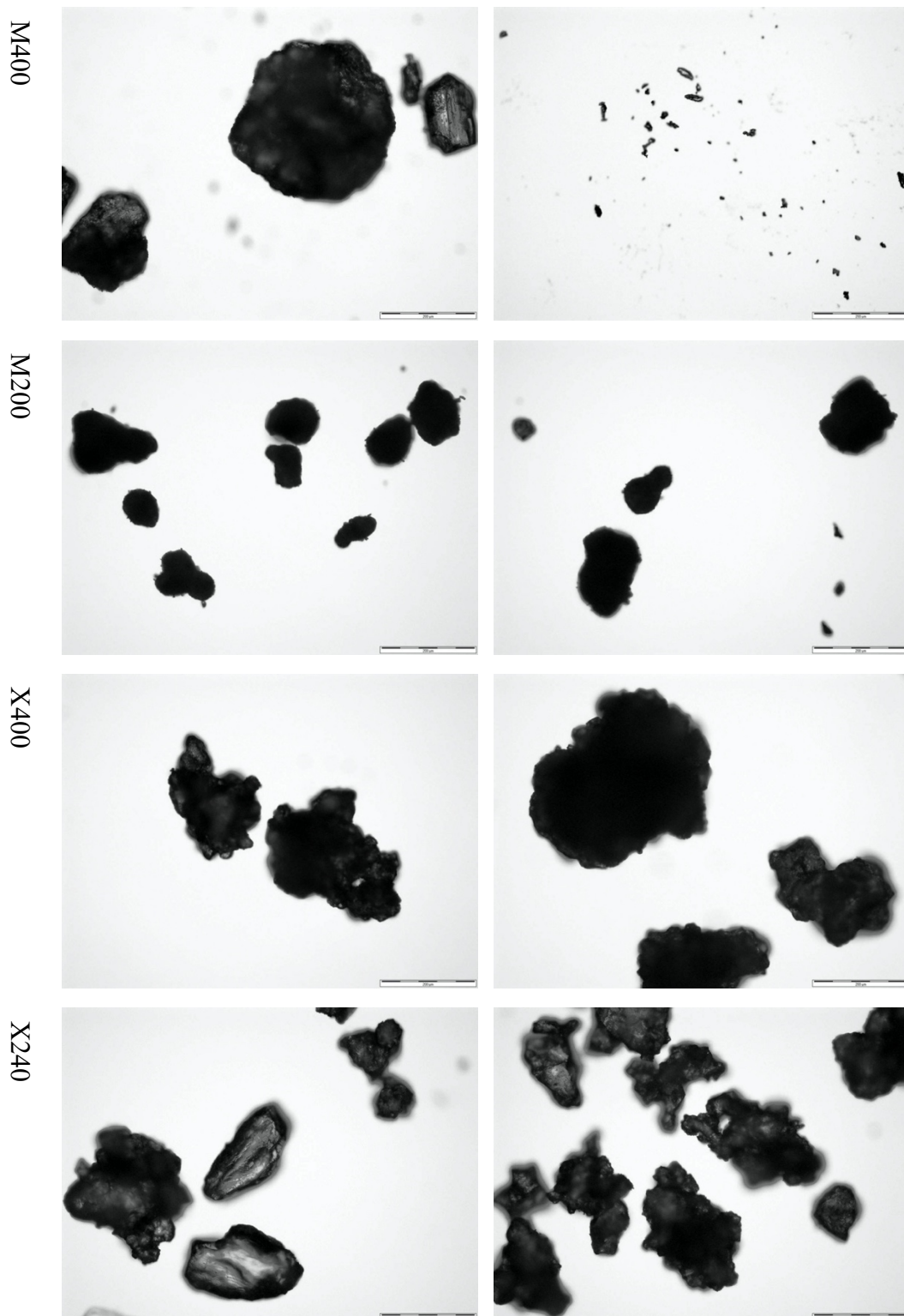


Obr. 15: Ilustrace měření sypného úhlu na automatickém testeru Erweka

7.3.4 Statistické hodnocení

Pro statistické hodnocení vlivu typu přístroje a vliv průměru otvoru násypky jsem použila analýzu rozptylu (ANOVA) v programu Excel. Hladina významnosti byla nastavena na 0,05.

8 Výsledky



Obr. 16: Fotografie jednotlivých látek z optického mikroskopu (objektiv se zvětšením 10x, měřítko 200 µm)

Tab. 2: Mikroskopické charakteristiky vzorků

| | F _{max} | F _{min} | SF | SPH | ECD | Con | FD |
|-------------|------------------|------------------|------|------|--------|------|-------|
| M400 | 123,36 | 86,93 | 0,74 | 0,46 | 97,71 | 0,92 | 1,063 |
| X400 | 246,60 | 177,51 | 0,70 | 0,53 | 193,75 | 0,91 | 1,059 |
| M200 | 90,41 | 62,21 | 0,79 | 0,50 | 70,62 | 0,93 | 1,063 |
| X240 | 163,97 | 117,62 | 0,74 | 0,50 | 129,44 | 0,93 | 1,055 |

Tab. 3: Setřesná hustota d_t (g/ml) mannitolu M400 v závislosti na počtu sklepnutí N

| N | d_t (g/ml) | | | | | | | | | | průměr | SD |
|------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 0,6686 | 0,6889 | 0,6836 | 0,6776 | 0,6778 | 0,6873 | 0,6658 | 0,6708 | 0,6869 | 0,6676 | 0,6775 | 0,009 |
| 2 | 0,6893 | 0,6959 | 0,7124 | 0,6914 | 0,6990 | 0,7014 | 0,6864 | 0,6845 | 0,7008 | 0,6954 | 0,6957 | 0,008 |
| 4 | 0,6965 | 0,7104 | 0,7200 | 0,6986 | 0,7063 | 0,7088 | 0,7008 | 0,6988 | 0,7080 | 0,7027 | 0,7051 | 0,007 |
| 6 | 0,6965 | 0,7104 | 0,7200 | 0,7058 | 0,7138 | 0,7088 | 0,7083 | 0,7061 | 0,7153 | 0,7102 | 0,7095 | 0,006 |
| 8 | 0,7038 | 0,7104 | 0,7200 | 0,7133 | 0,7138 | 0,7162 | 0,7083 | 0,7136 | 0,7227 | 0,7102 | 0,7132 | 0,006 |
| 10 | 0,7038 | 0,7104 | 0,7200 | 0,7209 | 0,7138 | 0,7238 | 0,7159 | 0,7136 | 0,7227 | 0,7178 | 0,7163 | 0,006 |
| 12 | 0,7038 | 0,7179 | 0,7277 | 0,7209 | 0,7215 | 0,7238 | 0,7159 | 0,7213 | 0,7227 | 0,7178 | 0,7193 | 0,006 |
| 14 | 0,7113 | 0,7179 | 0,7277 | 0,7209 | 0,7215 | 0,7238 | 0,7237 | 0,7213 | 0,7227 | 0,7178 | 0,7209 | 0,004 |
| 16 | 0,7113 | 0,7179 | 0,7277 | 0,7286 | 0,7215 | 0,7238 | 0,7237 | 0,7213 | 0,7227 | 0,7178 | 0,7216 | 0,005 |
| 18 | 0,7113 | 0,7255 | 0,7277 | 0,7286 | 0,7215 | 0,7316 | 0,7237 | 0,7213 | 0,7227 | 0,7257 | 0,7240 | 0,006 |
| 20 | 0,7113 | 0,7255 | 0,7277 | 0,7286 | 0,7215 | 0,7316 | 0,7316 | 0,7213 | 0,7303 | 0,7257 | 0,7255 | 0,006 |
| 30 | 0,7189 | 0,7333 | 0,7357 | 0,7365 | 0,7293 | 0,7396 | 0,7398 | 0,7291 | 0,7303 | 0,7336 | 0,7326 | 0,006 |
| 40 | 0,7189 | 0,7333 | 0,7357 | 0,7365 | 0,7293 | 0,7396 | 0,7398 | 0,7371 | 0,7381 | 0,7336 | 0,7342 | 0,006 |
| 50 | 0,7267 | 0,7413 | 0,7357 | 0,7365 | 0,7374 | 0,7396 | 0,7398 | 0,7371 | 0,7381 | 0,7418 | 0,7374 | 0,004 |
| 60 | 0,7267 | 0,7413 | 0,7357 | 0,7365 | 0,7374 | 0,7396 | 0,7398 | 0,7371 | 0,7381 | 0,7418 | 0,7374 | 0,004 |
| 70 | 0,7267 | 0,7413 | 0,7357 | 0,7446 | 0,7374 | 0,7396 | 0,7398 | 0,7453 | 0,7460 | 0,7418 | 0,7398 | 0,006 |
| 80 | 0,7267 | 0,7413 | 0,7437 | 0,7446 | 0,7374 | 0,7477 | 0,7481 | 0,7453 | 0,7460 | 0,7418 | 0,7423 | 0,006 |
| 90 | 0,7267 | 0,7413 | 0,7437 | 0,7529 | 0,7456 | 0,7477 | 0,7481 | 0,7453 | 0,7460 | 0,7501 | 0,7447 | 0,007 |
| 100 | 0,7347 | 0,7495 | 0,7520 | 0,7529 | 0,7456 | 0,7477 | 0,7481 | 0,7453 | 0,7460 | 0,7501 | 0,7472 | 0,005 |
| 250 | 0,7429 | 0,7578 | 0,7520 | 0,7529 | 0,7539 | 0,7560 | 0,7481 | 0,7537 | 0,7541 | 0,7586 | 0,7530 | 0,005 |
| 500 | 0,7512 | 0,7578 | 0,7604 | 0,7613 | 0,7539 | 0,7645 | 0,7566 | 0,7623 | 0,7624 | 0,7586 | 0,7589 | 0,004 |
| 1250 | 0,7512 | 0,7663 | 0,7604 | 0,7700 | 0,7625 | 0,7645 | 0,7653 | 0,7623 | 0,7624 | 0,7674 | 0,7632 | 0,005 |

Tab. 4: Setřesná hustota d_t (g/ml) mannitolu M200 v závislosti na počtu sklepnutí N

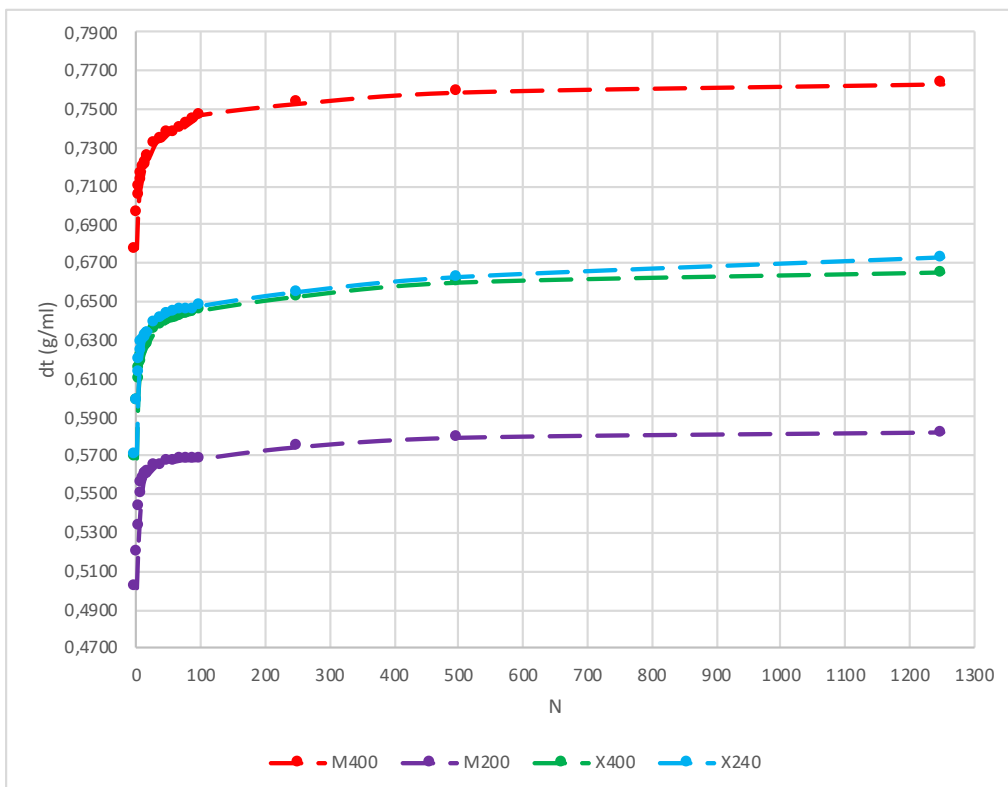
| N | d_t (g/ml) | | | | | | | | | | průměr | SD |
|----------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| 0 | 0,5002 | 0,5002 | 0,5059 | 0,5004 | 0,5000 | 0,5000 | 0,5000 | 0,5000 | 0,5057 | 0,5002 | 0,5013 | 0,002 |
| 2 | 0,5220 | 0,5220 | 0,5224 | 0,5222 | 0,5161 | 0,5161 | 0,5217 | 0,5161 | 0,5222 | 0,5163 | 0,5197 | 0,003 |
| 4 | 0,5336 | 0,5277 | 0,5400 | 0,5338 | 0,5333 | 0,5275 | 0,5333 | 0,5333 | 0,5338 | 0,5336 | 0,5330 | 0,003 |
| 6 | 0,5457 | 0,5396 | 0,5524 | 0,5459 | 0,5455 | 0,5333 | 0,5393 | 0,5455 | 0,5459 | 0,5396 | 0,5433 | 0,005 |
| 8 | 0,5520 | 0,5457 | 0,5588 | 0,5522 | 0,5517 | 0,5455 | 0,5455 | 0,5517 | 0,5459 | 0,5520 | 0,5501 | 0,004 |
| 10 | 0,5584 | 0,5520 | 0,5588 | 0,5586 | 0,5517 | 0,5517 | 0,5517 | 0,5581 | 0,5522 | 0,5584 | 0,5552 | 0,003 |
| 12 | 0,5584 | 0,5584 | 0,5588 | 0,5586 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5522 | 0,5584 | 0,5577 | 0,002 |
| 14 | 0,5584 | 0,5584 | 0,5654 | 0,5652 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5586 | 0,5584 | 0,5597 | 0,003 |
| 16 | 0,5584 | 0,5584 | 0,5654 | 0,5652 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5586 | 0,5584 | 0,5597 | 0,003 |
| 18 | 0,5584 | 0,5584 | 0,5654 | 0,5652 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5647 | 0,5586 | 0,5584 | 0,5603 | 0,003 |
| 20 | 0,5584 | 0,5584 | 0,5654 | 0,5652 | 0,5581 | 0,5581 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5586 | 0,5584 | 0,5610 | 0,003 |
| 30 | 0,5584 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5586 | 0,5649 | 0,5643 | 0,004 |
| 40 | 0,5584 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5586 | 0,5649 | 0,5650 | 0,004 |
| 50 | 0,5649 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5670 | 0,003 |
| 60 | 0,5649 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5670 | 0,003 |
| 70 | 0,5649 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5676 | 0,003 |
| 80 | 0,5649 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5676 | 0,003 |
| 90 | 0,5649 | 0,5649 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5676 | 0,003 |
| 100 | 0,5649 | 0,5717 | 0,5721 | 0,5652 | 0,5714 | 0,5647 | 0,5714 | 0,5714 | 0,5652 | 0,5649 | 0,5683 | 0,004 |
| 250 | 0,5717 | 0,5717 | 0,5790 | 0,5719 | 0,5783 | 0,5714 | 0,5783 | 0,5783 | 0,5719 | 0,5717 | 0,5744 | 0,004 |
| 500 | 0,5717 | 0,5717 | 0,5861 | 0,5788 | 0,5854 | 0,5783 | 0,5854 | 0,5854 | 0,5719 | 0,5786 | 0,5793 | 0,006 |
| 1250 | 0,5786 | 0,5717 | 0,5861 | 0,5788 | 0,5854 | 0,5854 | 0,5854 | 0,5854 | 0,5788 | 0,5856 | 0,5821 | 0,005 |

Tab. 5: Setřesná hustota d_t (g/ml) xylitolu X400 v závislosti na počtu sklepnutí N

