

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí Celet
a plniva pro přípravu vícevrstevných tablet

Study of flow and consolidation behaviour of binary mixtures
of Cellets and filler for preparation of multilayer tablets

Disertační práce

Hradec Králové 2021

Mgr. Žofie Jarolímová

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením svého školitele. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně ocitovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Datum:

Podpis:

Poděkování

Na tomto místě bych ze všeho nejvíce chtěla poděkovat mé školitelce doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedené celého mého doktorského studia, její cenné rady a podnětné návrhy při řešení a provádění výzkumných prací a za veškerou pomoc při zpracování disertační práce, které si nesmírně cením.

Dále bych chtěla poděkovat PharmDr. Pavlu Ondrejčekovi, Ph.D. za uvedení do zkoumané problematiky více vrstevných tablet a za jeho konzultace při zpracování tohoto tématu. Nemalé díky patří také prof. Dr. Martinu Kuentzovi za odborné vedení na mé zahraniční stáži a za jeho zajímavé návrhy ohledně zpracování získaných výsledků, Janě Fendrichové, Lence Svobodové a PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za pomoc při měření a zpracování výsledků.

Rovněž bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za veškerou podporu, kterou mi během dlouhého studia poskytovali, a velmi děkuji svému úžasnému muži Ing. Jordánu Jarolímovi za trpělivost, oporu a pomoc při sepisování této práce.

Disertační práce vznikla za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy (projekt č. 1286218/2018), Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 260 547 a programu rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově PROGRES.

Obsah

1	Abstrakt.....	7
2	Abstract.....	9
3	Seznam zkratek.....	11
4	Cíle práce.....	14
5	Úvod.....	15
6	Teoretická část.....	16
6.1	Charakterizace částic.....	18
6.1.1	Velikost a tvar částic.....	18
6.1.2	Hustota a porozita.....	21
6.2	Sypné chování.....	25
6.2.1	Sypný úhel.....	25
6.2.2	Lavinové testování.....	28
6.2.3	Rychlost sypání otvorem násypky.....	31
6.2.4	Smykové chování prášků.....	32
6.2.4.1	Lineární smyková cela.....	35
6.2.4.2	Prstencová smyková cela.....	36
6.2.4.3	Torzní smyková cela.....	37
6.3	Konsolidační chování – stlačitelnost prášku.....	39
6.4	Lisování a vlastnosti tablet.....	44
7	Experimentální část.....	50
7.1	Použité suroviny.....	50
7.2	Použité přístroje.....	51
7.3	Použité metody.....	52
7.3.1	Charakterizace částic.....	52
7.3.1.1	Analýza velikosti částic.....	52
7.3.1.2	Skenovací elektronová mikroskopie.....	52
7.3.1.3	Hustota a porozita.....	52

7.3.2	Příprava směsí.....	54
7.3.3	Sypné a konsolidační chování.....	54
7.3.3.1	Hausnerův poměr a index stlačitelnosti	54
7.3.3.2	Sypný úhel	54
7.3.3.3	Rychlost sypání otvorem násypky	55
7.3.3.4	Lavinové testování a dynamický sypný úhel	55
7.3.3.5	Smykové testování.....	56
7.3.3.6	Dynamika konsolidace práškové vrstvy	58
7.3.3.7	Predikce AIF s využitím dynamiky konsolidace	58
7.3.4	Hodnocení lisovacího procesu	59
7.3.4.1	Lisování tablet.....	59
7.3.4.2	Axiální relaxace	60
7.3.4.3	Pevnost tablet.....	60
7.4	Použité statistické metody	61
8	Výsledky a diskuze	62
8.1	Charakterizace práškových vzorků	64
8.1.1	Granulometrické charakteristiky částic	64
8.1.2	Hustota a stlačitelnost	67
8.1.3	Sypné chování.....	71
8.1.3.1	Sypný úhel	71
8.1.3.2	Rychlost sypání otvorem násypky	73
8.2	Dynamika gravitační konsolidace a odhad AIF.....	75
8.3	Lavinové chování a koheze materiálů	80
8.4	Dynamika gravitační konsolidace a Heckelova rovnice.....	91
8.5	Energetický profil lisování a elasticita výlisků.....	101
9	Závěry	115
10	Publikační činnost.....	117
10.1	Grantové projekty	117
10.2	Příspěvky v časopisech s IF	117
10.3	Přednášky.....	118

10.4	Postery	119
11	Použitá literatura	120

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Katedra farmaceutické technologie
Školitel:	doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultant:	PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.
Posluchač:	Mgr. Žofie Jarolímová
Název disertační práce:	Studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí Celet a plniva pro přípravu vícevrstvých tablet

Sypné, konsolidační a kompaktační chování farmaceutických práškových pomocných látek zásadně ovlivňuje výrobu pevných lékových forem a jejich kvalitu. V této práci bylo studováno chování pelet z mikrokrystalické celulosy (celet) jako potenciálního nosiče pro léčivou látku ve vícevrstvých tabletách a jejich binárních směsí s mikrokrystalickou celulosou.

Do přípravných studií bylo začleněno více než 20 práškových excipientů využívaných v tabletách a jejich binárních směsí. Měření sypného úhlu, Hausnerova poměru a rychlosti sypání otvorem násypky bylo ovlivněno tvarem, velikostí a šíří distribuce velikosti částic. Pro jednoduchou identifikaci volně sypné látky se osvědčil otvor násypky s průměrem 10 mm. Při použití konvenčních metod vykázaly celety díky sférickému tvaru a úzké distribuci velikosti částic vynikající tokové vlastnosti. Studium lavinového chování v rotujícím bubínku potvrdilo, že energie nutná ke spuštění laviny (*break energy*) dobře koreluje s kohezí materiálů a je navíc citlivým ukazatelem sypného chování. Celety vykázaly sesuvné lavinové chování, velmi nízké hodnoty koheze určené pomocí rotačního smykového přístroje a nízkou *break energy*. Studium dynamiky konsolidace gravitačním sklepáváním a změny porozity práškového lože prokázalo, že odhad úhlu vnitřního tření jako odraz tření mezi částicemi při přeuspořádání v práškovém loži dobře koreluje s hodnotou zjištěnou pro sedm odlišných druhů laktosy pomocí smykového přístroje Jenike. Výhodou dynamiky gravitační konsolidace je rychlost a jednoduché testovací vybavení. Změny porozity práškového lože binárních směsí celet a mikrokrystalické celulosy v průběhu

gravitační konsolidace prokázaly dobrou korelaci s modelem modifikované Heckelovy rovnice představené Kuentzem a Leuenbergerem v analogii lisování za nízkých tlaků.

Lisování binárních směsí celet a mikrokrystalické celulosy při lisovacích silách v rozmezí 2 – 20 kN potvrdilo významnou korelaci energie předlisování $E1$ se sypnými vlastnostmi (Hausnerův poměr a koheze). Energie plastické deformace $E2$ prokázala dobrou lisovatelnost mikrokrystalické celulosy a zlepšenou lisovatelnost směsí s celetami. Do lisovací síly 10 kN nebylo možné z celet připravit tablety pro jejich nízkou pevnost. Kombinace lisovací síly 10 kN a obsahu 50 – 70 % celet ve směsi umožňuje získat výlisky pro přípravu vrstvy s vhodnou pevností v rozmezí 0,6 – 1,0 MPa a axiální relaxací do 20 %. V budoucích studiích bude nezbytné studovat vliv léčiva na tyto parametry.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Supervisor: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.
Student: Mgr. Žofie Jarolímová
Title of Thesis: Study of flow and consolidation behaviour of binary mixtures of Cellets and filler for preparation of multilayer tablets

The manufacture and quality of solid dosage forms is influenced mainly by flow, consolidation and compaction properties of powder excipients. In this work, the behaviour of pellets made of microcrystalline cellulose (cellets), which might be used as a drug carrier in multilayer tablets, and their binary mixtures with microcrystalline cellulose was studied.

More than 20 powder excipients commonly used in tablet production and their binary mixtures were involved in preliminary studies. Measuring of the angle of repose, Hausner ratio and the mass flow rate through a hopper orifice was influenced by the particle shape, size and the width of the particle size distribution. In order to identify easily the free flowing substances, the hopper orifice having 10 mm diameter was useful. Excellent flow properties were confirmed for cellets with conventional testing methods thanks to their spherical shape and narrow particle size distribution. The avalanche testing using a rotational drum proved that the break energy representing the energy needed to start an avalanche correlates well with the powder cohesion and, moreover, it is sensitive in the prediction of the flow behaviour. Slumping avalanche behaviour, low cohesion estimated by rotational shear testing and low break energy values were found in cellets. It was showed that the angle of internal friction as an indicator of particle friction during powder bed packing can be predicted from the dynamic of gravitational consolidation and the change in porosity of powder bed. The values correlated well with those determined for seven

lactose excipients by using the Jenike translational shear cell. Simple test equipment and fast procedure are the main advantages of using the gravitational consolidation method. The change in powder bed porosity of binary mixtures of cellets and microcrystalline cellulose during the gravitational consolidation showed also good correlation with the modified Heckel equation model introduced by Kuentz and Leuenberger for low compaction pressures. The compaction of cellets, microcrystalline cellulose and their binary mixtures with a compaction force in range of 2 - 20 kN showed significant correlation between the pre-compression energy $E1$ and flow properties (Hausner ratio and cohesion). The energy of plastic deformation $E2$ approved good compaction properties of microcrystalline cellulose and improved compactability of mixtures with cellets. Up to compaction force of 10 kN, the preparation of tablets made of cellets was not possible for low tensile strength. The tablet layer with the appropriate tensile strength in a range of 0,6 – 1,0 MPa and the axial relaxation up to 20 % can be obtained with mixtures containing 50 – 60 % of cellets at the compaction force of 10 kN. However, it will be necessary to specify the influence of a drug on these parameters in future studies.