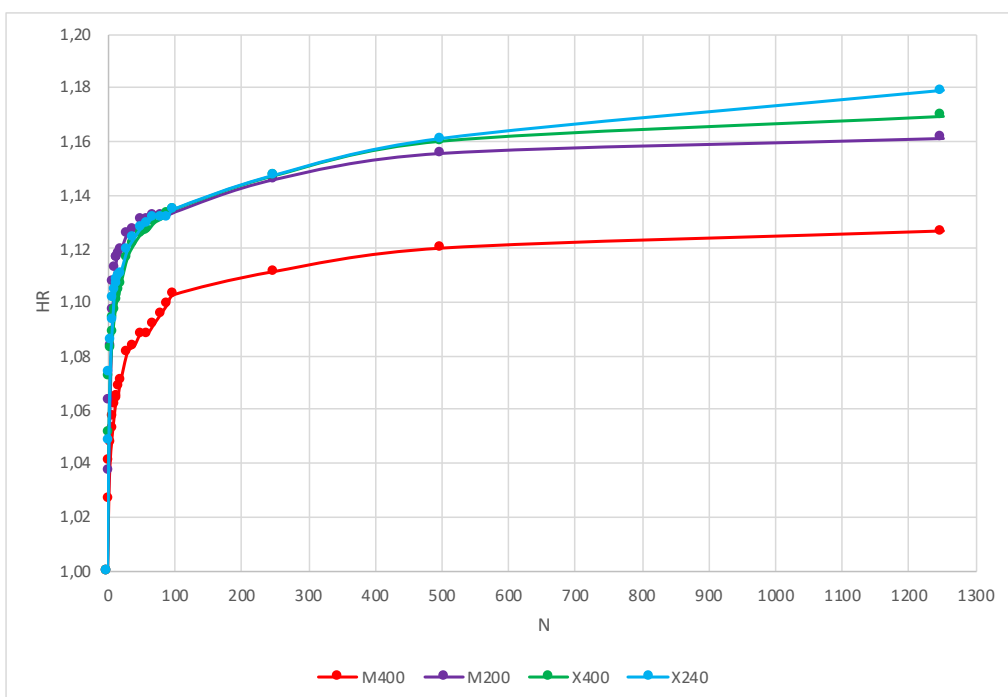
| N | d_t (g/ml) | | | | | | | | | | průměr | SD |
|----------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| 0 | 0,5780 | 0,5715 | 0,5688 | 0,5650 | 0,5651 | 0,5621 | 0,5684 | 0,5682 | 0,5747 | 0,5651 | 0,5687 | 0,005 |
| 2 | 0,6135 | 0,5849 | 0,6030 | 0,5917 | 0,5954 | 0,5921 | 0,6027 | 0,5952 | 0,6061 | 0,5954 | 0,5980 | 0,008 |
| 4 | 0,6250 | 0,6025 | 0,6104 | 0,6061 | 0,6062 | 0,6028 | 0,6175 | 0,6024 | 0,6173 | 0,6062 | 0,6096 | 0,008 |
| 6 | 0,6289 | 0,6099 | 0,6179 | 0,6098 | 0,6136 | 0,6064 | 0,6253 | 0,6098 | 0,6211 | 0,6136 | 0,6156 | 0,007 |
| 8 | 0,6329 | 0,6136 | 0,6179 | 0,6135 | 0,6174 | 0,6101 | 0,6292 | 0,6135 | 0,6250 | 0,6174 | 0,6191 | 0,008 |
| 10 | 0,6329 | 0,6174 | 0,6256 | 0,6173 | 0,6212 | 0,6139 | 0,6292 | 0,6135 | 0,6289 | 0,6212 | 0,6221 | 0,007 |
| 12 | 0,6369 | 0,6174 | 0,6256 | 0,6173 | 0,6251 | 0,6177 | 0,6292 | 0,6173 | 0,6289 | 0,6251 | 0,6241 | 0,007 |
| 14 | 0,6369 | 0,6174 | 0,6296 | 0,6211 | 0,6291 | 0,6215 | 0,6292 | 0,6211 | 0,6289 | 0,6251 | 0,6260 | 0,006 |
| 16 | 0,6369 | 0,6174 | 0,6296 | 0,6211 | 0,6291 | 0,6215 | 0,6292 | 0,6250 | 0,6289 | 0,6291 | 0,6268 | 0,006 |
| 18 | 0,6369 | 0,6212 | 0,6296 | 0,6211 | 0,6291 | 0,6215 | 0,6332 | 0,6250 | 0,6329 | 0,6291 | 0,6280 | 0,006 |
| 20 | 0,6369 | 0,6251 | 0,6296 | 0,6250 | 0,6330 | 0,6254 | 0,6332 | 0,6250 | 0,6329 | 0,6291 | 0,6295 | 0,004 |
| 30 | 0,6410 | 0,6251 | 0,6335 | 0,6289 | 0,6371 | 0,6333 | 0,6413 | 0,6329 | 0,6410 | 0,6371 | 0,6351 | 0,005 |
| 40 | 0,6410 | 0,6291 | 0,6335 | 0,6329 | 0,6412 | 0,6333 | 0,6454 | 0,6369 | 0,6452 | 0,6412 | 0,6380 | 0,006 |
| 50 | 0,6452 | 0,6291 | 0,6376 | 0,6329 | 0,6453 | 0,6373 | 0,6454 | 0,6410 | 0,6452 | 0,6412 | 0,6400 | 0,006 |
| 60 | 0,6452 | 0,6330 | 0,6417 | 0,6329 | 0,6453 | 0,6373 | 0,6454 | 0,6410 | 0,6452 | 0,6412 | 0,6408 | 0,005 |
| 70 | 0,6452 | 0,6330 | 0,6417 | 0,6369 | 0,6453 | 0,6373 | 0,6496 | 0,6410 | 0,6494 | 0,6453 | 0,6425 | 0,005 |
| 80 | 0,6452 | 0,6330 | 0,6417 | 0,6410 | 0,6453 | 0,6414 | 0,6496 | 0,6410 | 0,6494 | 0,6453 | 0,6433 | 0,005 |
| 90 | 0,6452 | 0,6330 | 0,6417 | 0,6410 | 0,6495 | 0,6414 | 0,6496 | 0,6410 | 0,6536 | 0,6453 | 0,6441 | 0,006 |
| 100 | 0,6452 | 0,6371 | 0,6417 | 0,6410 | 0,6495 | 0,6414 | 0,6539 | 0,6410 | 0,6536 | 0,6495 | 0,6454 | 0,006 |
| 250 | 0,6536 | 0,6453 | 0,6500 | 0,6494 | 0,6537 | 0,6497 | 0,6625 | 0,6494 | 0,6579 | 0,6537 | 0,6525 | 0,005 |
| 500 | 0,6623 | 0,6495 | 0,6542 | 0,6579 | 0,6624 | 0,6583 | 0,6669 | 0,6579 | 0,6667 | 0,6624 | 0,6598 | 0,005 |
| 1250 | 0,6667 | 0,6580 | 0,6629 | 0,6579 | 0,6668 | 0,6626 | 0,6714 | 0,6667 | 0,6711 | 0,6668 | 0,6651 | 0,005 |

Tab. 6: Setřesná hustota d_t (g/ml) xylitolu X240 v závislosti na počtu sklepnutí N

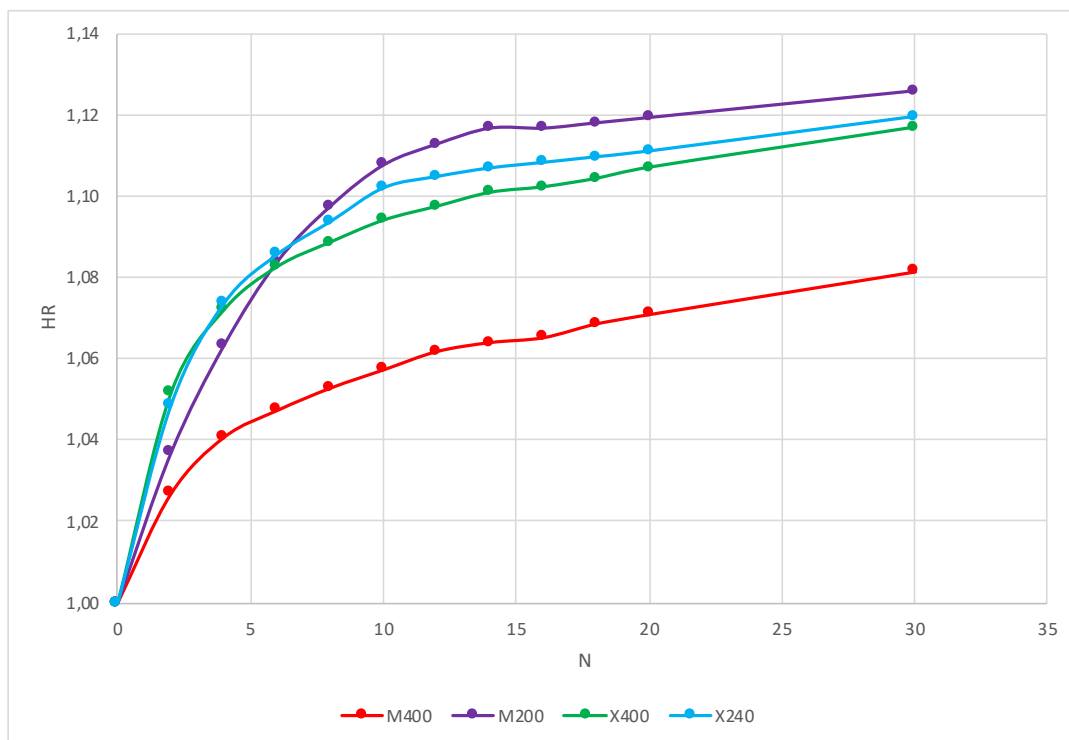
| N | d_t (g/ml) | | | | | | | | | | průměr | SD |
|----------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| 0 | 0,5717 | 0,5715 | 0,5660 | 0,5685 | 0,5755 | 0,5658 | 0,5715 | 0,5682 | 0,5747 | 0,5718 | 0,5705 | 0,003 |
| 2 | 0,5990 | 0,5954 | 0,5893 | 0,5956 | 0,6069 | 0,5925 | 0,5989 | 0,5952 | 0,6135 | 0,5956 | 0,5982 | 0,007 |
| 4 | 0,6063 | 0,6099 | 0,6035 | 0,6139 | 0,6220 | 0,6106 | 0,6062 | 0,6098 | 0,6250 | 0,6177 | 0,6125 | 0,007 |
| 6 | 0,6175 | 0,6174 | 0,6072 | 0,6177 | 0,6298 | 0,6144 | 0,6174 | 0,6173 | 0,6329 | 0,6215 | 0,6193 | 0,007 |
| 8 | 0,6214 | 0,6251 | 0,6146 | 0,6254 | 0,6338 | 0,6181 | 0,6251 | 0,6173 | 0,6329 | 0,6254 | 0,6239 | 0,006 |
| 10 | 0,6292 | 0,6251 | 0,6184 | 0,6293 | 0,6378 | 0,6181 | 0,6330 | 0,6250 | 0,6410 | 0,6293 | 0,6286 | 0,007 |
| 12 | 0,6292 | 0,6291 | 0,6184 | 0,6333 | 0,6378 | 0,6220 | 0,6330 | 0,6250 | 0,6410 | 0,6333 | 0,6302 | 0,007 |
| 14 | 0,6292 | 0,6291 | 0,6184 | 0,6333 | 0,6419 | 0,6259 | 0,6371 | 0,6250 | 0,6410 | 0,6333 | 0,6314 | 0,007 |
| 16 | 0,6292 | 0,6291 | 0,6222 | 0,6333 | 0,6419 | 0,6259 | 0,6371 | 0,6289 | 0,6410 | 0,6333 | 0,6322 | 0,006 |
| 18 | 0,6292 | 0,6291 | 0,6261 | 0,6333 | 0,6419 | 0,6259 | 0,6371 | 0,6289 | 0,6410 | 0,6373 | 0,6330 | 0,006 |
| 20 | 0,6292 | 0,6291 | 0,6261 | 0,6373 | 0,6419 | 0,6259 | 0,6412 | 0,6289 | 0,6410 | 0,6373 | 0,6338 | 0,007 |
| 30 | 0,6372 | 0,6330 | 0,6301 | 0,6373 | 0,6461 | 0,6338 | 0,6453 | 0,6329 | 0,6494 | 0,6414 | 0,6386 | 0,007 |
| 40 | 0,6372 | 0,6330 | 0,6301 | 0,6414 | 0,6503 | 0,6338 | 0,6495 | 0,6369 | 0,6536 | 0,6455 | 0,6411 | 0,008 |
| 50 | 0,6413 | 0,6371 | 0,6301 | 0,6414 | 0,6503 | 0,6378 | 0,6537 | 0,6369 | 0,6536 | 0,6497 | 0,6432 | 0,008 |
| 60 | 0,6413 | 0,6371 | 0,6341 | 0,6455 | 0,6545 | 0,6378 | 0,6537 | 0,6369 | 0,6536 | 0,6497 | 0,6444 | 0,008 |
| 70 | 0,6454 | 0,6371 | 0,6341 | 0,6455 | 0,6545 | 0,6378 | 0,6537 | 0,6410 | 0,6579 | 0,6497 | 0,6457 | 0,008 |
| 80 | 0,6454 | 0,6371 | 0,6341 | 0,6455 | 0,6545 | 0,6378 | 0,6537 | 0,6410 | 0,6579 | 0,6497 | 0,6457 | 0,008 |
| 90 | 0,6454 | 0,6371 | 0,6341 | 0,6455 | 0,6545 | 0,6378 | 0,6537 | 0,6410 | 0,6579 | 0,6497 | 0,6457 | 0,008 |
| 100 | 0,6454 | 0,6371 | 0,6381 | 0,6455 | 0,6545 | 0,6419 | 0,6580 | 0,6410 | 0,6623 | 0,6497 | 0,6474 | 0,009 |
| 250 | 0,6539 | 0,6453 | 0,6422 | 0,6583 | 0,6632 | 0,6503 | 0,6624 | 0,6452 | 0,6711 | 0,6540 | 0,6546 | 0,009 |
| 500 | 0,6582 | 0,6537 | 0,6505 | 0,6671 | 0,6676 | 0,6588 | 0,6713 | 0,6536 | 0,6803 | 0,6626 | 0,6624 | 0,009 |
| 1250 | 0,6669 | 0,6668 | 0,6634 | 0,6761 | 0,6812 | 0,6676 | 0,6851 | 0,6623 | 0,6849 | 0,6715 | 0,6726 | 0,009 |



Obr. 17: Závislost setřesné hustoty d_t (g/ml) pro jednotlivé látky na počtu sklepnutí N



Obr. 18: Závislost Hausnerova poměru HR pro jednotlivé látky na počtu sklepnutí N v rozmezí 0 - 1250



Obr. 19: Závislost Hausnerova poměru HR pro jednotlivé látky na počtu sklepnutí N v rozmezí 0 - 30

Tab. 7: Závislost sypného úhlu AOR (°) mannitolu M400 na průměru otvoru D (mm)