3 Seznam zkratk

Označení	Jednotka	Popis
ε	-	porozita volné vrstvy prášku
ε_0	-	porozita odpovídající počátečnímu objemu V_0
ε_c	-	kritická porozita
ε_N	-	aktuální porozita odpovídající počtu sklepnutí N
ε_t	-	porozita odpovídající setřesnému objemu V_t
AA	°	lavinový úhel
AE	mJ/kg	energie laviny
AIF	°	úhel vnitřního tření (<i>angle of internal friction</i>)
AIF_E	°	úhel vnitřního tření spočítaný z gravitační konsolidace
AIF_e	°	efektivní úhel vnitřního tření
AIF_J	°	úhel vnitřního tření změřený na Jenikeho přístroji
AIF_{SSF}	°	úhel vnitřního tření v ustáleném stavu toku
AOR	°	sypný úhel
AT	s	čas mezi jednotlivými lavinami
BE	mJ/kg	energie nutná ke spuštění laviny
C	kPa	koheze
CF	N	drticí síla tablet
CI	%	index stlačitelnosti
D	mm	průměr otvoru násypky
d_{24}	mm	průměr tablety po uplynutí 24 hodin od lisování
d_c	g/ml	sypná hustota
D_N	mm	průměr použité násypky
d_N	g/ml	hustota prášku odpovídající počtu sklepnutí N
d_s	g/ml	pravá hustota
d_t	g/ml	konečná setřesná hustota při $N = 1250$
EI	J	energie předlisování

$E2$	J	lisovací energie
$E3$	J	elastická energie
ER_a	%	axiální elastická relaxace
FF	-	toková funkce
F_{max}	N	lisovací síla
h	mm	výška kužele při stanovení AOR
H	cm	výška vrstvy prášku v násypce
h_0	mm	výška tablety v matrici po odlehčení
h_{24}	mm	výška tablety po uplynutí 24 hodin od lisování
h_{max}	mm	výška tablety při maximální lisovací síle
HR	-	Hausnerův poměr
K	-	faktor porozity dle Varthalise a Pilpela
LSR	-	citlivost na mazadla (<i>lubricant sensitivity ratio</i>)
MCS	kPa	hlavní konsolidační napětí (<i>major consolidation stress</i>)
mCS	kPa	minoritní konsol. napětí (<i>minor consolidation stress</i>)
n	-	počet provedených měření
N	-	počet sklepnutí během gravitační konsolidace
$N_{1/2}$	-	počet sklepnutí nutný k dosažení 1/2 konsolidace
p	MPa	lisovací tlak
PL	%	plasticita
Q	g/s	rychlost sypání prášku otvorem násypky
r	mm	poloměr základny kužele při stanovení AOR
R	-	objemová redukce prášku z Kawakitovy rovnice
SD	-	směrodatná odchylka
$span$	-	šíře distribuce velikosti částic
TS	MPa	radiální pevnost tablet
UYS	kPa	tlaková pevnost materiálu (<i>unconfined yield strength</i>)
V_0	ml	počáteční sypný objem práškového materiálu
V_N	ml	objem prášku odpovídající počtu sklepnutí N

V_p	ml	objem prášku odpovídající lisovacímu tlaku p
V_{red}	-	objemová redukce prášku při konsolidaci
V_t	ml	konečný setřesný objem při $N = 1250$
x_{10}	μm	rozměr částic odpovídající 10 % kumulativní četnosti
x_{50}	μm	střední rozměr částic
x_{90}	μm	rozměr částic odpovídající 90 % kumulativní četnosti
σ	kPa	normálové napětí
τ	kPa	smykové napětí

4 Cíle práce

Disertační práce si klade za cíl přinést nové poznatky do oblasti sypného a konsolidačního/kompaktačního chování farmaceutických pomocných látek a jejich směsí. Jako nosiče léčiva s potenciálním využitím v přípravě vícevrstvých tablet jsou zamýšleny pelety vyrobené z mikrokrytalické celulosy (Cellets®100). Protože však nebylo možné připravit tablety vhodných vlastností pouze z celet (poznatky z diplomové práce autorky), je nutné k přípravě tablet uvažovat směs s vhodným plnivem.

Práce by se tedy měla v několika dílčích etapách zaměřit na charakterizaci vybraných práškových excipientů, jejich směsí a binárních směsí celet s mikrokrytalickou celulosou v různých poměrech.

Dílčími cíli této práce jsou:

- Charakterizovat sypné a konsolidační chování volně nasypané vrstvy prášku, k čemuž budou využity tvarově a velikostně různorodé excipienty a jejich binární směsi v různých poměrech. Pro hodnocení využití standardizované lékopisné postupy, včetně hodnocení dynamiky gravitační konsolidace a lavinového testování.
- Hodnotit smykové chování konsolidované vrstvy prášku a jeho vztah k dynamickým sypným vlastnostem, především lavinovému chování.
- Studovat dynamiku gravitační konsolidace a porozitu práškové vrstvy binárních směsí tvarově a velikostně odlišných excipientů (celet s mikrokrytalickou celulosou) v různém poměru a pro vyhodnocení využití vybrané matematické modely.
- Vyhodnotit lisovatelnost celet, mikrokrytalické celulosy a jejich binárních směsí v několika poměrech obsahu celet a sledovat energetický profil lisování a vlastnosti výlisků (pevnost, axiální relaxaci) v souvislosti se zamýšlenými vícevrstevnými tabletami.

5 Úvod

Tablety jsou jednou z nejběžnějších a nejvíce rozšířených perorálních lékových forem. Jejich aplikace je pro většinu pacientů relativně jednoduchá, ale v případě nutnosti užívat několik tablet denně pro dosažení stabilní dávky léčiva v krvi mohou nastat problémy s přijatelností pro pacienta. V takových případech je výhodou léková forma s modifikovaným uvolňováním daného léčiva, která zajišťuje stabilní koncentraci léčivé látky po celý den.¹ Tyto lékové systémy však obvykle nenabízejí rychlé uvolnění iniciální dávky, aby byla daná koncentrace dosažena co nejdříve. Proto se jeví vícevrstvé tablety jako vhodné řešení. Mohou poskytnout okamžité uvolnění iniciální dávky léku z rychle se rozpadající se vrstvy, které bude následováno kontinuální postupným uvolňováním z druhé vrstvy tablety. Taková varianta je využitelná např. při léčbě bolesti.²

Kontrola nad celkovým uvolňováním léčivé látky je primárně určena složením jednotlivých vrstev tablety. Velmi často se jako nosné systémy využívají různé druhy polymerů. Vliv polymeru na uvolňování léčivé látky z jednotlivých vrstev závisí na jeho fyzikálně chemických vlastnostech a na způsobu přípravy daného lékového systému.^{3,4} Podle typu využitých pomocných látek se tak léčivo může uvolňovat okamžitě, nebo postupně.⁴

Vhodnými nosiči léčiva mohou být celety. Jejich výhodou je téměř ideální sférický tvar, malý rozměr a úzká distribuce velikosti částic, čehož důsledkem je velmi dobré sypné chování. Léčivo přitom může být součástí jádra nebo obalu celety. Po slisování do tablety lze takto získat přípravky s různě modifikovaným uvolňováním.⁵⁻⁷ Při předchozím studiu chování a procesu lisování pelet z mikrokrytalické celulosy bylo zjištěno, že připravené tablety bohužel nevykazovaly dostatečnou mechanickou odolnost.⁵ To však vedlo k nápadu využít pelety k přípravě rychleji se rozpadající vrstvy tablety a poskytnutí iniciační dávky léčiva následované postupným uvolňováním z vrstvy druhé. Nezbytné je hlouběji charakterizovat chování celet po přidání mikrokrytalické celulosy s cílem najít optimální poměr složení směsi, aby výsledná tableta obsahovala co největší podíl celet a současně byla dostatečně mechanicky odolná.

6 Teoretická část

Prášky (partikulární materiály) jsou vnímány jako dvoufázové systémy, kde jsou nepravidelné pevné částice dispergovány v okolním plynném prostředí. Ve farmaceutickém průmyslu tvoří základ pevných lékových forem a jejich sypné a konsolidační vlastnosti přímo ovlivňují výrobní procesy. Zejména sypnost je z hlediska výrobních procesů kritická a ovlivňuje kvalitativní aspekty výsledných produktů jako je např. dávková stejnoměrnost tablet nebo tobolek.^{8,9} Detailní charakteristika chování je důležitá pro předcházení chyb s vážným ekonomickým dopadem.^{10,11}

Je obecně akceptováno, že popsat sypné chování prášku pomocí jedné charakteristiky je nemožné, jelikož vzájemný kontakt mezi povrchy jednotlivých částic ovlivňuje jak individuální chování částic, tak celý materiál jako kontinuum (*bulk*). Vztah mezi vlastnostmi prachových zrn a sypným chováním prášku je tak stále předmětem výzkumu, neboť je ovlivněn mnoha různými faktory jako je velikost a tvar částic, povrchové vlastnosti, interakce mezi částicemi či experimentální a okolní podmínky. Horší tokové vlastnosti jsou obvykle spojeny s menšími částicemi a vyšší vzdušnou vlhkostí.^{12,13}

Většina technik pro hodnocení sypnosti (toku, *flowability*) využívaných ve farmaceutickém průmyslu nebo kontrolních laboratořích je založena na standardizovaných metodách uvedených v lékopise. Materiály lze charakterizovat pomocí zdánlivé hustoty (sypné, setřesné), Hausnerova poměru (*HR*), indexu stlačitelnosti (*CI*), sypného úhlu (*AOR*) nebo rychlostí sypání otvorem násypky (*Q*). Tyto metody jsou relativně jednoduché a rychlé. Avšak některé techniky jsou pro kohezivnější látky využitelné pouze omezeně, což může vyústit v neadekvátní výsledky dané metody.¹⁴ Pro takové materiály je preferováno smykové testování, které hodnotí tok a tření na partikulární úrovni.¹⁵ Mezi novější metody lze zařadit lavinové testování, které sleduje tok prášku při jeho neustálém pohybu. Proto jej lze považovat za dynamickou metodu charakterizující aktuální tokové chování.¹⁶

Kvůli výše zmíněnému množství faktorů, které sypné chování ovlivňují, však nikdy nestačí pouze jedna z uvedených metod, ale je potřeba využít kombinaci více testů, aby byly vlastnosti prášku kompletně stanoveny.^{17,18}

Z hlediska tvorby tablety je neméně důležité sledovat také tzv. stlačitelnost práškového materiálu, což znamená jeho schopnost zmenšit objem (zvýšit hustotu) vlivem působení vnějších sil. Působením gravitace může ke změnám hustoty docházet během transportu či běžné manipulace s materiálem. Tyto změny tradičně charakterizuje gravitační konsolidace s vyjádřením hodnot *HR* a *CI*. Výrazně se ale objem (hustota) práškové vrstvy mění při úvodní fázi lisování tablety, kdy na materiál v matici začíná působit lisovací síla. Pro hodnocení lze využít modely studující průběh procesu lisování včetně souvislosti se vznikajícím třením mezi částicemi a zmenšováním mezičásticových pórů.¹⁹

6.1 Charakterizace částic

Granulometrické charakteristiky jako je velikost a tvar částic či struktura jejich povrchu jsou obecně vnímány jako klíčové faktory ovlivňující chování práškového materiálu.^{9,20} U materiálů složených z různě velkých a odlišně tvarovaných částic je jejich chování závislé především na distribuci velikosti částic a na míře kulatosti tvaru. S rostoucím množstvím malých částic lze očekávat horší sypné chování, jelikož dochází ke zvětšování jejich povrchu a tím pádem i kontaktních ploch mezi nimi, čímž dojde celkově k ovlivnění soudružnosti prášku.²¹ Naopak u částic větších rozměrů dochází k poklesu přitažlivých sil mezi částicemi, jsou tak méně kohezivní a jejich sypnost je lepší.²² Obecně, větší a tvarově pravidelné a kulaté částice jsou dávány do souvislosti s lepším tokovým chováním než ty malé či nepravidelné. Částice o velikosti nad 250 μm se vyznačují volným sypným chováním, kdežto ty s velikostí pod 10 μm jsou považovány za kohezivní.²³ Souvislost mezi menší velikostí částic a horší sypností s vyšší hodnotou sypného či lavinového úhlu a koheze byla popsána již v několika pracích.^{24,25} Obdobné výsledky byly potvrzeny u tvarově nepravidelných částic. Větší odchýlení od sférického a pravidelného tvaru vede k vyšším hodnotám sypného úhlu a také větší stlačitelnosti materiálu.^{9,26}

6.1.1 Velikost a tvar částic

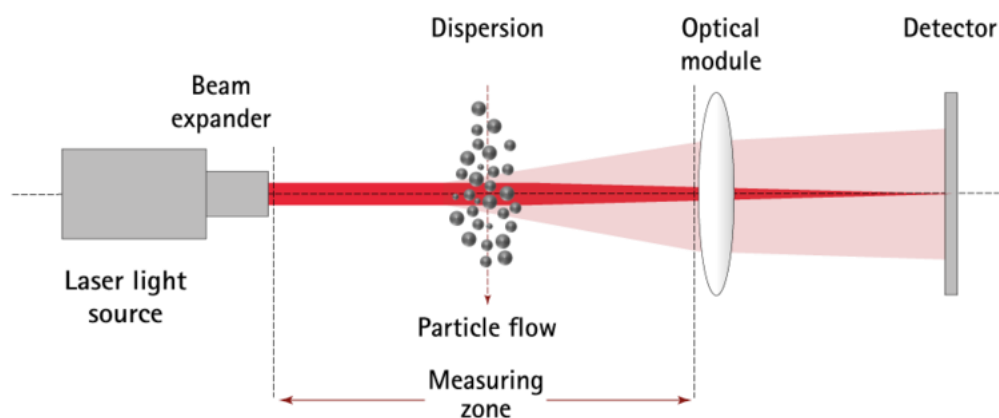
Většina práškových materiálů je obvykle složena z částic různých velikostí, což následně ovlivňuje jejich sypné, tokové a smykové chování.²² Tvar jednotlivých částic je neméně důležitý – pravidelné částice s hladkým povrchem mívají obecně lepší tokové vlastnosti, protože mezi nimi vzniká méně kontaktních ploch.

Vlastnosti povrchu jsou určeny jeho strukturou, mírou nerovnosti spolu s chemickými a energetickými interakcemi, které poté ovlivňují celé procesy jako je mísení, granulace nebo lisování tablet.²⁷

Byl pozorováno, že větší kulatější částice vykazují mezi sebou nižší tření.²⁸ Síly, které mezi částicemi působí a které je drží pohromadě, jsou Van der Waalsovy síly (dipolové interakce), kapilární a elektrostatické síly a vodíkové můstky.²⁹ Čím menší jsou částice, tím jsou vazby mezi částicemi obvykle pevnější.³⁰ V konsolidovaném stavu se

částice dostanou k sobě blíže a všechny aktuálně působící síly jsou intenzivnější. Konstantně přítomná koheze působící mezi částicemi nebo také mezi částicemi a pevným okolním materiálem hraje velmi důležitou roli, drží prášek pohromadě, dokud nepřeváží působení vnějších sil a materiál se začne sypat.

Informace o velikosti a tvaru částic poskytují granulometrické metody. Mezi nimi jsou pro analýzu velikosti částic populární optické přístroje založené na měření rozptylu laserového světla na pohybujících se částicích. V porovnání s jinými technikami určujícími velikost částic mají výhodu rychlého měření, vysoké spolehlivosti a snadné reprodukovatelnosti.³¹ Laserová difrakce měří distribuci velikosti částic měřením úhlové odchylky intenzity světla rozptýleného při průchodu laserového paprsku dispergovaným vzorkem částic. Velké částice způsobují rozptyl pod malým úhlem a naopak, čím je částice menší, tím je úhel rozptylu laserového paprsku větší. Údaje naměřené z intenzity rozptylu světla jsou poté analyzovány a pomocí Mieovy teorie rozptylu světla je spočítána odpovídající velikost částic. Ta je uváděna jako objemový ekvivalent k modelu koule.³² Princip měření je zobrazen na Obrázku 1.



Obrázek 1 Princip měření velikosti částic s využitím laserové difrakce³³

Po zhotovení analýzy existuje několik možností vyjádření získaných výsledků. Častěji než průměrná hodnota je uváděna hodnota mediánu x_{50} (μm), která vyjadřuje střední velikost částic. Dělí získaný soubor na dvě poloviny a odpovídá 50 % kumulativní objemové četnosti. Často je doplněna hodnotami x_{10} (μm) a x_{90} (μm) vyjadřující dolní

a horní decil kumulativní četnosti. Z nich se dá následně dle Rovnice 1 spočítat běžně známý parametr vyjadřující šíři distribuce velikosti částic *span*.³⁴

$$span = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad (1)$$

Hodnoty kumulativní četnosti lze také využít pro studium vztahu s dalšími tokovými parametry. Vyšší hodnoty x_{10} souvisejí s lepším tokovým chováním, což znamená, že se budou lépe sypat prášky s co nejnižším obsahem částic malých rozměrů. Hodnoty x_{50} a x_{90} spolu s mírou kulatosti částic lze využít k predikci velikosti úhlu vnitřního tření – ten je tím větší, čím méně jsou částice kulaté a pravidelné.³⁵

Jelikož je většina farmaceutických surovin polydisperzního charakteru, je stanovení celé šíře velikostí částic velmi důležité. Jak bude popsáno v diskuzi, chování látek se stejným středním rozměrem avšak s odlišnou distribucí velikosti částic se může velmi lišit. Proto se ve farmacii některé problematické materiály upravují např. granulací, díky které vzniknou částice vhodnějšího tvaru a často lepších vlastností.

Ačkoliv optická mikroskopie poskytuje rychlý náhled morfologie systémů v mikrometrové oblasti, elektronová mikroskopie umožňuje detailní charakterizaci povrchu a tvaru farmaceutických částic až do rozlišení 0,2 nm. Pro zobrazování objektů používá místo světla elektrony, které mají až 100 000x kratší vlnové délky než světelné fotony. A jelikož je rozlišovací schopnost mikroskopu lineární funkcí právě vlnové délky, lze pomocí elektronové mikroskopie zobrazovat výrazně menší strukturální detaily. Existují dva hlavní typy elektronových mikroskopů – transmisní a skenovací. Vzorky jsou prohlíženy při pokojové teplotě za vysokého vakua, jelikož molekuly plynu by mohly rozptýlit elektrony a ovlivnit analýzu. Za těchto podmínek lze tedy s odpovídající přesností prohlížet pouze pevné farmaceutické systémy, jako jsou prášky nebo nanočástice. Hydratované systémy, jako jsou emulze či liposomy, by mohly být během analýzy ve vakuové komoře silně ovlivněny a pro jejich vizualizaci je třeba použít jiné přístupy.^{36–38}

6.1.2 Hustota a porozita

Hustota prášku je vždy definována jako poměr hmotnosti prášku a jeho celkového objemu, který zaujímá včetně jakéhokoliv vnitřního meziprostoru jak inter-, tak intrapartikulárního.³⁹ Při stanovení hustoty farmaceutických práškových materiálů se obvykle jedná o více hodnot, které se mění v závislosti na působícím tlaku na daný materiál nebo na metodě měření.⁴⁰

Pravá hustota, d_s (g/ml) je základní vlastností materiálu, která je kritická pro přesnou charakterizaci mechanických vlastností prášku.⁴¹ Je odvozena ze „skutečného“ objemu pevné látky bez zahrnutí pórů a povrchové nerovnosti. Tento objem je definován jako prostor zaujímaný samotným pevným materiálem a klíčem ke stanovení spolehlivé hodnoty pravé hustoty je tedy co nejpřesnější změření skutečného objemu pevných částic.⁴² Pro farmaceutické prášky se nejčastěji stanovuje tzv. pyknometrická hustota, která se obvykle měří pomocí pyknometrie. Při této metodě se používá plynné nebo kapalně vytěsňovací médium (jako je hélium, vzduch, rtuť, nebo olej), které proniká do pórů a dutin mezi jednotlivými částicemi, na základě čeho lze zjistit skutečný objem vzorku, který svým pevným podílem zaujímá.⁴³ Pokud materiál neobsahuje neproniknutelné dutiny nebo uzavřené póry, které nejsou přístupné pro vytěsňovací médium použité při měření, lze pyknometrickou hustotu považovat rovnocennou k pravé.

Zdánlivá hustota představuje hustotu souboru částic a je funkcí pravé hustoty, objemu pórů uvnitř částic a intersticiálního prostoru mezi částicemi.⁴³ Objem pro její výpočet je tedy dán vnější hranicí prostoru, který prášek zaujímá.⁴² Díky tomu je její hodnota ovlivněna aktuálním uspořádáním částic vyplňující daný prostor a také všemi procesy, kterými prášek prochází. Zdánlivá hustota je tedy závislá na tom, jakou má prášek historii a její hodnota leží obvykle mezi hodnotami sypné d_c (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml). Metody pro stanovení obou hustot jsou popsány v Evropském lékopise v kapitole 2.9.34.

Sypná hustota je stanovena po nasypání prášku do nádoby a určení jejího objemu, který prášek zaujme po volném uspořádání částic vlivem pouhé gravitace. Je obvykle označována jako nejnižší stupeň gravitační konsolidace. Pokud mezi částicemi

práškového materiálu působí silné síly udávající jeho strukturu, obvykle si své uspořádání udrží a po nasypání do nádoby bude mít nízkou hodnotu sypné hustoty. Vysoké mezičásticové tření tedy způsobuje nízkou sypnou hustotu materiálu. Naopak, čím je tření mezi částicemi menší, tím je sypná hustota větší, jelikož částice nedrží tolik pohromadě a snadněji se hned rozprostřou v prostoru dané nádoby.⁴⁴

Setřesná hustota je následně získána vibrací nebo sklepáváním nádoby s práškem dle daného postupu.⁴³ Částice prášku ztrácí mezi sebou kontakt a jsou nuceny se přeskupovat. Více kohezivní materiály uvolní zachycený vzduch a dojde k výraznému zhutnění materiálu, zatímco u volně sypných prášků bývá prostor pro konsolidaci menší.⁴⁴ Je však potřeba zdůraznit, že sypná ani setřesná hustota nejsou pevně danými vlastnostmi práškového materiálu, protože jejich hodnoty jsou ovlivněny typem měřicí nádoby a také způsobem jejího plnění. Navíc, během různých procesů může materiál dosáhnout i nižších hodnot než je jeho sypná hustota (je-li v pohybu), anebo naopak vyšších hodnot než jeho setřesná hustota (při působení větších sil či lisování).^{39,43}

Z hodnot sypného a setřesného objemu nebo hustoty lze velmi snadno spočítat dva indexy (Rovnice 2 a 3) popisující míru stlačitelnosti daného materiálu – ta je charakterizována jako redukce zdánlivého iniciálního objemu definované hmotnosti prášku po přeskupení částic během sklepávání. Jsou to:

Hausnerův poměr⁴⁵ – užitečné měřítko koheze:⁴⁴

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

Index stlačitelnosti neboli Carrův index:⁴⁶

$$CI = 100 \times \frac{V_0 - V_t}{V_0} \quad (3)$$

Kde V_0 (ml) je počáteční sypný objem prášku a V_t (ml) je finální setřesný objem po dokončení sklepávání.