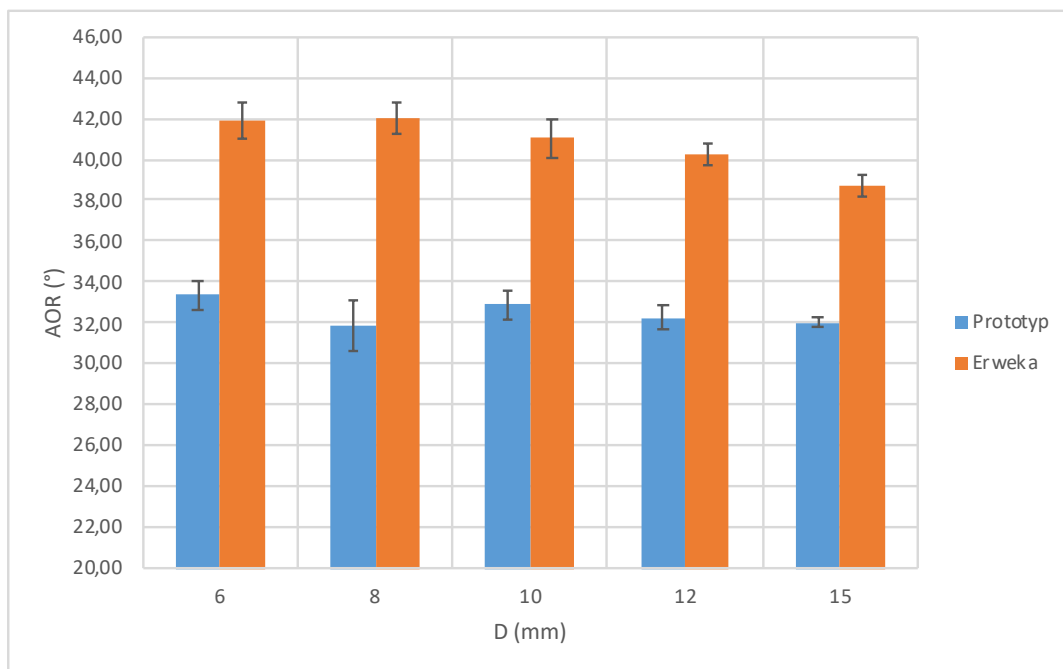
- Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR (°) | 31,6 | 31,1 | 31,6 | 31,8 | 32,1 |
| | 33,4 | 30,3 | 33,4 | 32,4 | 32,1 |
| | 33,5 | 33,1 | 32,4 | 32,6 | 31,7 |
| | 33,8 | 30,8 | 32,9 | 32,6 | 32,4 |
| | 34,1 | 33,4 | 32,7 | 30,7 | 31,6 |
| | 33,4 | 30,6 | 32,8 | 32,7 | 31,8 |
| | 33,9 | 33,1 | 32,4 | 32,2 | 32,0 |
| | 33,8 | 32,7 | 34,0 | 32,5 | 32,2 |
| | 33,1 | 31,1 | 33,2 | 32,8 | 31,9 |
| | 32,9 | 32,8 | 33,6 | 32,4 | 32,0 |
| Průměr | 33,35 | 31,90 | 32,90 | 32,26 | 31,99 |
| SD | 0,72 | 1,22 | 0,69 | 0,62 | 0,23 |

Tab. 8: Závislost sypného úhlu AOR_E (°) mannitolu M400 na průměru otvoru D (mm)

- Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR_E (°) | 41,3 | 42,0 | 40,1 | 40,0 | 39,4 |
| | 41,8 | 42,5 | 40,4 | 40,0 | 38,1 |
| | 42,6 | 42,0 | 41,2 | 40,1 | 39,3 |
| | 42,2 | 43,1 | 41,3 | 41,0 | 38,1 |
| | 41,1 | 40,5 | 41,6 | 40,6 | 38,1 |
| | 41,0 | 41,8 | 39,3 | 39,6 | 39,1 |
| | 43,0 | 43,0 | 42,5 | 40,8 | 38,9 |
| | 40,6 | 41,8 | 41,4 | 40,8 | 39,1 |
| | 42,9 | 41,1 | 41,8 | 39,3 | 38,8 |
| | 42,7 | 42,0 | 40,6 | 40,4 | 38,5 |
| Průměr | 41,92 | 41,98 | 41,02 | 40,26 | 38,74 |
| SD | 0,88 | 0,79 | 0,93 | 0,56 | 0,51 |



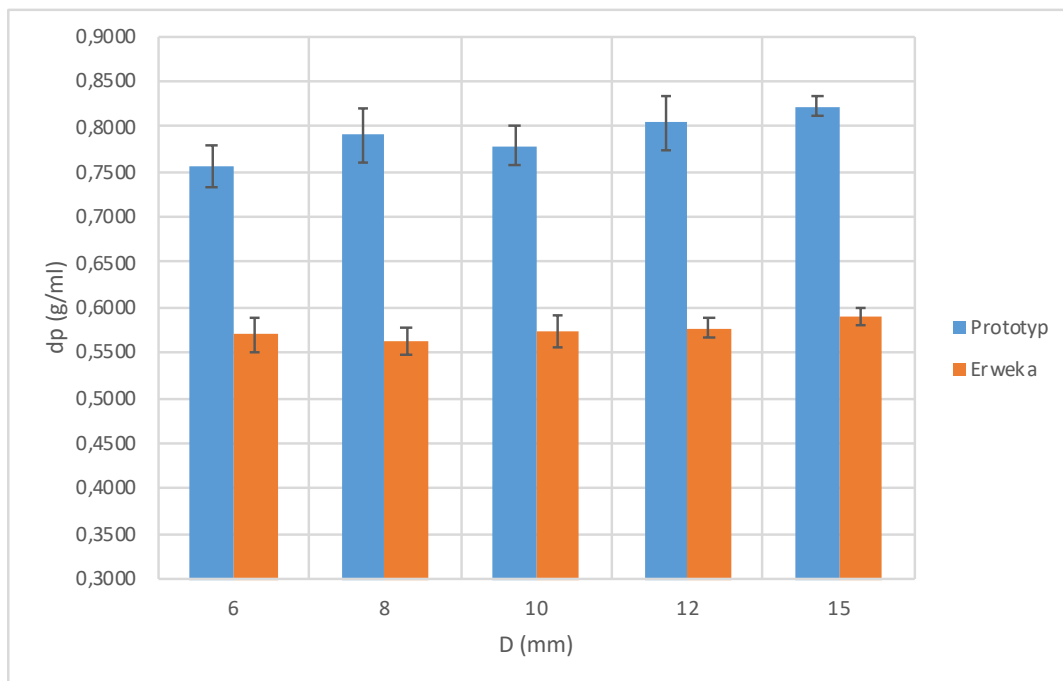
Obr. 20: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na sypný úhel AOR (°) a AOR_E (°) mannitolu M400

Tab. 9: Závislost hustoty kužele d_p (g/ml) mannitolu M400 na průměru otvoru D (mm) - Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_p (g/ml) | 0,7384 | 0,8093 | 0,8073 | 0,8224 | 0,8305 |
| | 0,7674 | 0,8160 | 0,7549 | 0,8171 | 0,8017 |
| | 0,7717 | 0,7373 | 0,8192 | 0,8114 | 0,8289 |
| | 0,7293 | 0,8015 | 0,7595 | 0,7592 | 0,8032 |
| | 0,7234 | 0,7405 | 0,7661 | 0,8282 | 0,8146 |
| | 0,7532 | 0,8159 | 0,7696 | 0,7439 | 0,8238 |
| | 0,7538 | 0,7732 | 0,8048 | 0,8045 | 0,8325 |
| | 0,7548 | 0,7940 | 0,7696 | 0,8065 | 0,8280 |
| | 0,7737 | 0,8244 | 0,7656 | 0,8208 | 0,8314 |
| | 0,7958 | 0,7913 | 0,7748 | 0,8237 | 0,8314 |
| Průměr | 0,7562 | 0,7903 | 0,7791 | 0,8038 | 0,8226 |
| SD | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,03 | 0,01 |

Tab. 10: Závislost hustoty kužele d_{pE} (g/ml) mannitolu M400 na průměru otvoru D (mm) - Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_{pE} (g/ml) | 0,5678 | 0,5566 | 0,5924 | 0,5772 | 0,5766 |
| | 0,5750 | 0,5586 | 0,5871 | 0,5872 | 0,6041 |
| | 0,5508 | 0,5634 | 0,5681 | 0,5842 | 0,5749 |
| | 0,5645 | 0,5470 | 0,5687 | 0,5633 | 0,5992 |
| | 0,5920 | 0,5957 | 0,5670 | 0,5731 | 0,5963 |
| | 0,6002 | 0,5545 | 0,6095 | 0,5910 | 0,5885 |
| | 0,5546 | 0,5423 | 0,5486 | 0,5717 | 0,5860 |
| | 0,5945 | 0,5699 | 0,5615 | 0,5611 | 0,5856 |
| | 0,5467 | 0,5762 | 0,5545 | 0,5917 | 0,5891 |
| | 0,5555 | 0,5634 | 0,5758 | 0,5700 | 0,5935 |
| Průměr | 0,5702 | 0,5628 | 0,5733 | 0,5771 | 0,5894 |
| SD | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 |



Obr. 21: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na hustotu kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) mannitolu M400

Tab. 11: Závislost sypného úhlu AOR (°) mannitolu M200 na průměru otvoru D (mm)

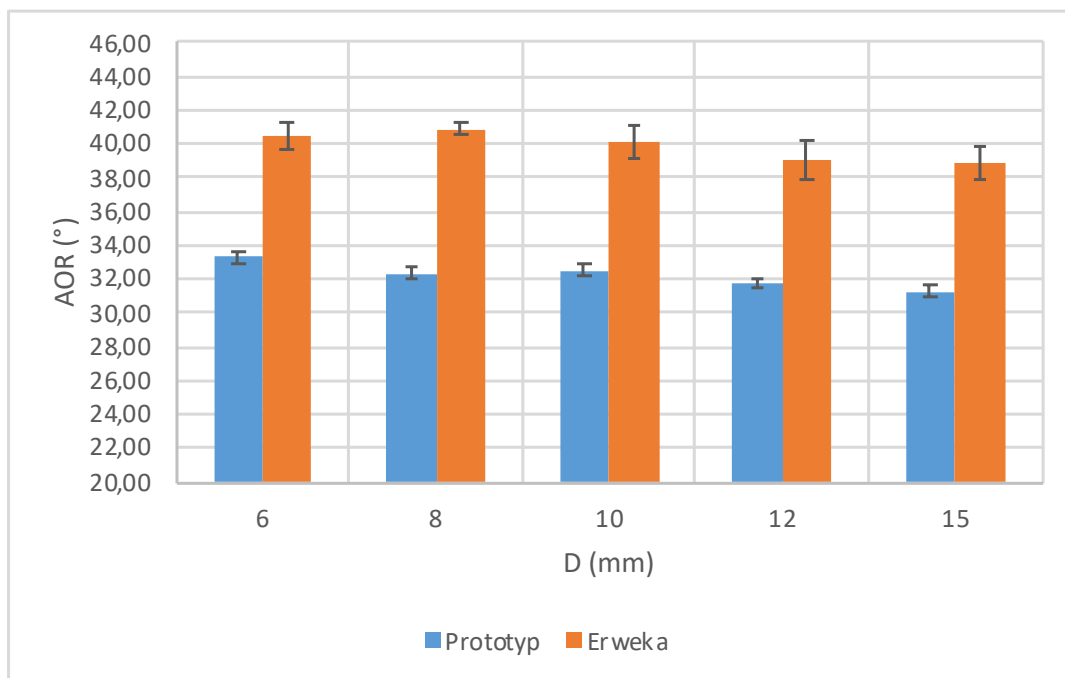
- Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR (°) | 34,1 | 32,6 | 32,5 | 31,8 | 31,1 |
| | 33,6 | 32,3 | 32,9 | 31,8 | 30,7 |
| | 33,4 | 32,8 | 32,8 | 31,6 | 31,2 |
| | 33,2 | 32,4 | 32,5 | 31,8 | 31,3 |
| | 33,3 | 32,0 | 31,8 | 31,5 | 31,6 |
| | 32,8 | 32,4 | 32,4 | 31,1 | 31,5 |
| | 33,1 | 32,5 | 33,0 | 31,5 | 31,7 |
| | 33,1 | 32,3 | 32,9 | 31,9 | 31,4 |
| | 33,3 | 31,6 | 32,4 | 31,7 | 31,4 |
| | 33,1 | 32,1 | 32,3 | 32,1 | 30,7 |
| Průměr | 33,29 | 32,30 | 32,55 | 31,69 | 31,25 |
| SD | 0,35 | 0,35 | 0,34 | 0,29 | 0,35 |

Tab. 12: Závislost sypného úhlu AOR_E (°) mannitolu M200 na průměru otvoru D (mm)

- Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR_E (°) | 40,3 | 41,2 | 40,2 | 39,3 | 39,4 |
| | 39,7 | 40,9 | 39,0 | 39,2 | 39,9 |
| | 40,9 | 40,3 | 40,7 | 39,2 | 38,7 |
| | 41,3 | 41,3 | 38,7 | 37,8 | 39,3 |
| | 40,9 | 40,8 | 40,3 | 37,4 | 39,7 |
| | 41,1 | 40,7 | 41,5 | 41,1 | 39,6 |
| | 39,2 | 41,4 | 39,1 | 39,3 | 38,3 |
| | 41,0 | 40,3 | 40,1 | 37,9 | 38,7 |
| | 40,8 | 40,7 | 39,5 | 40,3 | 37,8 |
| | 39,4 | 41,0 | 41,5 | 39,4 | 37,0 |
| Průměr | 40,46 | 40,86 | 40,06 | 39,09 | 38,84 |
| SD | 0,76 | 0,38 | 0,99 | 1,14 | 0,93 |



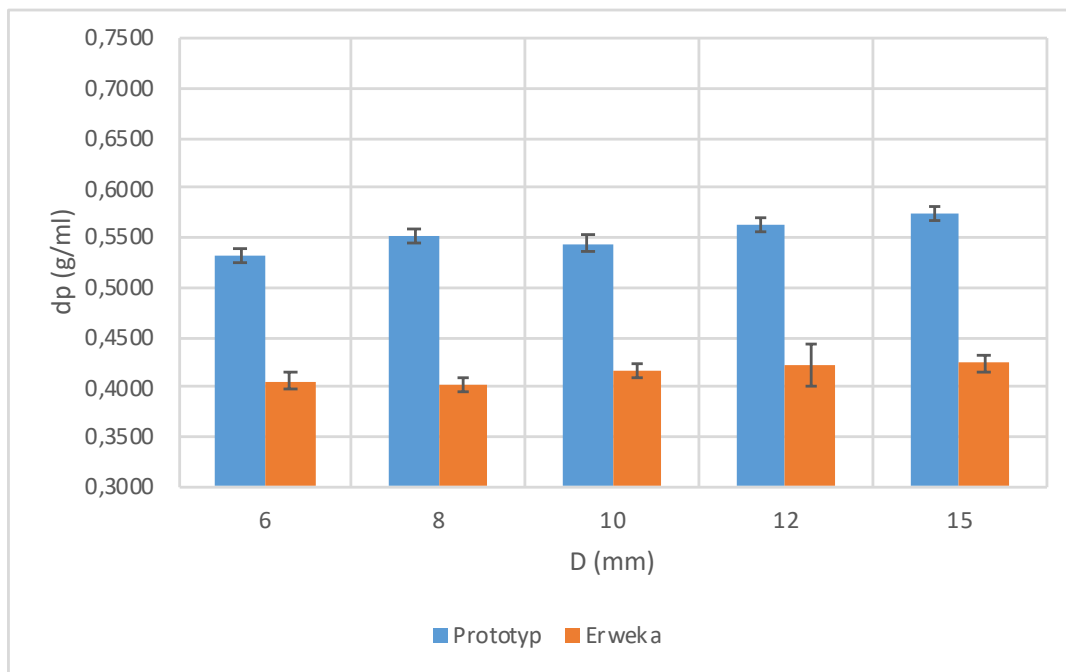
Obr. 22: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na sypný úhel AOR (°) a AOR_E (°) mannitolu M200

Tab. 13: Závislost hustoty kužele d_p (g/ml) mannitolu M200 na průměru otvoru D (mm) - Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_p (g/ml) | 0,5164 | 0,5475 | 0,5347 | 0,5718 | 0,5676 |
| | 0,5268 | 0,5590 | 0,5447 | 0,5581 | 0,5908 |
| | 0,5275 | 0,5495 | 0,5341 | 0,5492 | 0,5763 |
| | 0,5374 | 0,5454 | 0,5469 | 0,5700 | 0,5732 |
| | 0,5254 | 0,5625 | 0,5657 | 0,5660 | 0,5609 |
| | 0,5391 | 0,5483 | 0,5470 | 0,5664 | 0,5675 |
| | 0,5323 | 0,5466 | 0,5329 | 0,5589 | 0,5516 |
| | 0,5347 | 0,5438 | 0,5324 | 0,5578 | 0,5812 |
| | 0,5377 | 0,5651 | 0,5482 | 0,5644 | 0,5834 |
| | 0,5383 | 0,5567 | 0,5582 | 0,5709 | 0,5817 |
| Průměr | 0,5316 | 0,5524 | 0,5445 | 0,5634 | 0,5734 |
| SD | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |

Tab. 14: Závislost hustoty kužele d_{pE} (g/ml) mannitolu M200 na průměru otvoru D (mm) - Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_{pE} (g/ml) | 0,4099 | 0,3988 | 0,4167 | 0,4191 | 0,4194 |
| | 0,4168 | 0,4030 | 0,4368 | 0,4206 | 0,4093 |
| | 0,4013 | 0,4117 | 0,4041 | 0,4196 | 0,4272 |
| | 0,3983 | 0,3965 | 0,4367 | 0,4412 | 0,4181 |
| | 0,3960 | 0,4071 | 0,4135 | 0,4506 | 0,4141 |
| | 0,3967 | 0,4086 | 0,4032 | 0,3932 | 0,4183 |
| | 0,4224 | 0,3960 | 0,4315 | 0,4219 | 0,4256 |
| | 0,4095 | 0,4063 | 0,4146 | 0,4377 | 0,4224 |
| | 0,3992 | 0,4068 | 0,4217 | 0,4000 | 0,4314 |
| | 0,4157 | 0,3955 | 0,3955 | 0,4176 | 0,4521 |
| Průměr | 0,4066 | 0,4030 | 0,4174 | 0,4221 | 0,4238 |
| SD | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,01 |



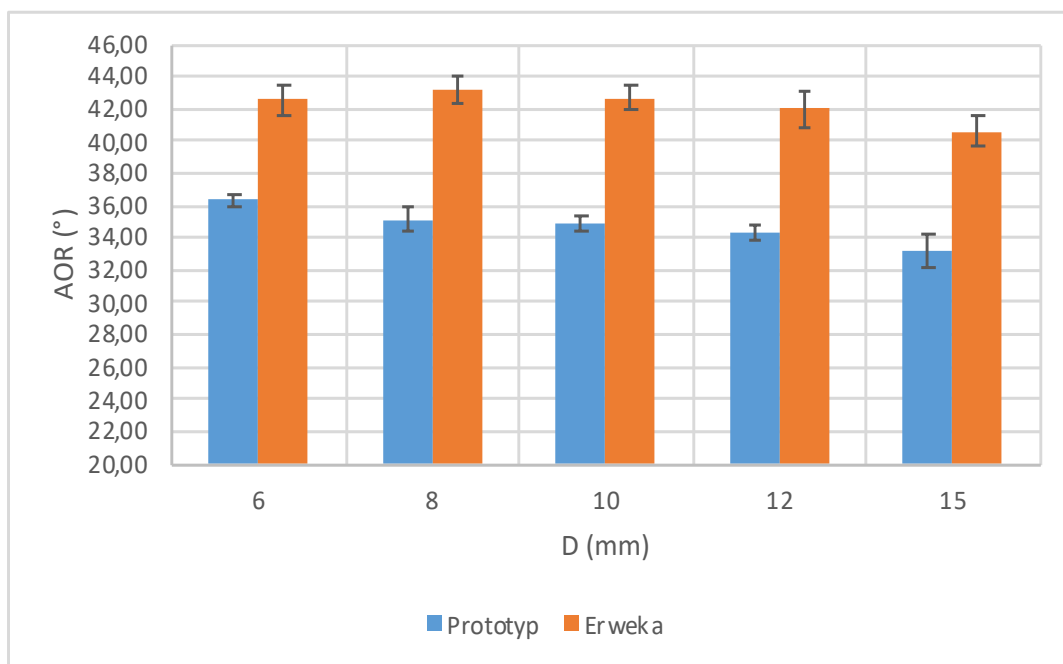
Obr. 23: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na hustotu kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) mannitolu M200

Tab. 15: Závislost sypného úhlu AOR (°) xylitolu X400 na průměru otvoru D (mm) - Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR (°) | 36,72 | 35,54 | 35,04 | 34,81 | 33,76 |
| | 36,21 | 34,98 | 34,83 | 34,25 | 32,17 |
| | 36,58 | 33,74 | 34,52 | 34,67 | 34,83 |
| | 36,58 | 36,12 | 34,92 | 34,69 | 33,39 |
| | 35,56 | 35,16 | 34,38 | 34,70 | 32,21 |
| | 36,27 | 35,44 | 34,54 | 33,44 | 34,50 |
| | 35,80 | 34,20 | 34,97 | 33,64 | 32,52 |
| | 36,72 | 35,17 | 34,78 | 33,71 | 33,54 |
| | 36,11 | 35,63 | 35,64 | 34,57 | 32,12 |
| | 36,58 | 35,53 | 35,59 | 34,67 | 32,93 |
| Průměr | 36,31 | 35,15 | 34,92 | 34,31 | 33,20 |
| SD | 0,40 | 0,70 | 0,42 | 0,52 | 0,97 |

Tab. 16: Závislost sypného úhlu AOR_E (°) xylitolu X400 na průměru otvoru D (mm) - Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR_E (°) | 41,5 | 43,2 | 43,6 | 44,3 | 38,7 |
| | 42,8 | 43,0 | 43,3 | 41,3 | 41,2 |
| | 41,8 | 44,1 | 43,1 | 41,0 | 41,3 |
| | 43,0 | 43,0 | 41,3 | 43,1 | 40,6 |
| | 41,7 | 41,4 | 42,2 | 40,5 | 41,7 |
| | 41,9 | 43,2 | 42,1 | 41,6 | 39,6 |
| | 43,5 | 44,5 | 42,8 | 41,7 | 40,1 |
| | 43,1 | 43,5 | 43,5 | 42,8 | 40,5 |
| | 42,1 | 42,6 | 42,6 | 42,1 | 40,6 |
| | 44,3 | 43,2 | 42,1 | 41,8 | 41,9 |
| Průměr | 42,57 | 43,17 | 42,66 | 42,02 | 40,62 |
| SD | 0,92 | 0,83 | 0,74 | 1,11 | 0,98 |



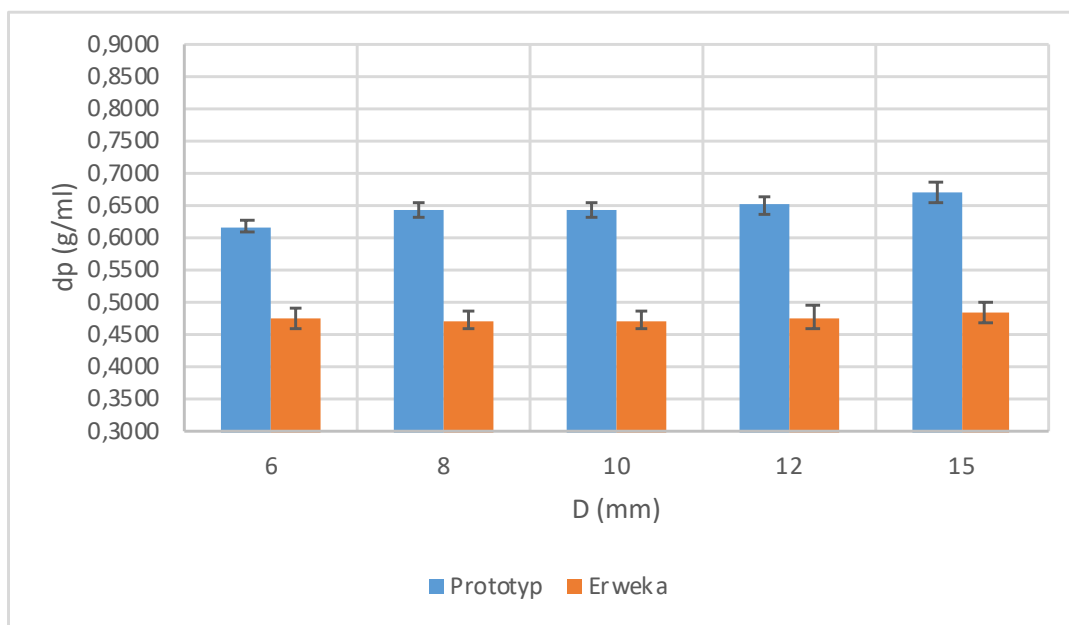
Obr. 24: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na sypný úhel AOR (°) a AOR_E (°) xylitolu X400

Tab. 17: Závislost hustoty kužele d_p (g/ml) xylitolu X400 na průměru otvoru D (mm)
- Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_p (g/ml) | 0,6065 | 0,6279 | 0,6397 | 0,6593 | 0,6910 |
| | 0,6262 | 0,6443 | 0,6468 | 0,6637 | 0,6919 |
| | 0,6115 | 0,6693 | 0,6510 | 0,6292 | 0,6529 |
| | 0,6068 | 0,6344 | 0,6266 | 0,6623 | 0,6754 |
| | 0,6292 | 0,6452 | 0,6628 | 0,6632 | 0,6871 |
| | 0,6201 | 0,6389 | 0,6553 | 0,6486 | 0,6509 |
| | 0,6253 | 0,6478 | 0,6371 | 0,6551 | 0,6731 |
| | 0,6075 | 0,6426 | 0,6433 | 0,6646 | 0,6611 |
| | 0,6252 | 0,6290 | 0,6357 | 0,6290 | 0,6827 |
| | 0,6115 | 0,6434 | 0,6400 | 0,6487 | 0,6597 |
| Průměr | 0,6170 | 0,6423 | 0,6438 | 0,6524 | 0,6726 |
| SD | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,02 |

Tab. 18: Závislost hustoty kužele d_{pE} (g/ml) xylitolu X400 na průměru otvoru D (mm)
- Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_{pE} (g/ml) | 0,4905 | 0,4727 | 0,4565 | 0,4407 | 0,5206 |
| | 0,4735 | 0,4735 | 0,4637 | 0,4887 | 0,4765 |
| | 0,4904 | 0,4596 | 0,4621 | 0,4921 | 0,4783 |
| | 0,4694 | 0,4760 | 0,4931 | 0,4629 | 0,4849 |
| | 0,4862 | 0,5078 | 0,4777 | 0,4991 | 0,4707 |
| | 0,4887 | 0,4702 | 0,4811 | 0,4801 | 0,4987 |
| | 0,4556 | 0,4517 | 0,4678 | 0,4784 | 0,4972 |
| | 0,4743 | 0,4653 | 0,4573 | 0,4603 | 0,4857 |
| | 0,4752 | 0,4785 | 0,4735 | 0,4794 | 0,4822 |
| | 0,4462 | 0,4686 | 0,4878 | 0,4853 | 0,4683 |
| Průměr | 0,4750 | 0,4724 | 0,4720 | 0,4767 | 0,4863 |
| SD | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,02 |



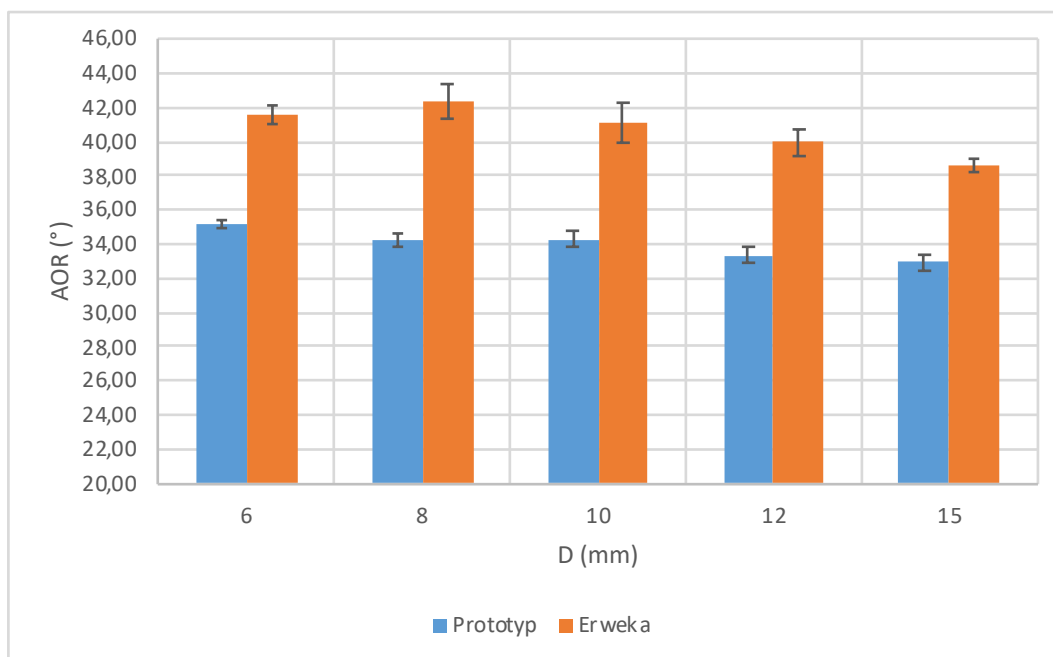
Obr. 25: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na hustotu kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) xylitolu X400

Tab. 19: Závislost sypného úhlu AOR (°) xylitolu X240 na průměru otvoru D (mm) - Prototyp

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR (°) | 35,11 | 34,61 | 34,93 | 32,28 | 33,14 |
| | 35,63 | 34,07 | 34,44 | 33,92 | 32,69 |
| | 34,98 | 33,57 | 34,48 | 33,41 | 32,53 |
| | 35,50 | 34,54 | 33,66 | 33,26 | 32,10 |
| | 35,31 | 34,33 | 34,18 | 33,72 | 33,25 |
| | 35,19 | 34,82 | 34,86 | 33,31 | 32,83 |
| | 35,02 | 34,36 | 34,22 | 33,57 | 33,26 |
| | 34,85 | 33,82 | 33,86 | 34,07 | 33,30 |
| | 35,08 | 34,46 | 34,48 | 33,36 | 32,73 |
| | 35,05 | 34,15 | 33,91 | 32,85 | 33,49 |
| Průměr | 35,17 | 34,27 | 34,30 | 33,37 | 32,93 |
| SD | 0,24 | 0,38 | 0,42 | 0,52 | 0,43 |

Tab. 20: Závislost sypného úhlu AOR_E (°) xylitolu X240 na průměru otvoru D (mm) - Erweka

| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AOR_E (°) | 41,2 | 39,9 | 40,7 | 39,4 | 39,2 |
| | 41,9 | 42,5 | 39,3 | 41,4 | 38,6 |
| | 40,7 | 42,5 | 42,6 | 40,2 | 38,0 |
| | 42,3 | 41,7 | 41,1 | 40,0 | 38,5 |
| | 41,8 | 41,6 | 42,2 | 40,8 | 38,6 |
| | 40,7 | 42,9 | 41,5 | 39,0 | 38,7 |
| | 41,7 | 43,5 | 39,8 | 39,5 | 38,6 |
| | 41,8 | 43,1 | 42,3 | 40,1 | 38,2 |
| | 41,9 | 43,4 | 40,0 | 39,6 | 39,2 |
| | 41,2 | 42,4 | 41,4 | 39,4 | 38,1 |
| Průměr | 41,52 | 42,35 | 41,09 | 39,94 | 38,57 |
| SD | 0,54 | 1,07 | 1,13 | 0,73 | 0,41 |



Obr. 26: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na sypaný úhel AOR (°) a AOR_E (°) xylitolu X240