Mezi těmito dvěma indexy existuje následující vztah:¹³

$$CI = 1 - \frac{1}{HR} \quad (4)$$

Hausnerův poměr reprezentuje míru tření mezi částicemi, které ovlivňuje sypné vlastnosti prášku.⁴⁷ Index stlačitelnosti byl navržen Carrem jako klasifikační parametr sypnosti materiálu. Rozdělení sypných vlastností materiálů dle hodnot *CI* či *HR* je uvedeno v Tabulce č. 1.⁴⁶ Jelikož je však vztah obou indexů k sypným vlastnostem prášků založen pouze na empirickém studiu, je jejich využívání k tomuto účelu velmi často kritizováno. *HR* ani *CI* neříkají nic o skutečných vlastnostech jednotlivých částic/granulí nebo celkové mase prášku, navíc jsou jejich výsledné hodnoty a celková přesnost měření závislá jak na operátorovi, tak na samotné metodě měření.¹³

Tabulka 1 Označení tokového chování prášků dle hodnot *CI*, resp. *HP*

<i>CI</i> (%)	Sypné chování	<i>HP</i>
1-10	Výborné	1,00-1,11
10-15	Dobré	1,12-1,18
16-20	Přiměřené	1,19-1,25
21-25	Průměrné	1,26-1,34
26-31	Špatné	1,35-1,45
32-37	Velmi špatné	1,46-1,59
>38	Velmi, velmi špatné	>1,60

Poslední významnou nevýhodou výše zmíněných indexů je to, že nezachycují kompletní průběh dynamiky konsolidace, ke kterému dochází mezi iniciálním a finálním změřeným objemem.¹² Nicméně, jelikož je to velmi jednoduchá a rychlá metoda s nenáročnými požadavky na zařízení, je i přes své nedostatky oblíbená a používaná, protože poskytuje užitečné primární informace o daném materiálu.¹³

Již z výše uvedených typů hustot je patrné, že podstata a charakter práškového materiálu není ovlivněna čistě jen pevnou hmotou částic, ale také póry a okolním vzduchem, který částice obklopuje. Tento tzv. porézní objem lze rozdělit na 3 části, a to na intragranulární objem (uzavřené i otevřené póry v prachových částicích), objem mezičásticových prostor prášku v optimálním konsolidovaném stavu a dodatečný objem vzduchu pohlcený částicemi, který je definován jako rozdíl objemů, který zaujímá volně nasypaná a ideálně konsolidovaná masa prášku. Množství dodatečně vázaného vzduchu v prášku a jeho následné uvolnění během konsolidace či jiných procesů obvykle záleží na historii daného prášku a na míře kohezivitu působící mezi částicemi. Proto bývá částicový systém zkoumán také z hlediska jeho porozity.¹³

Z hlediska porozity pevných částic patří mezi nejběžněji zkoumané vlastnosti specifický povrch, průměrná velikost pórů a distribuce velikosti pórů. Velká rozmanitost porézních struktur a průmyslových aplikací vedla k vývoji a použití mnoha experimentálních technik pro stanovení různých charakteristik porézních pevných látek. Mezi nejběžnější metody patří využití sorpce plynů, vniknutí kapaliny nebo termoporometrie.⁴⁸

Porozita volné vrstvy prášku, ε (-) je jeden z dalších faktorů, který ovlivňuje fyzikálně-chemické interakce částicových materiálů během průmyslového zpracování.⁴⁸ Pro vyjádření podílu pórů vyplněných vzduchem mezi jednotlivými částicemi v práškovém materiálu lze využít Rovnici 5,⁴⁹ kde d_c odpovídá sypané a d_s pravé hustotě prášku.

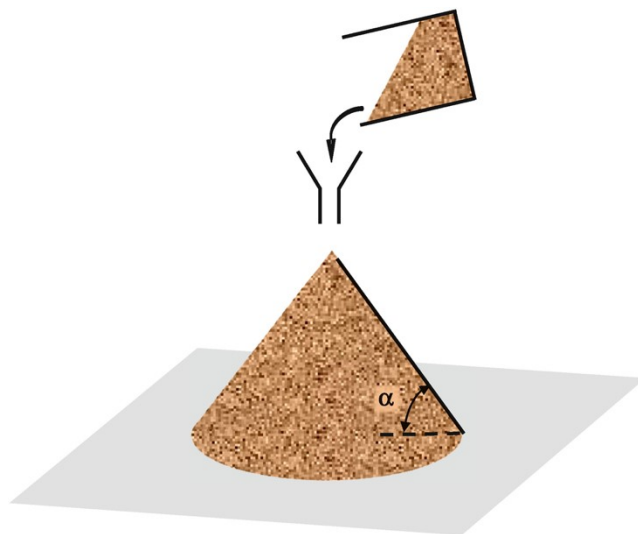
$$\varepsilon = 1 - \frac{d_c}{d_s} \quad (5)$$

6.2 Sypné chování

Sypné a konsolidační chování prášku představuje soubor charakteristik, které jsou ovlivněny několika fyzikálně-chemickými a mechanickými faktory. Mezi nejvýznamnější vlivy patří morfologie částic jako je jejich velikost, tvar a povrchové vlastnosti a vlastnosti prostředí – okolní teplota a vlhkost vzduchu. Dále nelze opomenout délku skladování materiálu a zvolenou testovací metodu.⁵⁰ Standardní metody charakterizující tok prášku zahrnují statické a dynamické testování, mezi které se řadí stanovení sypné a setřesné hustoty, měření sypného úhlu, Hausnerův poměr, index stlačitelnosti, rychlost sypání otvorem násypky a smyková cela. Pro více kohezivní farmaceutické materiály je výhodné dynamické testování pomocí hodnocení lavin v rotačním zařízení.^{16,51,52}

6.2.1 Sypný úhel

Sypný úhel *AOR* (Obrázek 2) patří mezi nejvýznamnější makroskopické parametry popisující chování partikulárních materiálů.⁵³ Teoreticky se jedná o maximální úhel, pod kterým mohou zrna navrstveného materiálu zůstat na svém místě, aniž by se masa prášku stala nestabilní.⁵⁴ To znamená, že sypný úhel práškových materiálů lze definovat jako míru úhlu nejstrmějšího sklonu, kdy si hromada (kuželovitého tvaru) zrnitého materiálu dokáže udržet gravitační stabilitu na základě vlastních mechanických, fyzikálních a chemických vlastností bez jakékoliv jiné vnější síly. *AOR* tedy velmi závisí na povaze materiálu a na jeho chování během manipulace či působení vnějších sil.⁵⁵



Obrázek 2 Znárodnění sypného úhlu u práškových materiálů⁵⁴

Bylo zjištěno, že *AOR* je velmi silně závislý na tření mezi částicemi, hustotě, velikosti a tvaru částic. Obvykle jeho hodnota stoupá s rostoucím třením a nepravidelným tvarem částic a naopak klesá se zvětšujícími se částicemi.⁵³

Jsou všeobecně uznávány 2 typy sypného úhlu, a to statický a dynamický, a existuje celá řada metod a způsobu, jak lze tyto úhly změřit. Protože každá může poskytovat rozdílné hodnoty, jsou publikované hodnoty zřídka kdy srovnatelné a je potřeba se ohlížet i na daný způsob měření.⁵⁶

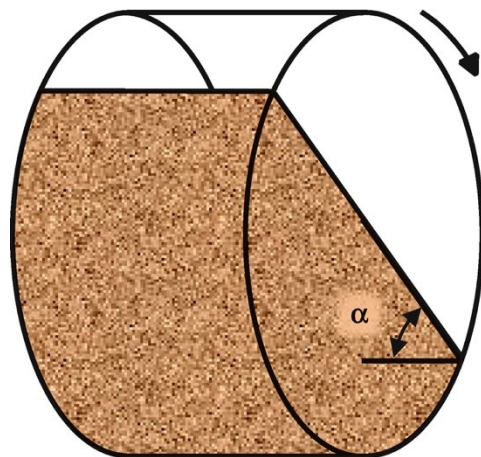
Pro vyjádření vztahu mezi sypností prášků a hodnotami sypného úhlu byly Carrem navrženy intervaly určitých hodnot *AOR*, které odpovídají daným tokovým vlastnostem prášku.⁴⁶ Jsou uvedeny v Tabulce 2 a i přesto, že lze narazit na různé odchylky, je tato klasifikace ve farmaceutickém světě využívána nejčastěji.

Tabulka 2 Tokové chování v závislosti na hodnotách *AOR*⁴⁶

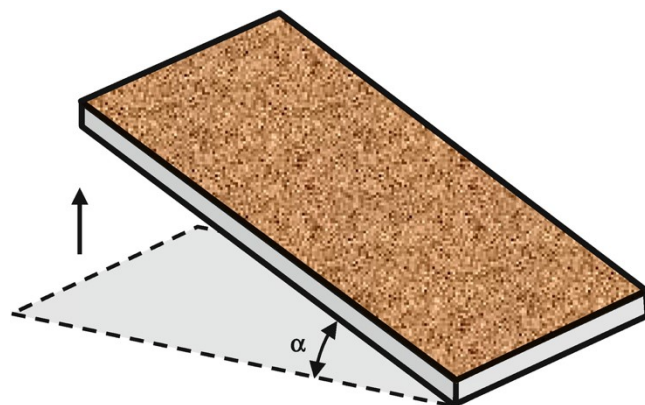
Tokové vlastnosti	<i>AOR</i> (°)
Výborné	25-30
Dobré	31-35
Přiměřené (bez nutnosti pomoci)	36-40
Průměrné (možné zadržávání)	41-45
Špatné (nutná pomoc vibracemi)	46-55
Velmi špatné	56-65
Velmi, velmi špatné	>66

Statický sypný úhel je většinou stanovován pomocí zařízení s násypkou definované geometrie, kterou je měřený materiál vršen na podložku (Obrázek 2). Mezi nejběžnější metody patří vysypání měřeného materiálu z násypky na rovnou podložku ve tvaru kruhu, která je pevně zafixována v určité pozici. Mnohem vhodnější je ale násypka pohyblivá, kdy při pohybu vzhůru dochází k postupné tvorbě kužele po jednotlivých částicích.

Obě tyto metody však vyžadují, aby byl měřený materiál schopen sypat se z otvoru násypky, což může být u některých kohezivnějších prášků problematické. Navíc na rozdíl od průmyslových procesů, kdy zpracováváný materiál obvykle zachytí část okolního vzduchu, nedochází při těchto metodách k provzdušňování vzorku. Proto se stanovuje také dynamický sypný úhel a to pomocí rotačního bubínku (Obrázek 3), nebo naklápěcí plošiny (Obrázek 4). U obou dvou metod se zařízení postupně naklání, dokud materiál nesklouzne a nezměří se daný úhel.^{56,57}



Obrázek 3 Ilustrace měření sypného úhlu v rotačním bubínku⁵⁴

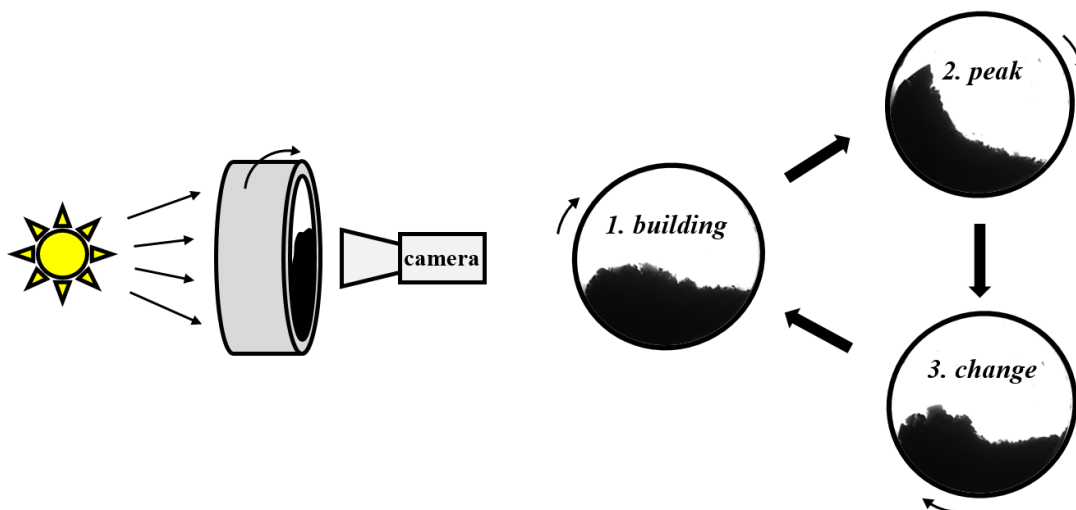


Obrázek 4 Ilustrace měření sypného úhlu pomocí naklápěcí plošiny⁵⁴

6.2.2 Lavinové testování

Lavinové testování práškových materiálů v rotačním bubínku se stalo velmi užitečnou metodou pro hodnocení dynamického sypného chování. První experimentální práce byly zaznamenány s přístrojem AeroFlow, který umožňoval získat data jako je frekvence lavin či distribuce hmoty.⁵⁸ Bohužel poměrně malý prostor pro detekci materiálu byl limitujícím faktorem tohoto zařízení.^{16,59,60} Lavoie s kolektivem⁵¹ studovali korelace mezi konvenčními tokovými charakteristikami (*HR*, *CI*) a lavinovým chováním při různé rychlosti otáčení vybraných farmaceutických surovin. Definovali specifické parametry jako je index koheze či tokový index.