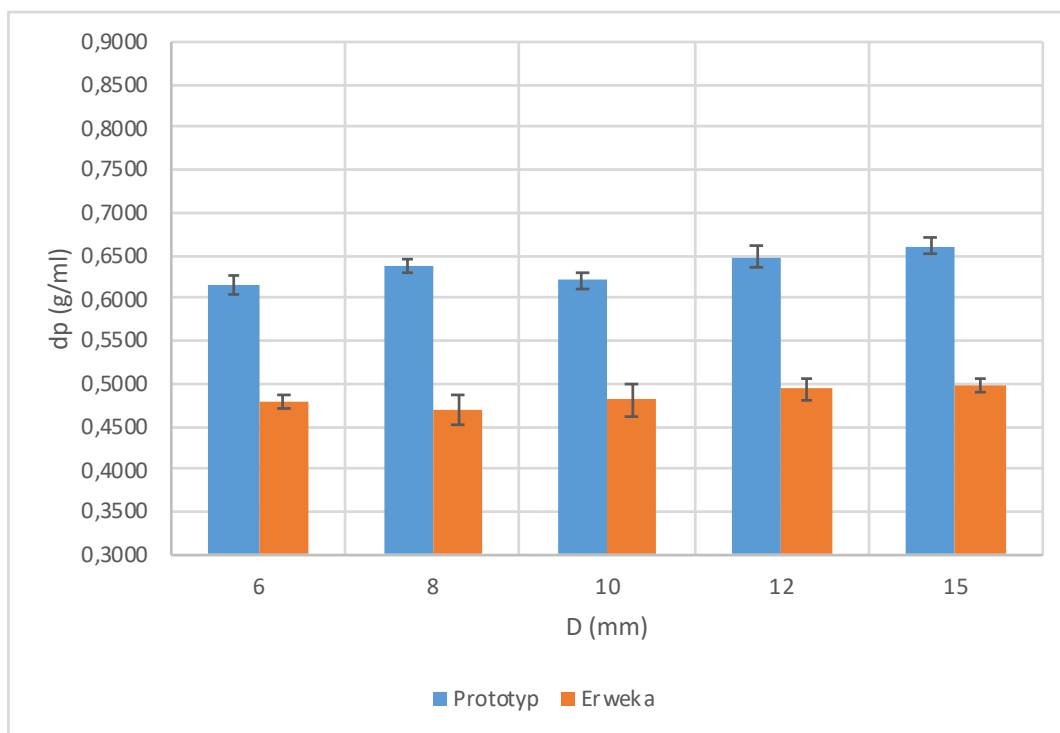
Tab. 21: Závislost hustoty kužele d_p (g/ml) xylitolu X240 na průměru otvoru D (mm)

- Prototyp

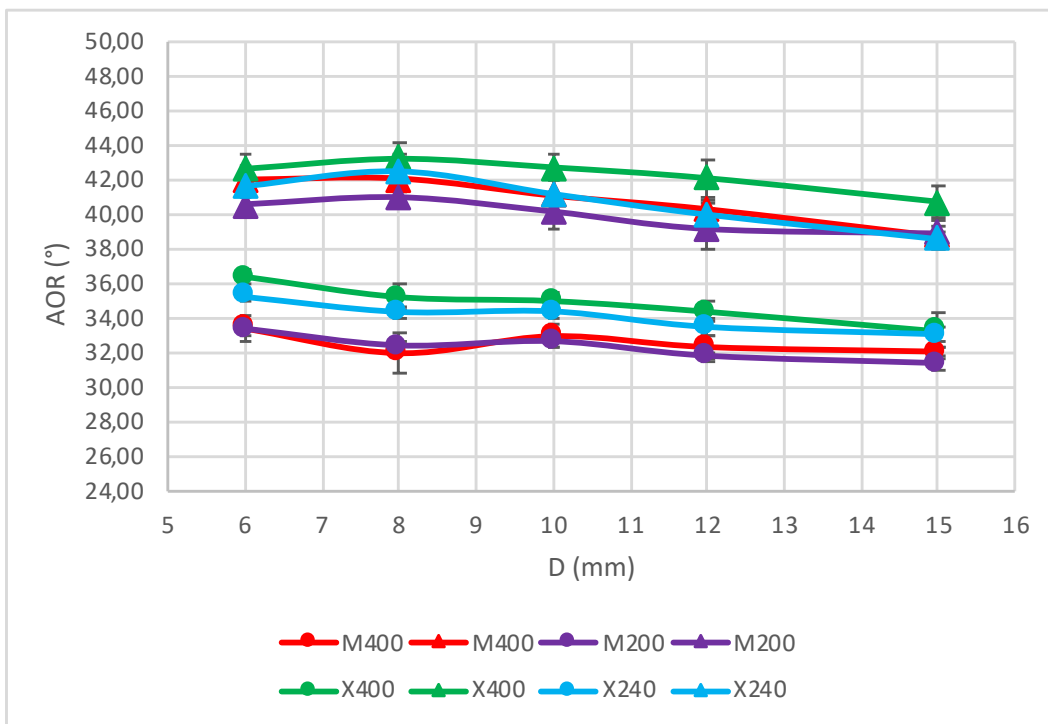
| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_p (g/ml) | 0,6151 | 0,6350 | 0,6098 | 0,6483 | 0,6496 |
| | 0,6011 | 0,6347 | 0,6241 | 0,6425 | 0,6737 |
| | 0,6266 | 0,6530 | 0,6127 | 0,6694 | 0,6635 |
| | 0,6028 | 0,6310 | 0,6287 | 0,6490 | 0,6704 |
| | 0,6175 | 0,6456 | 0,6251 | 0,6470 | 0,6705 |
| | 0,6084 | 0,6295 | 0,6095 | 0,6727 | 0,6645 |
| | 0,6120 | 0,6345 | 0,6246 | 0,6378 | 0,6588 |
| | 0,6272 | 0,6481 | 0,6388 | 0,6356 | 0,6651 |
| | 0,6028 | 0,6262 | 0,6168 | 0,6340 | 0,6506 |
| | 0,6307 | 0,6377 | 0,6207 | 0,6456 | 0,6428 |
| Průměr | 0,6144 | 0,6375 | 0,6211 | 0,6482 | 0,6609 |
| SD | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |

Tab. 22: Závislost hustoty kužele d_{pE} (g/ml) xylitolu X240 na průměru otvoru D (mm)
- Erweka

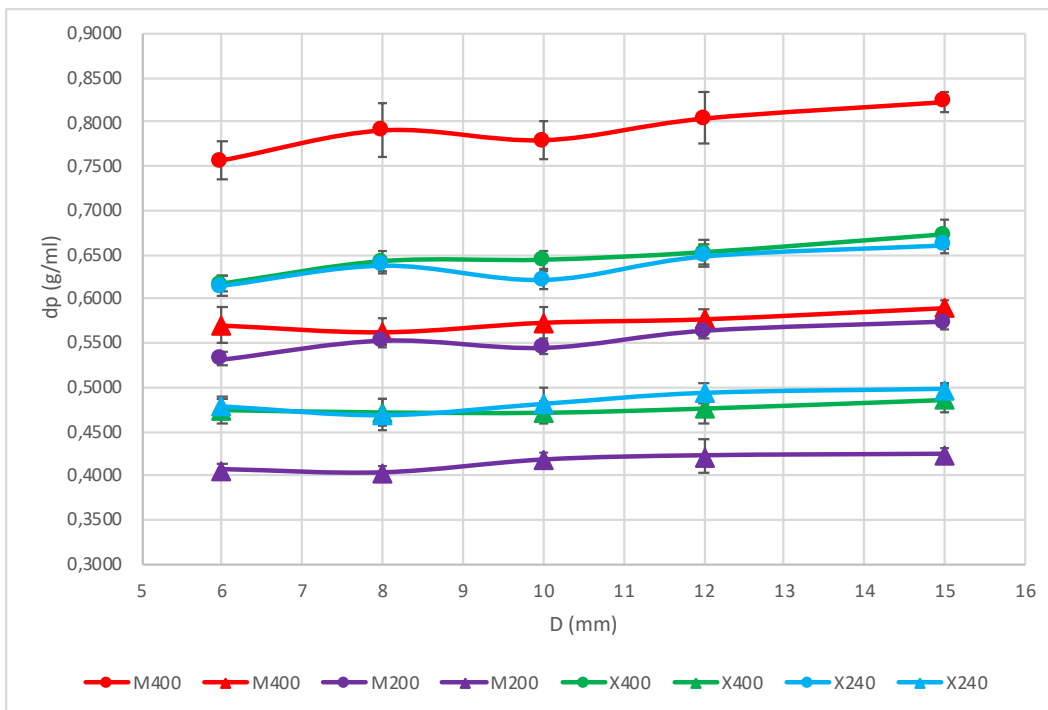
| D (mm) | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| d_{pE} (g/ml) | 0,4704 | 0,5098 | 0,4796 | 0,4985 | 0,4936 |
| | 0,4717 | 0,4677 | 0,5077 | 0,4662 | 0,4995 |
| | 0,4796 | 0,4702 | 0,4536 | 0,4918 | 0,5055 |
| | 0,4626 | 0,4784 | 0,4825 | 0,4925 | 0,4975 |
| | 0,4802 | 0,4724 | 0,4684 | 0,4815 | 0,4976 |
| | 0,4885 | 0,4563 | 0,4827 | 0,5057 | 0,4939 |
| | 0,4802 | 0,4573 | 0,5080 | 0,5023 | 0,4957 |
| | 0,4759 | 0,4498 | 0,4584 | 0,4935 | 0,5019 |
| | 0,4845 | 0,4516 | 0,4944 | 0,4987 | 0,4852 |
| | 0,4878 | 0,4685 | 0,4749 | 0,5032 | 0,5086 |
| Průměr | 0,4781 | 0,4682 | 0,4810 | 0,4934 | 0,4979 |
| SD | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 |



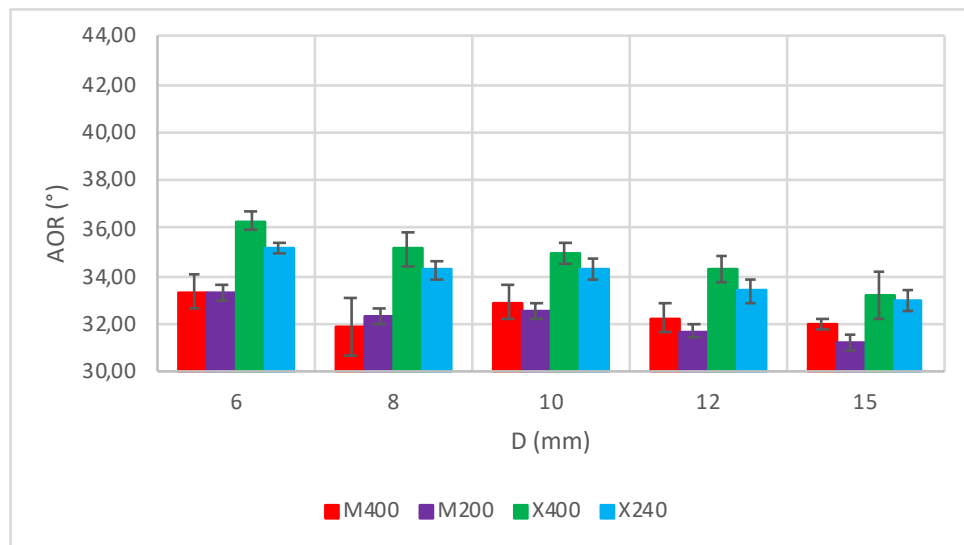
Obr. 27: Srovnání vlivu průměru otvoru D (mm) na hustotu kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) xylitolu X240



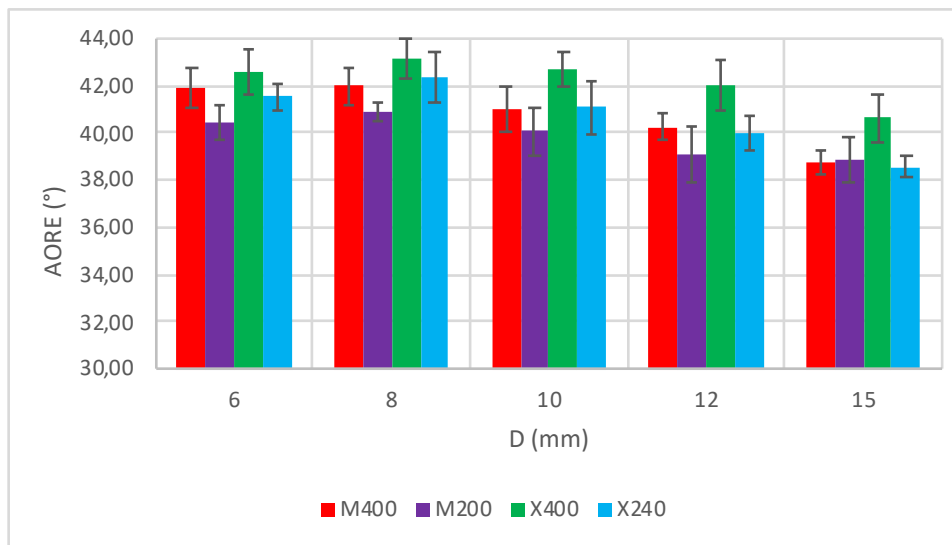
Obr. 28: Srovnání sypného úhlu AOR (°) a AOR_E (°) v závislosti na velikosti otvoru D (mm) pro prototyp (●) a tester Erweka (▲)



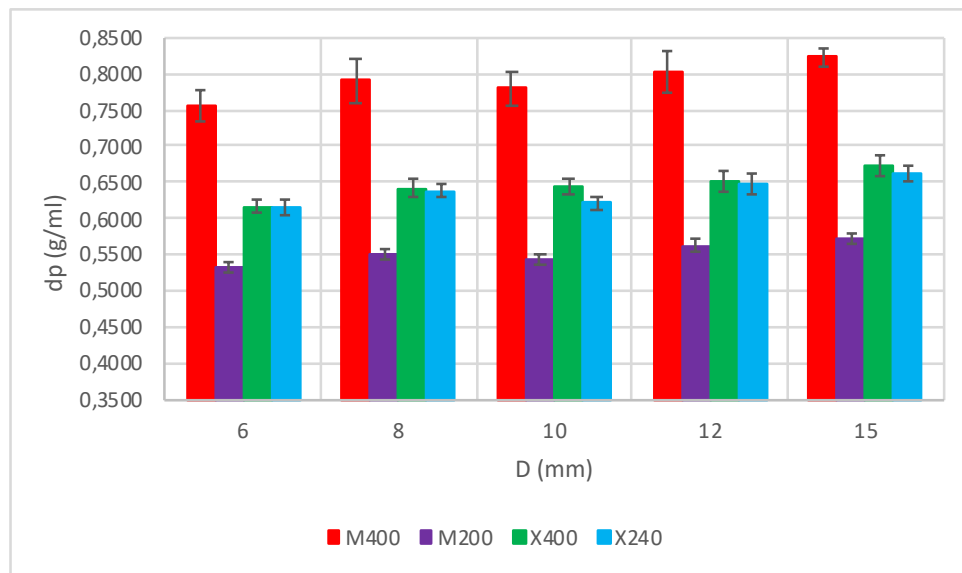
Obr. 29: Srovnání hustoty kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) v závislosti na velikosti otvoru D (mm) pro prototyp (●) a tester Erweka (▲)



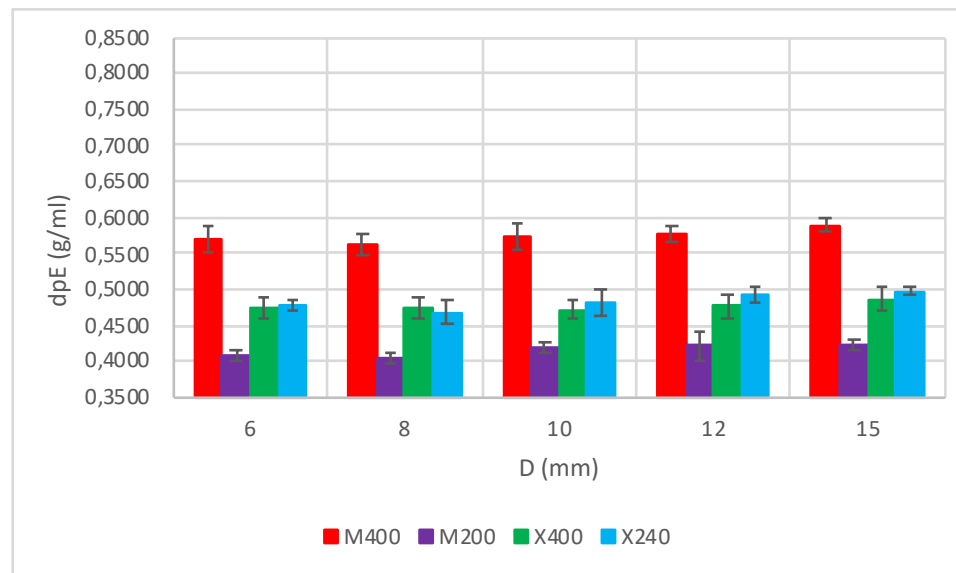
Obr. 30: Srovnání sypného úhlu AOR (°) na prototypu pro jednotlivé látky v závislosti na velikosti otvoru D (mm)



Obr. 31: Srovnání sypného úhlu AORE (°) na testeru Erweka pro jednotlivé látky v závislosti na velikosti otvoru D (mm)



Obr. 32: Srovnání hustoty kužele d_p (g/ml) na prototypu pro jednotlivé látky v závislosti na velikosti otvoru D (mm)



Obr. 33: Srovnání hustoty kužele d_{pE} (g/ml) na testeru Erweka pro jednotlivé látky v závislosti na velikosti otvoru D (mm)

Tab. 23: Výsledky analýzy rozptylu ANOVA pro hodnocení vlivu typu přístroje a velikosti otvoru násypky na AOR pro mannitol M400

| <i>Zdroj variability</i> | <i>Suma čtverců</i> | <i>Rozdíl</i> | <i>Průměr čtverců</i> | <i>F</i> | <i>Hodnota P</i> | <i>F krit</i> |
|--------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|----------|------------------|---------------|
| Otvor | 59,17 | 4 | 14,79 | 25,77 | < 0,01 | 2,47 |
| Přístroj | 1723,48 | 1 | 1723,48 | 3002,51 | < 0,01 | 3,95 |
| Interakce | 28,78 | 4 | 7,20 | 12,53 | < 0,01 | 2,47 |
| Dohromady | 51,66 | 90 | 0,57 | | | |
| Celkem | 1863,10 | 99 | | | | |

Tab. 24: Výsledky analýzy rozptylu ANOVA pro hodnocení vlivu typu přístroje a velikosti otvoru násypky na AOR pro mannitol M200

| <i>Zdroj variability</i> | <i>Suma čtverců</i> | <i>Rozdíl</i> | <i>Průměr čtverců</i> | <i>F</i> | <i>Hodnota P</i> | <i>F krit</i> |
|--------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|----------|------------------|---------------|
| Otvor | 49,42 | 4 | 12,35 | 27,89 | < 0,01 | 2,47 |
| Přístroj | 1461,10 | 1 | 1461,10 | 3299,04 | < 0,01 | 3,95 |
| Interakce | 5,73 | 4 | 1,43 | 3,23 | 0,0158 | 2,47 |
| Dohromady | 39,86 | 90 | 0,44 | | | |
| Celkem | 1556,11 | 99 | | | | |

Tab. 25: Výsledky analýzy rozptylu ANOVA pro hodnocení vlivu typu přístroje a velikosti otvoru násypky na AOR pro xylitol X400

| <i>Zdroj variability</i> | <i>Suma čtverců</i> | <i>Rozdíl</i> | <i>Průměr čtverců</i> | <i>F</i> | <i>Hodnota P</i> | <i>F krit</i> |
|--------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|----------|------------------|---------------|
| Otvor | 81,04 | 4 | 20,26 | 32,01 | < 0,01 | 2,47 |
| Přístroj | 1379,56 | 1 | 1379,56 | 2179,79 | < 0,01 | 3,95 |
| Interakce | 9,47 | 4 | 2,37 | 3,74 | < 0,01 | 2,47 |
| Dohromady | 56,96 | 90 | 0,63 | | | |
| Celkem | 1527,03 | 99 | | | | |

Tab. 26: Výsledky analýzy rozptylu ANOVA pro hodnocení vlivu typu přístroje a velikosti otvoru násypky na AOR pro xylitol X240

| <i>Zdroj variability</i> | <i>Suma čtverců</i> | <i>Rozdíl</i> | <i>Průměr čtverců</i> | <i>F</i> | <i>Hodnota P</i> | <i>F krit</i> |
|--------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|----------|------------------|---------------|
| Otvor | 101,44 | 4 | 25,36 | 59,85 | < 0,01 | 2,47 |
| Přístroj | 1116,40 | 1 | 1116,40 | 2634,92 | < 0,01 | 3,95 |
| Interakce | 15,88 | 4 | 3,97 | 9,37 | < 0,01 | 2,47 |
| Dohromady | 38,13 | 90 | 0,42 | | | |
| Celkem | 1271,85 | 99 | | | | |

9 Diskuse

Sypnost je významnou charakteristikou prášku, která ve farmaceutickém průmyslu ovlivňuje procesy, jako je například plnění tabletovacího lisu nebo plnění tobolek, a významným způsobem se tak podílí na kvalitě výsledné lékové formy. Základními lékopisnými metodami pro testování sypnosti prášku jsou Hausnerův poměr HR, který se vypočítá jako podíl setřesné hustoty d_t (g/ml) a sypné hustoty d_c (g/ml), a sypný úhel AOR (*angle of repose*), což je úhel mezi vodorovnou základnou a povrchem kužele, který vznikne nasypáním prášku na základnu.²¹

Studovala jsem sypné vlastnosti dvou druhů materiálů, které se lišily velikostí částic: mannitol M200 (Pearlitol® 200 SD)⁴⁷, mannitol M400 (Pearlitol® 400 DC)⁴⁶, xylitol X240 (Xylisorb® XTAB 240)⁵¹ a xylitol X400 (Xylisorb® XTAB 400)⁵². Sypnost jsem studovala pomocí měření sypné hustoty ve válci d_c (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml). Dále jsem sledovala vliv průměru otvoru D (mm) nerezové kónické násypky o objemu 200 ml v rozsahu 6 – 15 mm a vliv typu použitého zařízení na sypný úhel materiálu. Použila jsem prototyp pro měření AOR v souladu s technickou normou ASTM a automatický tester Erweka. Výsledky jsou doplněné hodnocením sypné hustoty navrstveného kužele d_p (g/ml), případně d_{pE} (g/ml) pro Erweka tester, a studiem dynamiky gravitační konsolidace v závislosti na počtu sklepnutí N.

9.1 Mikroskopická charakterizace

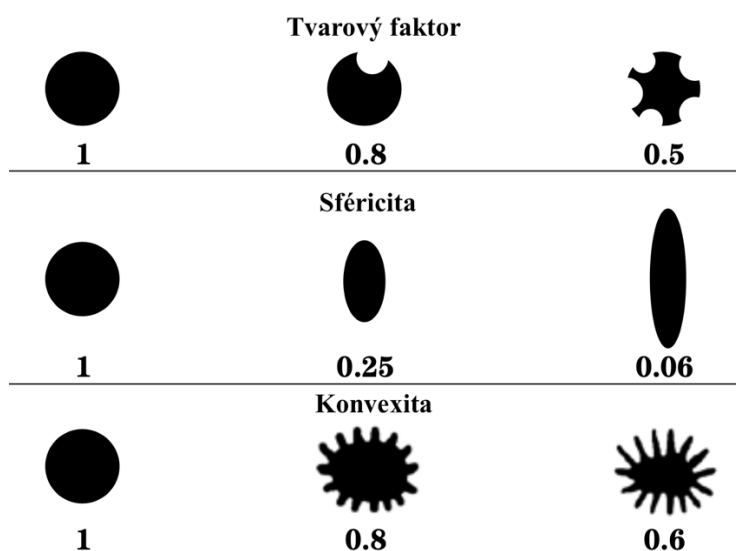
Mezi faktory ovlivňující sypnost partikulárních materiálů patří jejich velikost, distribuce velikosti, tvar a povrchová struktura.⁷ Členitost povrchu částic hraje důležitou roli při jejich kontaktu, a tedy i při sypání prášku.²⁷

Pomocí mikroskopu s analýzou obrazu jsem hodnotila vybrané granulometrické charakteristiky materiálů - maximální Feretův průměr (F_{max}), minimální Feretův průměr (F_{min}), tvarový faktor (SF), sféricitu (SPH), ekvivalentní průměr kruhu (ECD), konvexitu (Con). Jako doplňující údaj o struktuře povrchu částic jsou použita lineární fraktální dimenzi (FD). Výsledky jsou shrnuty v Tab. 2. Změřila jsem přibližně 300 částic od každého materiálu.

Ilustrační dokumentace tvaru částic jednotlivých materiálů je na Obr. 16, kde můžeme pozorovat, že částice mannitolu M400 a M200 mají hladší povrch a zároveň ve vzorku materiálu je obsaženo větší množství malých částic. Částice xylitolu X400 a X240 mají povrch členitější a obsah malých částic je menší, což patrně souvisí se způsobem jejich výroby a větší pevností aglomerátů díky přítomnosti pojiva.^{51,52}

Průměrné hodnoty parametrů souvisejících s velikostí částic F_{max} , F_{min} a ECD jsou v porovnání s výrobcem udanými velikostmi částic menší. Důvodem je použití jiné granulometrické metody a dále přítomnost malých částic, které mohly vzniknout během transportu materiálu nebo při manipulaci s ním v průběhu experimentální práce. Nejvíce malých částic bylo pozorováno u mannitolu M400 a M200.

Sledované parametry související s tvarem částic jsou SF, SPH a Con. Tvarový faktor SF je indikátorem "kulatosti" a "hladkosti" částice, SF rovný 1 má perfektně kulatá a hladká částice, SF se blíží 0 pro protáhlejší a nepravidelnější částice. Sféricita SPH popisuje "kulovitost" částice, perfektně kulovitá částice má SPH rovnou 1, podobně jako v předchozím případě se SPH blíží 0 pro protáhlejší částice. Konvexita Con je poměr plochy a konvexní plochy částice a je indikátorem "hladkosti" částice; perfektně hladká částice má Con rovnou 1, Con se blíží 0 pro povrchově nepravidelnější částice. Schematické znázornění tvarových parametrů je na Obr. 34.^{53,54}



Obr. 34: Schematické znázornění tvarových parametrů částic ^{upraveno podle 53}

Nejvyšší hodnota tvarového faktoru SF a tedy i největší kulatost a hladkost částic byla zjištěna u mannitolu M200, následovaná mannitolem M400 a xylitolem X240, nejmenší hodnota SF (nejméně pravidelné částice) byla zjištěna u xylitolu X400. U xylitolu X400 ale byla naopak zjištěna nejvyšší sféricita SPH, následovaná xylitolem X240 a mannitolem M200. Částice mannitolu M400 byly podle zjištěné hodnoty SPH nejméně kulovité. Hodnoty nejsou zcela v souladu s Obr. 16, neboť částice s vysokou hodnotou SPH by se měly svým tvarem blížit kouli, což spíše odpovídá M400. Konvexita klesala v pořadí M200 a X240 > M400 > X400. Fraktální dimenze (členitost povrchu) byla velmi blízká u všech materiálů v rozmezí 1,055-1,063. Jak bylo zjištěno pro rozsáhlejší soubor farmaceutických pomocných látek, je lineární fraktální dimenze určená Minkovského metodou z optické mikroskopie příliš „intimní“ charakteristikou částice, aby mohla zcela podchytit rozdíly v multifaktorově podmíněném sypném chování kontinua částic (práškové vrstvy).²⁷

Lepší sypnost se obecně očekává u kulovitých částic s pravidelným tvarem a hladkým povrchem. Na základě granulometrických výsledků by se v takovém případě nejlepší sypnost z hlediska sféricity očekávala pro xylitol X400 (SPH = 0,53), zatímco nejhorší sypnost u mannitolu M400 (SPH = 0,46). Nejlepší sypnost z hlediska tvarového faktoru se očekává pro mannitol M200 (SF = 0,79), nejhorší sypnost u xylitolu X400 (SF = 0,70). Z hlediska konvexity se nejlepší sypnost předpokládá u mannitolu M200 a xylitolu X240 (Con = 0,93), nejhorší sypnost u xylitolu X400 (Con = 0,91). Jak bude diskutováno dále, kromě granulometrických parametrů hrají roli i další faktory.

9.2 Sypná a setřesná hustota

Sypná hustota d_c (g/ml) se určí výpočtem z hmotnosti a objemu nesetřeseného prášku a zahrnuje i volný prostor mezi částicemi. Setřesná hustota d_t (g/ml) je zvýšená sypná hustota získaná mechanickým sklepáváním prášku.

Sypný objem jsem měřila pomocí odměrného válce o objemu 100 ml a následně určila sypnou hustotu d_c (g/ml). Jednou z jednoduchých metod hodnocení sypných vlastností je pozorování změn objemu (a hustoty) volně nasypaného práškového lože během gravitační konsolidace. Válec jsem umístila do sklepávacího přístroje Erweka a měřila

jsem setřesný objem, ze kterého jsem vypočítala setřesnou hustotu d_t (g/ml). Výsledky jsou shrnuty v Tab. 3, 4, 5 a 6.

Během konsolidace prášku dochází k přeskupování částic v práškovém loži a redukcí objemu interpartikulárního vzduchu. Menší částice mají větší tendenci aglomerovat a zachytit tak větší množství vzduchu. Rozdíl mezi hustotami je tak možné použít k charakterizaci sypanosti prášku a jeho schopnosti být stlačován. Tuto schopnost vyjadřuje Hausnerův poměr (HR), který může být použit pro určení míry interakcí mezi částicemi. U volně sypaných prášků jsou tyto interakce méně významné a HR se blíží hodnotě 1, u hůře sypaných prášků jsou silnější interakce mezi částicemi, rozdíly sypané a setřesné hustoty jsou větší a je tedy větší i hodnota HR. Podobně lze využít také Carrův index stlačitelnosti (lisovatelnosti, IS).²⁴

Hausnerův poměr je dobrým měřítkem koheze mezi částicemi. Během sklepávání se kohezivní prášek bude zhutňovat více v porovnání s volně sypaným práškem. Bylo zjištěno, že čím více se částice vzdalují sférickému tvaru, tím větší je HR. Sféričtější částice se zhutňují lépe než členité částice. Dalším faktorem ovlivňujícím HR je velikost částic, HR obecně klesá se zvětšující se velikostí částic, důvodem je pokles kohezivní u větších částic, a tedy lepší zhutnění prášku.²³

Hausnerův poměr pro každou látku jsem vypočítala podle rovnice 3 z průměrných hodnot sypané d_c (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml). HR všech studovaných materiálů byl v rozsahu 1,13 - 1,18, tedy v kategorii, která značí dobrý tok prášku.²¹ Nejmenší hodnota HR a tedy i nejlepší tok byl zjištěn pro mannitol M400 (HR = 1,13). Následoval mannitol M200 s HR = 1,16 a xylitol X400 s HR = 1,17. Nejvyšší hodnoty HR a tedy i nejhorší sypanost z použitých materiálů byl naměřen pro xylitol X240 (HR = 1,18).

Dynamika konsolidace

Ačkoliv ČL 2017 doporučuje odečíst setřesný objem až ve chvíli, kdy nejsou pozorovány žádné významné změny objemu (nejčastěji při $N = 1250$), je známo, že nejvíce změn v práškovém loži probíhá na počátku sklepávání. Dynamika sklepávání proto může více vypovídat o chování částic a jejich konsolidaci.⁵⁵

Ve studii Trpělkové a kol.⁵⁶ autoři zkoumali dynamiku gravitační konsolidace u několika druhů laktosy. Nejrychlejší konsolidace probíhala u laktosy Excipress™ s větší velikostí částic, nejpomaleji u laktosy Lactopress® Anhydrous s malou velikostí částic a nejširší distribucí velikosti částic. Vliv na rychlost konsolidace měl i tvar částic, obecně probíhá konsolidace rychleji u granulovaných materiálů než u mletých částic.

Výsledky HR jsou dokumentovány na Obr. 18 v závislosti na počtu sklepnutí N v rozmezí počtu sklepnutí 0 – 1250. Je patrné, že po počátečním rychlém nárůstu HR nastává pomalejší fáze, která poté přechází v ustálený stav.