Novější zařízení Revolution Powder Analyser pak přinesl další výhody v podobě digitální kamery zaznamenávající pohyby práškové masy a fotografických snímků umožňujících analýzu toku.^{59,61}



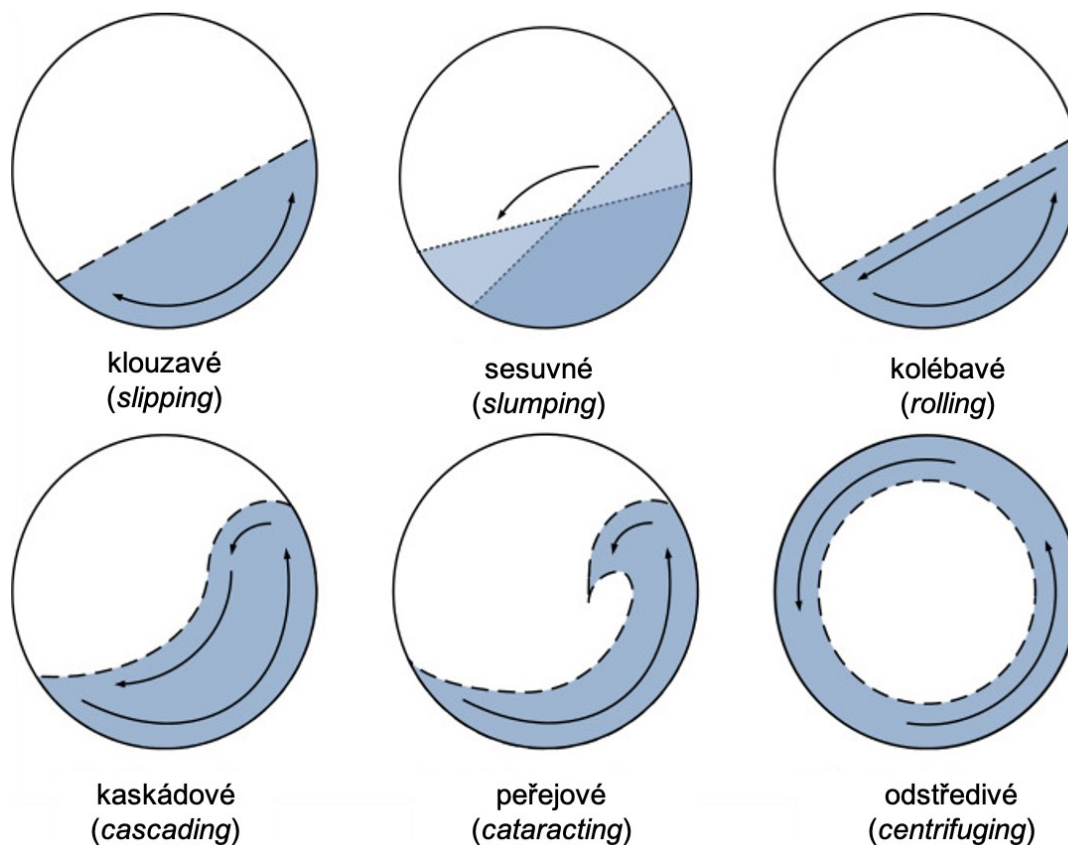
Obrázek 5 Princip lavinové analýzy a fáze jedné laviny – budování (*building*), vrchol (*peak*), změna (*change*)

Zařízení je tvořeno rotujícím bubínkem – válec, který je složený z eloxovaného hliníkového kroužku (šířka 35 mm) o průměru různé velikosti a dvou borosilikátových skel umístěných po obou stranách kroužku. Po naplnění daným objemem měřeného materiálu je bubínek umístěn na dva silikonové válečky připevněné k vodorovné hnacímu hřídeli, které při analýze uvádí bubínek do rotačního pohybu. Digitální kamera, která je propojena s počítačem, pořizuje snímky vzorku a pro každý snímek je pomocí softwaru spočítáno několik parametrů charakteristických pro lavinové testování (Obrázek 5). Mezi nejznámější patří lavinový úhel AA ($^{\circ}$), energie laviny AE (mJ/kg) a lavinový čas AT (s). Lavinový úhel je stanoven v maximální pozici těsně před spadnutím laviny, energie laviny je energie uvolněná během padání dané laviny a lavinový čas označuje dobu mezi jednotlivými lavinami.⁶² Méně známým parametrem lavinového chování je energie nutná ke spuštění laviny – break energy BE (mJ/kg).¹⁸

Obrázek 5 ilustruje také fáze vyskytující se při měření jednoho lavinového cyklu. Při spuštění analýzy dochází nejprve k budování (*building*) pozice, uspořádání částic ve vrstvě prášku (*bulk*), která je unášena pohybem bubínku do maximální polohy, ze které poté může dojít k uvolnění laviny. Stav těsně před lavinovým sesunem je označován jako vrchol (*peak*) a v poslední fázi po spadnutí laviny dochází ke změně v práškové mase a novému uspořádání (*change*).⁶³

Podle typu proudění materiálu během měření, které závisí na vlastnostech prášku, je možné zaznamenat různé profily lavinového chování. Pro lepší ilustraci jsou zobrazeny na Obrázku č. 6. U farmaceutických materiálů se nejčastěji vyskytuje profil sesuvný (*slumping*), kaskádový (*cascading*), anebo peřejový (*cataracting*), který je charakteristický pro kohezivnější materiály. Méně časté je chování klouzavé (*slipping*), kolébavé (*rolling*) a odstředivé (*centrifuging*), u kterého se jedná již o extrémní stav při velmi vysokých otáčkách.^{63,64} Sesuvný profil je charakteristický pro materiály s velmi dobrou sypností a nízkou kohezí, jelikož jejich tření mezi jednotlivými částicemi a také mezi materiálem a stěnou bubínku je velmi nízké. Se zvyšující se kohezí se postupně zvyšuje soudružnost materiálu, což se projeví profilem kaskádovým. Peřejový profil se objevuje již u velmi soudružných materiálů s horšími sypnými vlastnostmi, kdy velmi často dochází i k blokaci otvoru násypky při měření rychlosti sypání.^{63,65}

Díky zaznamenaným velmi dobrým vztahům mezi lavinovými parametry a tokovými vlastnostmi farmaceutických excipientů byl postupem času v této metodě zpozorován vysoký aplikační potenciál, zejména u procesních kroků pevných lékových forem.^{10,35,62} Navíc se metoda lavinového testování jeví jako užitečný způsob tokového hodnocení kohezivních materiálů, u kterých bývají tradiční metody značně omezeny – např. absence toku u sledování rychlosti sypání otvorem násypky.¹⁵



Obrázek 6 Šest kategorií pohybu prášku v rotačním bubínku⁶⁶

6.2.3 Rychlost sypání otvorem násypky

Ve farmaceutické výrobě pevných lékových forem existuje několik příkladů, kdy se práškový materiál sype otvorem násypky – např. při plnění matric během lisování tablet či při plnění tobolek. Jelikož je během takového toku důležité stejnoměrné dávkování daného prášku, je chování částic v průběhu sypání otvorem násypky intenzivně studováno.⁶⁷

Zásobník může mít tvar válcovitý anebo kónický s uzavíratelným otvorem na spodní straně násypky. Jakmile dojde k otevření otvoru, začne postupné vyprazdňování kontejneru, které závisí na několika faktorech jako jsou vlastnosti daného materiálu (velikost a tvar částic, hustota, mezičásticové interakce), velikost průměru otvoru pro sypání, rozměry použitého zásobníku, množství materiálu, či úhel stěny v případě kónické násypky. Během vyprazdňování násypky se však často setkáváme s různými

problémy jako je nepravidelný tok, tvorby klenby nad otvorem a jeho zablokování nebo tření materiálu o stěny násypky. Proto se mnoho výzkumníků a průmyslových inženýrů již dlouho zajímá o konstrukci ideální násypky, se kterou by bylo dosaženo plynulého, stabilního a spolehlivého hmotnostního průtoku pro konkrétní materiál.^{67–69} O hmotnostní průtok se jedná v případě, že celá masa prášku v násypce je v pohybu, pokud jí v tom nebrání překážka v otvoru. Tento typ průtoku umožňuje prášku uniformní a velmi dobře kontrolovatelný tok.⁷⁰

Hodnocení rychlosti sypání materiálu otvorem násypky Q (g/s) je považováno za jednu z nejlepších metod pro hodnocení sypnosti, avšak nelze opomenout, že je vhodné pouze pro volně sypné materiály. Podmínkou je dosažení rovnoměrného toku materiálu s minimálním výskytem výše zmíněných problémů, k čemuž může pomoci vhodná geometrie použité násypky. Obecně se pro testování preferuje válcová násypka s plochým dnem, kde se vliv stěny považuje za zanedbatelný. Pro geometrii násypky platí vztah mezi průměrem použité násypky D_N (cm), průměrem centrálního kruhového otvoru násypky D (cm), středním rozměrem částic x_{50} (cm) a výškou vrstvy prášku H (cm) – $H > D_N$, $H > D$, $D_N > 2.5D$, $D_N - D > 30x_{50}$, $D > 6x_{50}$.⁷¹ Pokud je však dodrženo pravidlo, že výška vrstvy prášku výrazně přesahuje velikost průměru otvoru, je její vliv na rychlost sypání zanedbatelný (tzv. efekt přesýpacích hodin).^{72,73}

Bylo provedeno již několik experimentálních studií hodnotících vliv tvaru částic na rychlost vyprazdňování násypky. Vyplývá z nich, že rychlost toku obvykle klesá se zvyšující se nepravidelností tvaru částic.⁶⁸ Kromě tvaru částic je ve vztahu k rychlosti vyprázdnění násypky studována také jejich velikost. Se zmenšujícími se rozměry částic obvykle roste koheze působící mezi jednotlivými částicemi, a navíc také adheze částic ke stěnám zásobníku, což způsobuje tokové problémy a zpomaluje se vyprazdňování násypky. U některých materiálů pak dochází až k jeho blokaci a nelze tak pozorovat žádný gravitační tok.^{74–76}

6.2.4 Smykové chování prášků

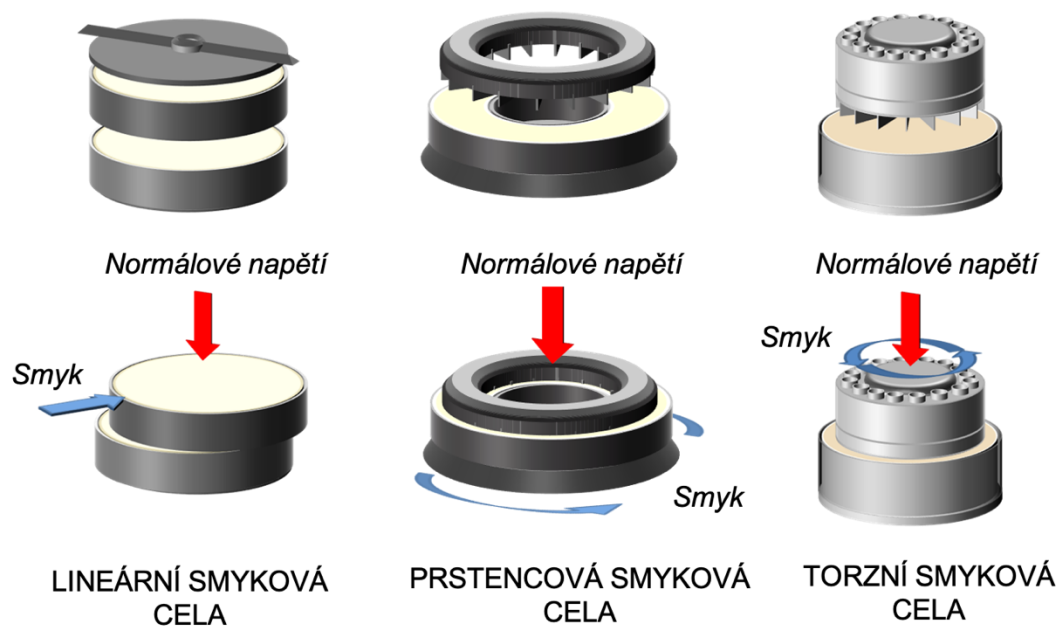
V práškovém loži jsou částice mezi sebou v neustálém kontaktu, jehož intenzita je kromě velikosti a tvaru jednotlivých částic ovlivňována faktory jako je typ a síla přitažlivých sil, velikost kontaktní plochy a míra tření v oblasti kontaktních ploch.⁷⁷

Charakterizovat chování práškového materiálu na této částicové úrovni umožňuje smykové testování. Je doporučeno zejména pro hodnocení kohezivnějších materiálů, jelikož takové materiály nelze obvykle hodnotit pomocí sypání otvorem násypky.^{8,78}

Princip smykového hodnocení práškových materiálů je analogický ke kompresnímu testu prášku v rámci jedné svíslé osy (tzv. *uniaxial compression test*). Ten probíhá tak, že je dutý válec naplněn vzorkem, na který poté vertikálně působí konsolidační síla. Čím více je materiál dokáže zmenšit svůj objem, tím více je stlačitelný. Po zkonsolidování na materiál žádná síla nepůsobí a dutý válec je odstraněn. Pokud po tomto momentu začne opět na materiál působit konsolidační síla, v určité fázi dojde ke kolapsu sil držících prášek pohromadě. Ve smykové cele je práškové lože konsolidováno vlivem vertikálně působícího normálového zatížení a měří se síla nutná k vytvoření smykového pohybu mezi vrstvami prášku. Ke kolapsu soudružných sil tedy dochází na úrovni smykové roviny. Výsledkem je změření kohezivních sil působících mezi částicemi právě v momentu, kdy se vrstva uvede do pohybu.⁷⁸

Existuje více smykových cel, které se liší svým uspořádáním a tím, jak je uvnitř materiál deformován. Mezi standardní typy smykových cel lze zařadit translační Jenikeho lineární smykovou celu, prstencovou jakou disponuje např. ShearScan, anebo torzní, která je typická pro FT4 reometr Freeman. Základní princip měření a průběhu smyku v jednotlivých celách ilustruje Obrázek 7.

Získané výsledky závislosti mezi normálovým σ (kPa) a smykovým napětím τ (kPa) jsou vyhodnoceny pomocí Mohrových napět'ových kružnic. Ty jsou tvořeny dvojicemi hodnot normálového a smykového napětí se středem umístěným na vodorovné ose normálové napětí. Mez toku je poté tvořena přímkou tvořenou tečnou spojnicí napět'ových kružnic a indikuje narušení soudružných sil působících ve vzorku.



Obrázek 7 Princip smykového testování v různých typech smykových cel⁷⁹

Běžně využívanými parametry popisujícími chování prášku jsou koheze C (kPa) a toková funkce FF (-). Čím je hodnota FF vyšší, tím lze očekávat lepší sypné chování materiálu. Také lze vzorky dle tohoto parametru rozdělit do následujících kategorií:⁷⁸

$FF < 1$	nesype se
$1 < FF < 2$	velmi kohezivní
$2 < FF < 4$	kohezivní
$4 < FF < 10$	snadno sypný
$10 < FF$	volně sypný

Toková funkce je obdobně jako sypné chování ovlivněna velikostí a tvarem částic, šíří distribuce velikosti částic a hustotou materiálu. Obvykle tedy zároveň nepřímo koresponduje i s kohezí – s rostoucí tokovou funkcí hodnota koheze klesá.⁸⁰

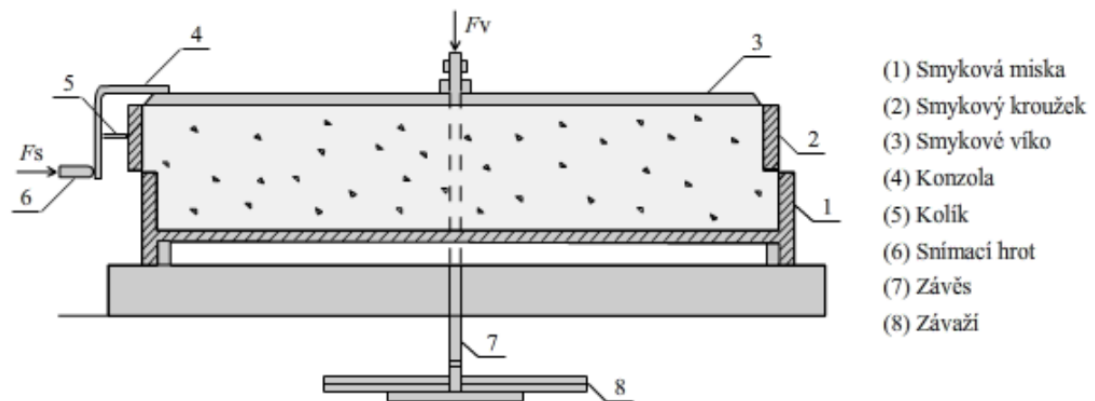
Úhel vnitřního tření AIF ($^\circ$) patří mezi další běžně užívané charakteristiky materiálu ilustrující chování pohybujících se částic. Ze závislosti mezi normálovým a smykovým

napětím lze AIF stanovit jako arcus tangens směrnice přímky určující mez toku. Jelikož je tento parametr založen na mezičásticových kontaktech, reflektuje jeho hodnota také sypné chování materiálu.²⁸

Smykové testování prášků lze tedy zařadit mezi velmi sofistikované měřicí techniky k určení velikosti sil působících mezi částicemi, které navíc poskytuje značnou škálu parametrů popisujících sypné chování testovaného vzorku. Mezi jeho nevýhody však patří vysoká časová náročnost a nutnost spotřeby velkého množství materiálu, kterým se daná smyková cela vždy plní.⁸ Také je u této metody velice náročné zajistit dobrou reprodukovatelnost naměřených výsledků kvůli odlišným schopnostem materiálů konsolidovat.¹⁴

6.2.4.1 Lineární smyková cela

Jenikeho translační smykový přístroj se pro své všestranné využití stal průmyslovým standardem ve smykovém testování a charakterizaci sypného chování částicových materiálů. Jeho smyková cela je zobrazena na Obrázku 8.⁸¹ Skládá se ze dvou prstenců (1+2) o vnitřním průměru přibližně 95 mm a celkové výšce zhruba 30 mm. Smyková miska je svým dnem upevněna k testovacímu zařízení, zatímco smykový kroužek je umístěn na ní a je mu umožněn horizontální pohyb. Kompletní cela je ze shora přikryta smykovým víkem. Jakmile je cela naplněna měřeným materiálem, je centrálně zatížena vertikální silou (F_v). Tato síla je obvykle aplikována pomocí závěsu spolu se závažím, které zajistí její přenos na střed smykového víka. Horizontální smyková síla (F_s) je přes konzolu aplikována na smykové víko a pomocí kolíku je přenášena na smykový kroužek. Snímací hrot je pohybován konstantní rychlostí pomocí motoru a přenášená smyková síla je měřena silovým snímačem a nahrávána.



Obrázek 8 Schéma Jenikeho translační smykové cely⁷⁸

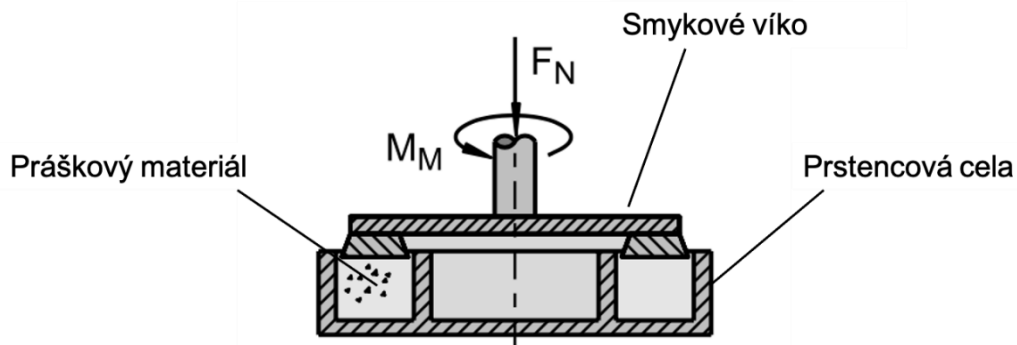
Jenikeho smyková cely byla vyvinuta především pro testování práškových materiálů s velmi jemnými částicemi. Materiály s rozměrem částic větším než 6 mm nelze spolehlivě změřit pomocí standardní cely. Jelikož i množství materiálu pro testování bývá někdy velmi omezeno, byly pro tyto případy sestaveny i cely s většími či menšími rozměry. Dle studie Schulze a Schwedese by velikost cely neměla ovlivnit přesnost měření v případě, že určité poměry rozměrů cely zůstanou zachovány.⁸²

6.2.4.2 Prstencová smyková cely

Smykové zařízení s prstencovou rotační smykovou celou začalo být velmi populární v posledním desetiletí minulého století, jelikož je měření na takovém přístroji rychlejší a hlavně reprodukovatelnější díky automatizovanému měřicímu postupu a menšímu vlivu operátora. Základní výhodou rotačních smykových testerů oproti translačním smykovým testerům je to, že dráha pro smyk není nijak omezena přístrojem.