Rutinní měření jsem proto doplnila studiem dynamiky konsolidace v rozmezí počtu sklepnutí N = 0 - 1250. Průběh konsolidace pro jednotlivé látky v závislosti na počtu sklepnutí N dokumentuje Obr. 18. Na Obr. 19, který zobrazuje detail v rozmezí N 0-30, jsou patrné rozdíly v chování materiálů. Z obrázku je zřejmé, že nejrychlejší konsolidace nastávala u mannitolu M400, následovaná xylitolem X400, to odpovídá poznatku, že nejrychleji konsolidace probíhá u větších částic. Pokud mezi těmito dvěma materiály porovnáme tvarové parametry získané z optické mikroskopie, tak mannitol M400 má oproti xylitolu X400 větší hodnotu tvarového faktoru a konvexity, což odpovídá pravidelnějšímu tvaru a hladšímu povrchu a jeho konsolidace tak byla ve srovnání s xylitolem X400 rychlejší. Nejpomalejší konsolidace probíhala u mannitolu M200 s nejmenší velikostí částic, přestože hodnoty SF i Con byly větší než u ostatních materiálů. S pomalejší konsolidací u mannitolu M200 oproti ostatním materiálům může kromě menší velikosti částic souviset i vyšší zjištěná hodnota FD a tedy větší členitost povrchu.^{57,58}

Pokud porovnáme výsledky na Obr. 18 (N = 1250) a detail na Obr. 19 (N = 30), můžeme ze změny HR v celkovém rozsahu vidět, že ustáleného stavu při vyšším počtu sklepnutí dosáhl mannitol M200 rychleji než xylitol X400 a X240. To naznačuje, že namísto konsolidace již pravděpodobně docházelo k jejich provzdušnění „natřepáváním“ v odměrném válci na konci měření, jak bylo pozorováno také pro laktosy⁵⁹.

Údaje o konsolidaci z Obr. 19 ($N = 30$) jsou v souladu se sypnou hustotou d_c (g/ml) a setřesnou hustotou d_t (g/ml) v závislosti na počtu sklepnutí $N = 1250$ pro jednotlivé látky na Obr. 17. Nejmenší hodnoty d_c (g/ml) a d_t (g/ml) byly naměřeny u mannitolu M200 v rozsahu 0,5013 - 0,5821 g/ml, z čehož se dá usoudit, že tato látka obsahuje větší množství vzduchu, který se během sklepvání může uvolnit. Tomu odpovídá i nejvyšší hodnota HR pro mannitol M200 ze všech látek na počátku sklepvání (při počtu sklepnutí $N = 30$).

Naopak nejvyšší hodnoty d_c (g/ml) a d_t (g/ml) byly zjištěny pro mannitol M400 v rozsahu 0,6775 - 0,7632 g/ml a lze usoudit, že tato látka obsahuje méně vzduchu, proto je rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou menší a rychlost konsolidace byla největší. Z Obr. 18 je vidět, že tato látka měla po celou dobu sklepvání nejnižší hodnoty HR ze všech použitých materiálů.

Rozdíly hustot u xylitolu X400 a X240 nebyly tak výrazné jako u mannitolu, mírně vyšší hodnoty byly naměřeny pro xylitol X240 v rozmezí 0,5705 - 0,6726 g/ml oproti X400 v rozmezí 0,5687-0,6651 g/ml. A také hodnoty HR v průběhu sklepvání byly pro obě látky podobné.

9.3 Sypný úhel

Další relativně jednoduchou metodou je hodnocení úhlu, který vytváří přirozeně vzniklý kužel částic na vodorovné podložce. Výsledky měření sypného úhlu (AOR) významně závisí na použité metodě, např. na vzdálenosti násypky od vznikajícího kužele nebo na průměru základny. Rizikem při tvorbě kužele je, že může docházet ke konsolidaci nebo naopak k provzdušňování prášku.^{21,60}

ČL 2017 doporučuje opatrnou tvorbu kužele prášku, aby bylo minimalizováno zkreslení způsobené práškem padajícím shora a deformací vrcholu kužele. Rovněž je doporučeno, aby se kužel tvořil na vrstvě prášku a tím byly zohledněny přirozené interakce mezi částicemi.²¹ Přesto automatické testery obvykle neumožňují regulovat vzdálenost mezi násypkou a materiálem a základna nemá záchytný okraj pro naplnění vzorkem, takže kužel nevzniká na vlastní práškové vrstvě. Pro hodnocení jsem použila

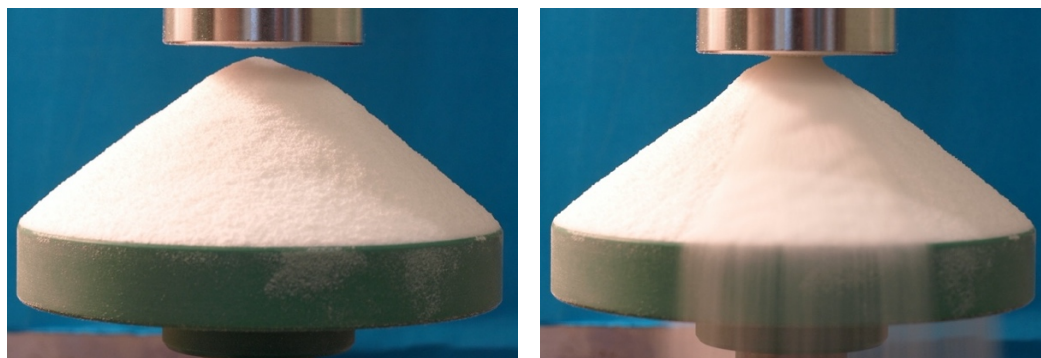
prototyp vyrobený v souladu s požadavky na měření AOR a automatický tester Erweka.

9.3.1 Prototyp pro měření AOR

Výsledky měření AOR pomocí prototypu pro studované vzorky jsou shrnuty v Tab. 7, 11, 15 a 19. Na Obr. 35 jsou ilustrativně charakterizovány kužely pro jednotlivé vzorky spolu s ilustrací lavinového chování.



X240



Obr.35: Měření synpného úhlu AOR na prototypu

Nejnižší hodnoty AOR ze všech použitých materiálů byly naměřeny u mannitolu M200. V závislosti na použitém průměru otvoru D (viz dále) byly průměrné hodnoty v rozmezí $31,25-33,29^\circ$, což ho řadí do skupiny prášků s dobrými tokovými vlastnostmi v souladu s obecně akceptovanou stupnicí.²¹ Podobné výsledky byly zjištěny také pro mannitol M400 s průměrnými hodnotami $31,90-33,35^\circ$ a pro xylitol X240 $32,93-35,17^\circ$. Nejvyšší hodnoty AOR $33,20-36,31^\circ$ byly zjištěny u xylitolu X400, které ho řadí do skupiny prášků s dobrou až přiměřenou synpností.²¹

Na Obr. 30 je srovnání hodnot AOR pro všechny použité materiály v závislosti na velikosti otvoru D naměřené na prototypu. Můžeme pozorovat podobné chování materiálů: mannitoly M400 a M200 a xylitoly X400 a X240. Více než vliv velikosti částic na synpnost má zde pravděpodobně větší vliv tvar částic. Jak bylo zmíněno, částice mannitolu M200 a M400 mají hladší povrch a jsou více "kulaté" (větší hodnota SF), což vede ke zlepšení synpnosti (snížení AOR) oproti xylitolu X240 a X400 s členitějším povrchem a nepravidelnějším tvarem částic.

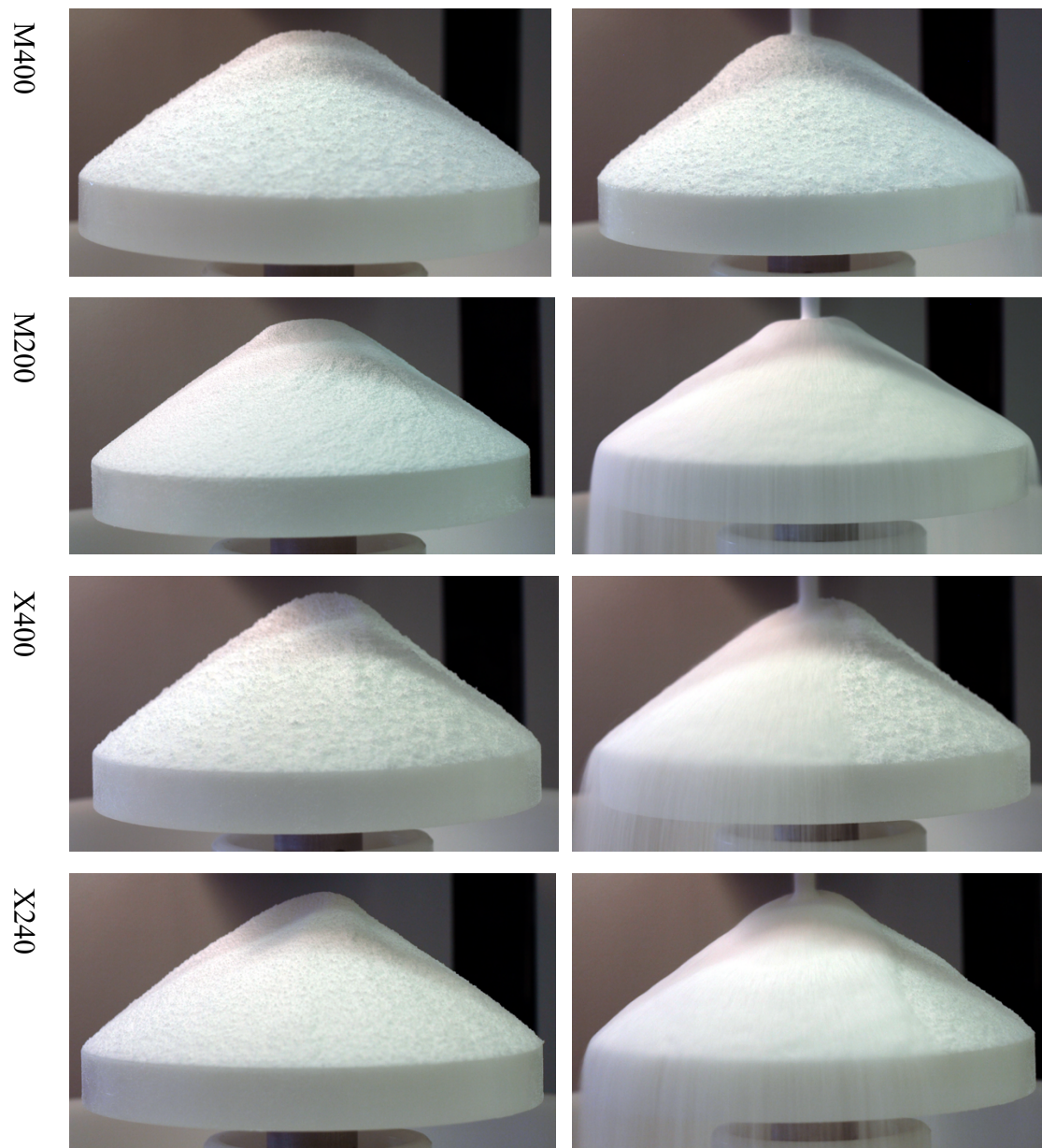
Pokud porovnáme synpnost použitých materiálů z výsledků měření AOR a HR, tak se pořadí materiálů liší. Podle hodnoty AOR byla nejlepší synpnost zjištěna pro mannitol M200, na druhém místě velmi blízkými hodnotami mannitol M400; podle hodnoty HR měl nejlepší synpnost mannitol M400. Podobné výsledky byly pozorovány také pro xylitoly: horší synpnost z hlediska AOR byla zjištěna pro xylitol X400, zatímco podle HR pro xylitol X240. Nicméně u obou metod byla lepší synpnost zjištěna pro mannitoly oproti xylitolům.

9.3.2 Automatický tester Erweka

Výsledky měření AOR_E pomocí testeru Erweka jsou pro studované vzorky shrnuty v Tab. 8, 12, 16 a 20. Na Obr. 36 jsou ilustrativně charakterizovány kužely pro jednotlivé vzorky spolu s ilustrací lavinového chování. U přístroje Erweka docházelo vlivem padajících částic k deformaci kužele, zvláště při použití větších otvorů násypky. Deformace se projevovala chybějící špičkou. Automatické měření laserem ale i v takovém případě umožňuje úhel přímo určit.

Nejnižší hodnoty AOR_E ze všech použitých materiálů (s výjimkou průměru otvoru 15 mm) byly v závislosti na použitém průměru otvoru D naměřeny pro mannitol M200 s průměrnými hodnotami AOR_E v rozmezí $38,84-40,86^\circ$, což podle ČL 2017²¹ odpovídá přiměřené sypnosti. Následovaly xylitol X240 a mannitol M400, které měly velmi podobné hodnoty AOR_E . Nejvyšší hodnoty AOR_E byly naměřeny pro xylitol X400 s průměrnými hodnotami $40,62-43,17^\circ$, což dle ČL 2017²¹ vyjadřuje přiměřenou až průměrnou sypnost.

Pokud porovnáme sypnost materiálů podle hodnot AOR_E a HR, tak zatímco podle hodnot HR při $N = 1250$ se všechny použité materiály vyznačovaly dobrou sypností, hodnoty AOR_E je zařadily do kategorie přiměřené až průměrné sypnosti.



Obr. 36: Měření sypného úhlu AOR_E na testeru Erweka

9.3.3 Porovnání hodnot AOR a AOR_E

Hodnoty sypného úhlu naměřené na prototypu byly ve všech případech menší než hodnoty naměřené na automatickém testeru Erweka. Rozdíly jsou na první pohled patrné i z Obr. 28.

Hodnoty AOR získané měřením na prototypu by měly více odpovídat skutečnosti, neboť kužel vzniká na vrstvě prášku a vzdálenost násypky se pomalu měnila podle

výšky vznikajícího kužele.²¹ V takovém případě se mezi částicemi vytvářejí přirozené vazby, které drží částice v určité poloze vzhledem k okolním částicím. U přístroje Erweka kužel vznikal na plastové základně a vzdálenost násypky byla po celou dobu stejná bez ohledu na vznikající kužel. Rozdílné hodnoty sypného úhlu naměřené mezi těmito dvěma přístroji měly vliv i na výsledné hodnocení a zařazení látky na základě její sypnosti podle naměřené hodnoty sypného úhlu (dle ČL 2017, Tab. 1), například u xylitolu X400 průměrné hodnoty AOR v závislosti na průměru otvoru na prototypu 33,20-36,31° odpovídají dobré až přiměřené sypnosti, ale hodnoty AOR_E na přístroji Erweka 40,62-43,17° značí přiměřenou až průměrnou sypnost.

Pro statistické hodnocení vlivu typu přístroje na sypný úhel jsem použila analýzu rozptylu (ANOVA) v programu Excel. Byl zjištěný statisticky významný rozdíl mezi dvěma použitými přístroji na hladině významnosti 0,05. Výsledky ANOVA jsou uvedeny v Tab. 23, 24, 25 a 26.

9.3.4 Vliv velikosti otvoru na sypný úhel

Plynulost sypání prášku z násypky je ovlivněna velikostí otvoru násypky. Aby se předešlo vzniku klenby (*arching*), která blokuje tok prášku z násypky, a dosáhlo se hmotnostního toku (*mass flow*), musí být průměr otvoru dostatečně velký.² Při použití otvoru o průměru 6 mm docházelo k občasné blokadě toku u mannitolu M200 a xylitolu X240, mírným poklepem na násypku se zablokované částice uvolnily. Na druhou stranu při použití otvorů s větším průměrem (10 mm, 12 mm, 15 mm) na přístroji Erweka jsem pozorovala větší negativní vliv dopadajících částic na tvorbu kuželu, kuželu chyběla špička.

Měření sypného úhlu jsem doplnila studií vlivu průměru otvoru násypky na hodnoty sypného úhlu. Závislost dokumentují Obr. 20, 22, 24 a 26. Se zvětšujícím se průměrem otvoru D (mm) se hodnoty sypného úhlu AOR (°) významně snižují ($p < 0,05$) u obou přístrojů.

9.4 Hustota kužele

Při vrstvení partikulárního materiálu do kužele by měly mezi částicemi vznikat přirozené vazby, které jsou důležité pro pevnost kužele. Je tedy možné považovat hustotu kužele za vyjádření sypné hustoty. Z hmotnosti a objemu kužele jsem pro všechny vzorky vypočítala hustotu kužele d_p (g/ml) pro prototyp a d_{pE} (g/ml) pro přístroj Erweka. Výsledky d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) pro jednotlivé materiály a typ přístroje jsou uvedeny v Tab. 9, 10, 13, 14, 17, 18, 21 a 22. Obr. 21, 23, 25 a 27 ukazují vliv průměru otvoru D na sypnou hustotu kužele d_p a d_{pE} .

Jak je patrné z Obr. 29, nejvyšší hodnoty hustoty kužele d_p (g/ml) a d_{pE} (g/ml) v závislosti na průměru otvoru násypky D (mm) byly ze všech použitých materiálů pro oba přístroje naměřeny pro mannitol M400. Naopak nejnižší hustoty kužele pro oba přístroje byly zjištěny pro mannitol M200. U xylitolu X400 a X240 jsou hodnoty hustoty kužele těchto dvou materiálů velmi podobné, a to při použití prototypu i při použití přístroje Erweka. Tato podobnost materiálů z hlediska hustoty vyplývá i z Obr. 17, kde jsou vyneseny hodnoty sypné d_c (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml) v závislosti na počtu sklepnutí N .

Z Obr. 32 a 33 je patrné, že hustoty kužele d_p (g/ml) naměřené na prototypu jsou pro všechny materiály vyšší než hustoty kužele d_{pE} (g/ml) získané na přístroji Erweka. Tyto rozdíly by mohly souviset s rozdílnou rychlostí tvorby kužele. U prototypu se kužel vytváří velmi pomalu, částice mají dostatek času se přirozeně uspořádat a interpartikulární vzduch uniknout. U přístroje Erweka kužel vzniká poměrně rychle a vzduch může zůstat uvězněn v kuželu. Nižší vypočítané hodnoty hustoty kužele u přístroje Erweka by mohly souviset i s neúplným a deformovaným kuželem, který se na tomto přístroji v porovnání s prototypem tvoří (vypočítaná výška h pro ideální kužel je větší než skutečná výška vytvořeného kužele s chybějící špičkou).

10 Závěry

Výsledky této experimentální práce studující sypné vlastnosti farmaceutických pomocných látek umožnily shrnout následující závěry:

- Nejvyšší hodnota tvarového faktoru SF a tedy i největší kulatost a hladkost částic byla zjištěna při mikroskopickém hodnocení částic mannitolu M200.
- Při sledování dynamiky sklepávání byly zjištěny významné rozdíly v konsolidaci použitých materiálů na počátku a na konci sklepávání. Pro kompletní popis chování materiálů lze proto doporučit sledovat kromě finálních hodnot Hausnerova poměru rovněž změny na počátku sklepávání, kdy dochází k nejvíce změnám hustoty práškového lože.
- Druh použitého přístroje a podmínky měření mají významný vliv na hodnoty sypného úhlu.
 - Hodnoty sypného úhlu AOR naměřené na prototypu byly pro všechny látky menší než hodnoty AOR_E naměřené na přístroji Erweka.
 - Hodnoty sypného úhlu AOR a AOR_E byly ovlivněny průměrem otvoru násypky. U větších otvorů byly naměřeny menší hodnoty sypného úhlu.
 - Hustoty kužele d_p naměřené na prototypu byly u všech látek vyšší než hustoty kužele d_{pE} naměřené na přístroji Erweka.
- Během měření sypného úhlu by měl kužel vznikat co nejpřirozeněji, a proto se měření na prototypu jeví jako vhodnější.
- Při porovnání sypnosti použitých materiálů byla u obou použitých metod (sypný úhel i Hausnerův poměr) zjištěna lepší sypnost pro mannitoly M400 a M200 oproti xylitolům X400 a X240.

11 Použitá literatura

- ¹ CAPECE, M., RUIZ SILVA, K., SUNKARA, D., STRONG, J., GAO, P.: On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behavior: Flowability of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.*, 2016, 511 (1), s. 178-189. ISSN 0378-5173.
- ² PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On powder flowability. *Pharm. Technol.*, 2000, 24 (10), s. 60-84. ISSN 0147-8087.
- ³ ŠKLUBALOVÁ, Z., HURYCHOVÁ, H.: The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions. *Čes. Slov. Farm.*, 2015, 64 (1-2), s. 14–18. ISSN 1805-4439.
- ⁴ GOH, H. P., HENG, P. W. S., LIEW, C. V.: Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int. J. Pharm.*, 2018, 547 (1-2), s. 133-141. ISSN 0378-5173.
- ⁵ KRANTZ, M., ZHANG, H., ZHU, J.: Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technol.*, 2009, 194 (3), s. 239-245. ISSN 0032-5910.
- ⁶ SANDLER, N., WILSON, D.: Prediction of Granule Packing and Flow Behavior Based on Particle Size and Shape Analysis. *J. Pharm. Sci.*, 2010, 99 (2), s. 958-968. ISSN 0022-3549.
- ⁷ AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 3rd ed., 2008. New York: Informa Healthcare USA, 639 s., ISBN 978-0-8493-9014-2. BAXTER, T., BARNUM, R., PRESCOTT, J. K.: *Factors that affect flow properties*. s. 98-101.
- ⁸ LIU, L. X., MARZIANO, I., BENTHAM, A. C., LITSTER, J. D., WHITE, E. T., HOWES, T.: Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int. J. Pharm.*, 2008, 362 (1-2), s. 109-117. ISSN 0378-5173.
- ⁹ KUDO, Y., YASUDA, M., MATSUSAKA, S.: Effect of particle size distribution on flowability of granulated lactose. *Adv. Powder Technol.*, 2020, 31 (1), s. 121-127. ISSN 0921-8831.
- ¹⁰ AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 3rd ed., 2008. New York:

Informa Healthcare USA, 639 s., ISBN 978-0-8493-9014-2. HOAG, S. W., LIM, H-P.: *Particle shape*. s. 43-44.

¹¹ POPOV, K. I., KRSTIĆ, S. B., OBRADOVIĆ, M. Č., PAVLOVIĆ, M. G., PAVLOVIĆ, L. J., IVANOVIĆ, E. R.: The effect of the particle shape and structure on the flowability of electrolytic copper powder. I. Modeling of a representative powder particle. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2003, 68 (10), s. 771-777. ISSN 1820-7421.

¹² FERRARI, F., COCCONI, D., BETTINI, R., GIORDANO, F., SANTI, P., TOBYN, M., PRICE, R., YOUNG, P., CAMELLA, C., COLOMBO, P.: The Surface Roughness of Lactose Particles Can Be Modulated by Wet-Smoothing Using a High-Shear Mixer. *AAPS PharmSciTech*, 2004, 5 (4), s. 69-74. ISSN 1530-9932.

¹³ HORIO, T., YASUDA, M., MATSUSAKA, S.: Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473 (1-2), s.572-578. ISSN 0378-5173.

¹⁴ SHAH, U. V., KARDE, V., GHOROI, C., HENG, J. Y. Y.: Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. *Int. J. Pharm.*, 2017, 518 (1-2), s. 138-154. ISSN 0378-5173.

¹⁵ CROUTER, A., BRIENS, L.: The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15 (1), s. 65-74. ISSN 1530-9932.

¹⁶ GELDART, D.: The Effect of Particle Size and Size Distribution on the Behaviour of Gas-Fluidised Beds. *Powder Technol.*, 1972, 6 (4), s. 201-215. ISSN 0032-5910.

¹⁷ MEYER, K., ZIMMERMANN, I.: Effect of glidants in binary powder mixtures. *Powder Technol.*, 2004, 139 (1), s. 40-54. ISSN 0032-5910.

¹⁸ RUZAIDI, A. F. B., MANDAL, U. K., CHATTERJEE, B.: Glidant effect of hydrophobic and hydrophilic nanosilica on a cohesive powder: Comparison of different flow characterization techniques. *Particuology*, 2017, 31, s. 69-79. ISSN 1674-2001.

¹⁹ KATO, Y., OHKUMA, M., SHIMADA, Y., SUNADA, H.: Evaluation of the flowability of surface-modified preparations by the measurement of the inter-particle adhesive force. *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 2005, 15 (3), s. 217-221. ISSN 1773-2247.

-
- ²⁰ NALLURI, V. R., KUENTZ, M.: Flowability characterisation of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 74 (2), s. 388-396. ISSN 0939-6411.
- ²¹ *Český lékopis 2017 - Doplněk 2019*. Praha: Grada Publishing, a.s., CD-ROM. 2.9.36 *Tok prášku*. s. 440-443.
- ²² VASILENKO, A., KOYNOV, S., GLASSER, B. J., MUZZIO, F. J.: Role of consolidation state in the measurement of bulk density and cohesion. *Powder Technol.*, 2013, 239, s. 366-373. ISSN 0032-5910.
- ²³ ABDULLAH, E. C., GELDART, D.: The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.*, 1999, 102 (2), s. 151-165. ISSN 0032-5910.
- ²⁴ *Český lékopis 2017 - Doplněk 2019*. Praha: Grada Publishing, a.s., CD-ROM. 2.9.34 *Sypná hustota a setřesná hustota prášků*. s. 438-440.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ GELDART, D., ABDULLAH, E. C., HASSANPOUR, A., NWOKE, L. C., WOUTERS, I.: Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology*, 2006, 4 (3-4), s. 104-107. ISSN 1672-2515.
- ²⁷ HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *J. Pharm. Innov.*, 2018, 13, s. 15-26. ISSN 1872-5120.
- ²⁸ AL-HASHEMI, H. M. B., AL-AMOUDI, O. S. B.: A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technol.*, 2018, 330, s. 397-417. ISSN 0032-5910.
- ²⁹ ABDULLAH, E. C., SALAM, A. M., AZIZ, A. R.: Cohesiveness and Flowability Properties of Silica Gel Powder. *Phys. Int.*, 2010, 1 (1), s. 16-21. ISSN 1948-9803.
- ³⁰ MOHAMMED, S. A., ABDULLAH, E. C., GELDART, D., RAMAN, A. A. A.: Measuring powder flowability with a modified Warren Spring cohesion tester. *Particuology*, 2011, 9, s. 148-154. ISSN 1674-2001.

-
- ³¹ WANG, W., ZHANG, J., YANG, S., ZHANG, H., YANG, H., YEU, G.: Experimental study on the angle of repose of pulverized coal. *Particuology*, 2010, 8 (5), s. 482-485. ISSN 1674-2001.
- ³² WEI, H., TANG, X., GE, Y., LI, M., SAXÉN, H., YU, Y.: Numerical and experimental studies of the effect of iron ore particle shape on repose angle and porosity of a heap. *Powder Technol.*, 2019, 353, s. 526-534. ISSN 0032-5910.
- ³³ HURYCHOVÁ, H., ŠKLUBALOVÁ, Z., STONIŠ, J.: Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností prášků ve farmaceutické technologii. *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64, s. 187-188. ISSN 1210-7816.
- ³⁴ BEVERLOO, W. A., LENIGER, H. A., VAN DE VELDE, J.: The flow of granular solids through orifices. *Chem. Eng. Sci.*, 1961, 15 (3-4), s. 260-269. ISSN 0009-2509.
- ³⁵ MANKOC, C., JANDA, A., ARÉVALO, R., PASTOR, J. M., ZURIGUEL, I., GARCIMARTÍN, A., MAZA, D.: The flow rate of granular materials through an orifice. *Granul. Matter*, 2007, 9 (6), s. 407-414. ISSN 1434-7636.
- ³⁶ HSIAU, S-S., HSU, C-C., SMID, J.: The discharge of fine silica sands in a silo. *Phys. Fluids*, 2010, 22 (4), 043306-1-043306-9. ISSN 1089-7666.
- ³⁷ HSIAU, S-S., LIAO, C-C., LEE, J-H.: The discharge of fine silica sand in a silo under different ambient air pressures. *Phys. Fluids*, 2012, 24 (4), 043301-1-043301-14. ISSN 1089-7666.
- ³⁸ MEGARRY, A. J., SWAINSON, S. M. E., ROBERTS, R. J., REYNOLDS, G. K.: A big data approach to pharmaceutical flow properties. *Int. J. Pharm.*, 2019, 555, s. 337-345. ISSN 0378-5173.
- ³⁹ SAW, H. Y., DAVIES, C. E., PATERSON, A. H. J., JONES, J. R.: Correlation between Powder Flow Properties Measured by Shear Testing and Hausner Ratio. *Procedia Eng.*, 2015, 102, s. 218-225. ISSN 1877-7058.
- ⁴⁰ LUPO, M., SCHÜTZ, D., RIEDL, E., BARLETTA, D., POLETTO, M.: Assessment of a powder rheometer equipped with a cylindrical impeller for the measurement of powder flow properties at low consolidation. *Powder Technol.*, 2019, 357 (1), s. 281-290. ISSN 0032-5910.

⁴¹ TAN, G., MORTON, D. A. V., LARSON, I.: On the Methods to Measure Powder Flow. *Curr. Pharm. Des.*, 2015, 21 (40), s. 5751-5765. ISSN 1381-6128.

⁴² Dostupné on-line (k 1.6.2020): <https://www.freemantech.co.uk>

⁴³ ONO, T., YONEMOCHI, E.: Evaluation of the physical properties of dry surface-modified ibuprofen using a powder rheometer (FT4) and analysis of the influence of pharmaceutical additives on improvement of the powder flowability. *Int. J. Pharm.*, 2020, 579, 119165. ISSN 0378-5173.

⁴⁴ Dostupné on-line (k 7.2.2020): <https://www.roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/marcomonline---pharma/roquette-pharma-oral-dosage-brochure-filler-and-filler-binder-solutions.pdf>

⁴⁵ Dostupné on-line (k 7.2.2020): <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-mannitol-pharma>

⁴⁶ Dostupné on-line (5.2.2020): <https://www.pharmacompass.com/jAssets/pdf/excipient/pearl.pdf>

⁴⁷ Dostupné on-line (5.2.2020): <https://www.roquette.com/innovation-hub/product-profile-pages/product-profile-of-pearlitol-200-sd-mannitol>

⁴⁸ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 2009. London: Pharmaceutical Press, 888 s., ISBN 978-0-85369-792-3. *Mannitol*. s. 424.

⁴⁹ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 2009. London: Pharmaceutical Press, 888 s., ISBN 978-0-85369-792-3. *Xylitol*. s. 786-789.

⁵⁰ Dostupné on-line (k 7.2.2020): <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-xylitol-xtab>

⁵¹ Dostupné on-line (5.2.2020): <https://www.roquette.com/innovation-hub/product-profile-pages/product-profile-of-xylisorb-xtab-240-xylitol-dextrin>

⁵² Dostupné on-line (5.2.2020): <https://www.roquette.com/innovation-hub/product-profile-pages/product-profile-of-xylisorb-xtab-400-xylitol-and-sodium-carboxymethyl-cellulose>

-
- ⁵³ VAN BUGGENHOUT, S., GRAUWET, T., VAN LOEY, A.: Structure/processing relation of vacuum infused strawberry tissue frozen under different conditions. *Eur. Food Res. Technol.*, 2008, 226, s. 437-448. ISSN 1438-2385.
- ⁵⁴ VAN BUGGENHOUT, S., GRAUWET, T., VAN LOEY, A., HENDRICKX, M.: Effect of high-pressure induced ice I/ice III-transition on the texture and microstructure of fresh and pretreated carrots and strawberries. *Food Res. Int.*, 2007, 40 (10), s. 1276-1285. ISSN 0963-9969.
- ⁵⁵ LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J.-C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N.: Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technol.*, 2012, 224, s. 19–27. ISSN 0032-5910.
- ⁵⁶ TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., SVĚRÁK, T., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Predicting the Angle of Internal Friction from Simple Dynamic Consolidation Using Lactose Grades as Model. *J. Pharm. Innov.*, 2019. ISSN 1872-5120.
- ⁵⁷ MIHRANYAN, A., STRØMME, M.: Fractal Aspects of Powder Flow and Densification. Part. Part. Syst. Charact., 2007, 24, s. 223-228. ISSN 0934-0866.
- ⁵⁸ XIU, H., MA, F., LI, J., ZHAO, X., LIU, L., FENG, P., YANG, X., ZHANG, X., KOZLIAK, E., JI, Y.: Using fractal dimension and shape factors to characterize the microcrystalline cellulose (MCC) particle morphology and powder flowability. *Powder Technol.*, 2020, 364, s. 241-250. ISSN 0032-5910.
- ⁵⁹ 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 Technol.*, 2013, 235, s. 842-852. ISSN 0032-5910.
- ⁶⁰ RIOS, M.: Developments in Powder Flow Testing. *Pharm. Technol*, 2006, 30 (2), s. 38-49. ISSN 1543-2521.