Jednoduchý princip měření je ukázán na Obrázku 9. Prstencová cely je naplněna měřeným vzorkem, na který je umístěno smykové víko. Dno smykové cely stejně jako spodní část smykového víka je vyplněno přepážkami, aby bylo zabráněno klouzání materiálu po těchto površích. Stejně jako u předchozí cely působí na měřený vzorek skrze smykové víko vertikální síla (F_N). Jakmile se začne cely nebo víko (dle daného typu přístroje) otáčet konstantní úhlovou rychlostí, dojde mezi vrstvami prášku

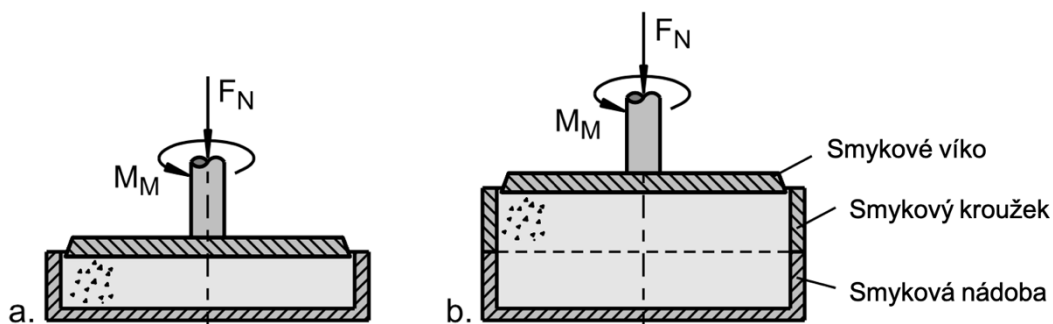
ke smyku. Vyvinutá točivá síla (M_M) je zaznamenána přístrojem, který měření vyhodnotí pomocí počítačového softwaru.^{78,83–86}



Obrázek 9 Schéma rotační prstencové smykové cely⁷⁸

6.2.4.3 Torzní smyková cela

U tohoto typu smykové cely je vzorek umístěn ve válcové smykové nádobě (Obrázek 10a) a skrze smykové víko s přepážkami na spodní straně, které je umístěno nahoře měřeného materiálu, na něj působí vertikální síla (F_N). Otáčením víka vzhledem ke smykové nádobě se vytvoří smyková deformace materiálu a je zaznamenán točivý moment (M_M), ze kterého je spočítáno smykové napětí působící ve vzorku. V případě rozdělené smykové cely (Obrázek 10b) je válcovitá nádoba rozdělena na dvě části – smykovou základní nádobu a smykový kroužek (podobně jako u Jenikeho smykové cely), což umožňuje otáčení smykového víka spolu s kroužkem vůči základně.



Obrázek 10 Schéma torzní smykové cely: a) obyčejná b) s rozdělenou smykovou úrovní⁷⁸

Z principu této metody vyplývá bohužel jedna nevýhoda a to, že smyková deformace materiálu se může měnit s poloměrem nádoby – na obvodu dosahuje maxima, kdežto u osy otáčení je téměř nulová. Ze srovnávacích měření je známo, že výsledky získané pomocí torzního zařízení se mohou od výsledků z Jenikeho smykové cely lišit.⁷⁸

Nejznámějším příkladem smykového zařízení s torzním typem cely je Freemanův FT4 Powder Rheometer. Je to velmi univerzální přístroj umožňující charakterizaci tokového a reologického chování práškových materiálů. FT4 využívá jedinečnou technologii pro měření odporu prášku k toku, zatímco je prášek udržován v pohybu. Speciální lopatka se otáčí a zároveň pohybuje skrze prášek nahoru a dolů, aby došlo k vytvoření přesného vzorce odpovídajícího práškovému toku. To způsobí interakci několika tisíců částic nebo jejich vzájemné proudění a hodnota odporu, kterému je lopatka vystavena, představuje náročnost tohoto relativního pohybu částic, a tím pádem i tokové vlastnosti testovaného materiálu. Kromě této dynamické metodiky umožňuje FT4 měření smykového namáhání prášku, míru tření materiálu vzhledem ke stěně nádoby a také sypné charakteristiky jako je hustota, stlačitelnost či permeabilita. Rozsah různých metodik, které FT4 nabízí, jej činí nejvíce všestranným zařízením pro hodnocení chování práškových materiálů.⁸⁷

6.3 Konsolidační chování – stlačitelnost prášku

Konsolidace prášku je proces, kdy dochází k přeuspořádání částic práškového lože za současného zmenšování objemu materiálu díky redukci velikosti pórů mezi částicemi. Kromě vlastností jednotlivých částic je proces konsolidace závislý také na frekvenci a síle vibrací, které na daný materiál působí.⁸⁸ Ke skleпávání a zmenšování objemu farmaceutických prášků dochází velmi často již při obyčejné manipulaci. To může negativně ovlivnit procesy při výrobě finálních produktů jako je např. skladování surovin, plnění tobolek či matric a samotné lisování. Může hrát kritickou roli zejména u hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti tablet či tobolek.^{62,89} Výrazné změny objemu jsou obvykle spojovány s částicemi malých rozměrů, které mohou vytvářet aglomeráty zachycující velké množství vzduchu, který se následně může nečekaně uvolnit.⁹⁰

Konsolidace vlivem gravitace je obvykle zjišťována měřením sypné a setřesné hustoty po určitém počtu skleпnutí. S využitím Hausnerova poměru či indexu stlačitelnosti lze poté zjistit míru změny objemu mezi začátkem a koncem konsolidačního procesu.⁴⁶ Lumay a kol. však analyzovali fyzikální vlastnosti 3 granulárních materiálů – mouky, rýže a brusného karbidu křemíku a zjistili, že některé materiály mohou mít stejné hodnoty HR či CI , a přitom zcela odlišný průběh. Proto nepovažují hodnotu HR jako dostačující parametr k charakterizaci prášku a navrhli stanovení hodnoty $N_{1/2}$, která vyjadřuje počet skleпnutí nutný k dosažení polovičního konsolidovaného stavu. Tato hodnota je pro látky rozdílná, i když mají stejný HR . Proto je doporučováno studovat celý průběh konsolidace a její dynamiku ve vztahu k aplikovanému počtu skleпnutí a nezaměřovat se pouze na počáteční a konečný stav.^{44,91}

Již několik vědců se procesem zmenšování meziprostorů a přeuspořádáním práškového lože zabývalo, a to zejména v kontextu lisování tablet. Rovnice lisování podle Kawakity (Rovnice 6) reprezentuje nejrozšířenější a nejvíce využívaný model k popisu konsolidačního chování práškových materiálů:⁹²

$$\frac{p}{R} = \frac{1}{a \times b} + \frac{1}{a} \times p \quad (6)$$

Kde p představuje lisovací tlak, a parametry a a b materiálové konstanty. Konstanta a by se měla rovnat počáteční hodnotě práškové porozity. Konstanta b je obecně vztahována ke kohezi a konsolidačním schopnostem prášku.⁹³ Parametr R ilustruje objemovou redukci práškového materiálu během konsolidace, která je počítána z počátečního sypaného objemu V_0 a objemu V_p , který odpovídá danému lisovacímu tlaku p , dle následující rovnice:^{94,95}

$$R = \frac{V_0 - V_p}{V_0} \quad (7)$$

Pokud je Kawakitova rovnice využita k charakterizaci konsolidace práškového lože vlivem sklepávání, je lisovací tlak p nahrazen počtem sklepnutí N a objemová redukce je potom počítána následovně:

$$R = \frac{V_0 - V_N}{V_0} \quad (8)$$

Kde V_N představuje objem prášku po odpovídajícím počtu sklepnutí N .

Konstanta a je chápána jako maximální možné relativní zmenšení počátečního objemu vlivem gravitačního sklepávání, které souvisí s konečným, a tedy minimálním možným objemem $V_N = V_t$ (ml), kde už k žádným dalším objemovým změnám prášku nedochází.^{20,93}

$$a = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \quad (9)$$

Konstanta a může sloužit např. k hodnocení konsolidačního chování či srovnání míry stlačitelnosti různých velikostních frakcí materiálu. Obvykle s rostoucí velikostí částic klesá.

Změna objemu/hustoty práškového lože vlivem gravitační konsolidace byla studována také v kontextu změn porozity s využitím rovnice kinetiky druhého řádu, a to pro velikostní frakce 4 farmaceutických excipientů.⁹⁶ Poměr mezi maximální a aktuální redukcí porozity $(\varepsilon_0 - \varepsilon_t)/(\varepsilon_N - \varepsilon_t)$ byl vyneseno do grafu v závislosti na počtu sklepnutí N a vzniklá lineární závislost konsolidačních profilů jednotlivých velikostních frakcí velmi dobře odpovídala kinetice druhého řádu.

Jako další studovali konsolidační vlastnosti směsi farmaceutických látek (paracetamol a oxytetracyklin) s práškem laktosy Varthalis a Pilpel.⁹⁷ Představili tzv. faktor porozity K , který lze spočítat dle následující Rovnice 10.

$$K = \frac{\varepsilon^2 \times N}{1 - \varepsilon} \quad (10)$$

N reprezentuje počet aplikovaných sklepnutí a ε značí porozitu práškového lože. Po vynesení faktoru porozity K do grafu v závislosti na počtu sklepnutí N získali lineární závislost a úhel, který svírá směrnice s osou x , označili jako úhel vnitřního toku materiálu v konsolidovaném stavu. Rozdíly v konsolidaci byly autory přisuzovány specifickému uspořádání částic v práškovém loži, které bylo ovlivněno tvarem a velikostí částic spolu s mírou velikosti interakcí mezi jednotlivými částicemi. Čím

byla směrnice strmější, tím byl úhel vnitřního toku větší. Tento jev byl pozorován především u kohezivnějších směsí s různým obsahem paracetamolu.

Výše uvedený faktor porozity K byl také použit k určení úhlu vnitřního tření AIF nově připravených koprosesovaných excipientů z mannitolu a tapiokového škrobu. Nejvyšší objemová redukce (41 %) spolu s nejvyšším AIF (47°) byly stanoveny u mannitolu. Tyto výsledky autoři přisuzují protáhlému tvaru částic mannitolu, který následně zvyšuje tření mezi částicemi a způsobuje tak horší tokové vlastnosti.⁹⁸

Změnou porozity se zabýval také Heckel, který přišel s modelem hodnotícím objemovou redukcí jako vztah mezi porozitou a vnějším tlakem.⁹⁹ Heckelova rovnice¹⁰⁰ (Rovnice 11) je založena na předpokladu, že redukce pórů práškového lože v závislosti na tlaku probíhá dle kinetiky 1. řádu a tedy, že míra eliminace pórů mezi částicemi odpovídá porozitě.¹⁰¹

$$-\ln \varepsilon = L \times p + A \quad (11)$$

V této rovnici představuje ε porozitu, p je aplikovaný tlak, L (označované jako Heckelův koeficient) a A (průsečík s osou y) jsou konstantami. Konstanta L popisuje zhuštění materiálu jako funkci lisovacího tlaku. Čím větší je tedy redukce porozity, tím výraznější je zhutnění vzorku a hodnota L roste. Obvykle je reciproká hodnota Heckelova koeficientu využívána k popisu kompresibility daného materiálu, kdy jeho nižší hodnoty znamenají vyšší schopnost stlačitelnosti.⁹⁹

Přes své časté využití odhalily pozdější studie některé limitace Heckelovy analýzy, jako je vysoká citlivost k rozměrům matrice a rychlosti stlačování a někdy dokonce úplnou absencí lineární závislosti. Nejčastěji se odchylojí data získaná při použití nízkého tlaku.¹⁰¹ Ve snaze vylepšit hodnocení stlačitelnosti práškových materiálů bylo navrženo několik úprav Heckelovy rovnice. Kuentz a Leuenberger (Rovnice 12) založili svou modifikaci na perkolační teorii, avšak drželi se cíle, který měl definovat nový vztah mezi tlakem a porozitou (relativní hustotou) vrstvy.¹⁰²

$$p = \frac{1}{\kappa} (\varepsilon - \varepsilon_c - \varepsilon_c \cdot \ln \frac{\varepsilon}{\varepsilon_c}) \quad (12)$$

Podobně jako Heckelova rovnice obsahuje i tato upravená forma 2 konstanty – $1/\kappa$ a ε_c . V tomto případě, ε_c představuje hodnotu kritické porozity prášku, která popisuje kritický stav materiálu, kdy začne vykazovat určitou mechanickou pevnost, a konstanta $1/\kappa$ souvisí s plasticitou látky. Dalšími proměnnými jsou aktuální porozita práškového lože ε a hodnota lisovacího tlaku p .

Zavedení kritické porozity výrazně zlepšilo hodnocení dat i při použití nízkých lisovacích tlaků. Na rozdíl od Heckela, který se domníval, že se jedná o konstantu, popisuje Rovnice 12 citlivost redukce porozity k tlaku jako funkci pevnosti práškového lože, která je určena plasticitou materiálu (konstanta $1/\kappa$) a efektivní porozitou ($\varepsilon - \varepsilon_c$). Je zřejmé, že tento model popisuje konsolidační proces prášku přesněji než Heckelova analýza, a navíc jej lze úspěšně použít pro kompletní soubor dat získaný z celého rozsahu aplikovaných tlaků.¹⁰¹

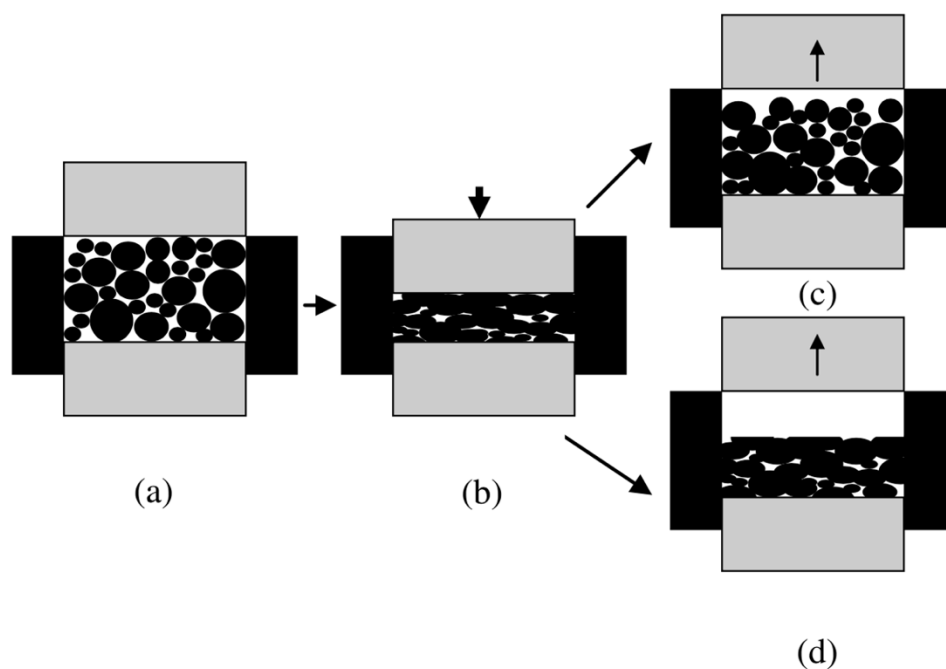
6.4 Lisování a vlastnosti tablet

Tablety jsou doposud nejčastější lékovou formou – jejich využívání poskytuje výhody jak pacientům, tak výrobcům. Mezi jejich přednosti, které z nich dělají na trhu nejvšestrannější a nejpoblárnější dávkovací formu, patří poměrně jednoduchá a levná výroba, vysoká stabilita, přesné dávkování, jednoduchá aplikace pacientem a jeho lepší compliance. Nicméně, i přes poměrně jednoduchý proces výroby jde stále o velmi komplexní průběh, kde jsou požadovány určité vlastnosti vstupních surovin, aby mohla vzniknout tableta dané kvality, neboť tableta může obsahovat až 6 – 12 komponent (léčiva a pomocné látky). Zejména dobré tokové vlastnosti a stlačitelnost jsou hlavními atributy částicových materiálů, které jsou nezbytné pro jejich transformaci do podoby výlisku.^{19,103}

Pokud se tedy zaměříme na hodnocení mechanických vlastností prášků z hlediska lisování tablet, lze charakterizovat 2 rozdílné termíny, a to stlačitelnost (*compressibility*) – schopnost zmenšení objemu materiálu a jeho deformace vlivem působení vnějších sil, a lisovatelnost (*compactibility*) – schopnost prášku vytvořit kompaktní tabletu (výlisek) o vysoké pevnosti v tahu.^{104,105} Hodnocení stlačitelnosti bylo probráno v předchozí kapitole.

Působením vnější síly dochází v práškovém loži umístěném v ohraničeném prostoru matrice k přeuspořádání částic, a tedy i již zmíněnými změnám hustoty. Dalším působením síly se částice dostávají stále do těsnějšího kontaktu, až je vytlačen všechen okolní vzduch a částice se vlivem narůstajícího tlaku začnou deformovat. Mezi běžné částicové deformace patří fragmentace spolu s plastickými a elastickými deformacemi. Elastické deformace jsou vratné, kdežto fragmentace a plastická deformace jsou změny trvalé (Obrázek 11). Postupně tak vlivem neustálého přibližování vznikají mezi jednotlivými částicemi vazby, které s rostoucím lisovacím tlakem sílí. Kromě výrazného vlivu tvaru a distribuce velikosti částic hraje roli také odolnost materiálu v tahu, vyjádřená prostřednictvím Youngova modulu pružnosti.¹⁰⁶ Na konci kompresní fáze dojde k maximálnímu stlačení, a tudíž i vytvoření největší kontaktní plochy pro tvorbu vazeb. Jakmile dojde k odlehčení a lisovací tlak se sníží, dojde k elastickému zotavení částic a uvolnění elastické energie. Pokud u materiálu

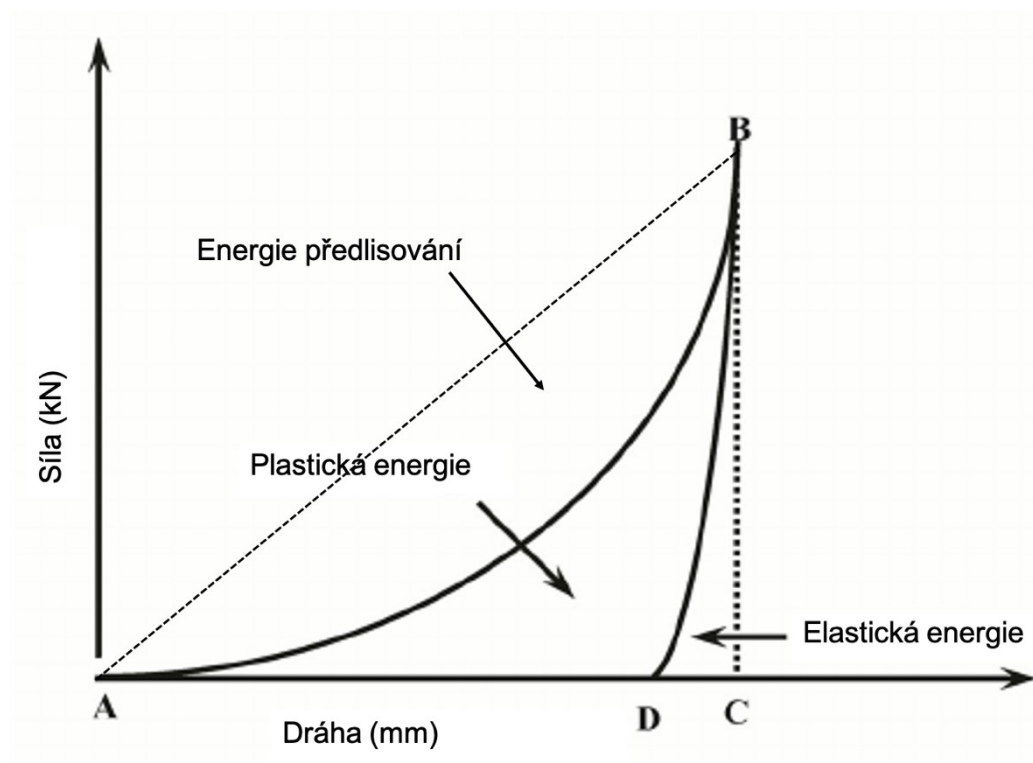
nedojde k výrazné plastické deformaci, naruší elastické zotavení většinu vzniklých vazeb a vznikne tak velmi porézní výlisek o nízké pevnosti. U plastických materiálů se většina vzniklých vazeb uchová i po dekompresní fázi. Nemusí to však hned znamenat, že bude mít i vysokou pevnost, jelikož ta je ovlivněna také dalšími faktory jako je velikost a tvar částic a energie jejich povrchu. Z toho plyne, že pro tvorbu tablety o dostatečné pevnosti je vždy nutná přítomnost jistá míra plasticity.¹⁹



Obrázek 11 Jednotlivé fáze během lisování a vzniku tablety: a) umístění materiálu do matrice, b) kompresní fáze až po maximální lisovací tlak, c) silné elastické zotavení částic při dekompresní fázi a vznik porézního výlisku, d) zahuštěná tableta z plasticky deformovatelných částic¹⁹

Stlačení práškového materiálu v matrici lisu se projevuje zmenšením zdánlivého objemu, což se odráží v nárůstu jeho hustoty a poklesu porozity. Nahuštěná energie se dá kvantifikovat pomocí již starší hodnoticí metody, kterou je záznam síla-dráha (*force-displacement*).¹⁰⁷

Lisovací proces lze tak rozdělit na 3 energetické fáze, které jsou patrné na Obrázku 12. První fáze je spojena s přeuspořádáním částic, ke kterému dochází bez výrazně měřitelného vzrůstu lisovacího tlaku a lze jej popsat pomocí parametru energie předlisování $E1$ (J). Tato energie zahrnuje především tření mezi jednotlivými částicemi stlačovaného materiálu, které se postupně dostávají blíže k sobě. Druhá fáze je charakterizována výrazným vzrůstem lisovacího tlaku, dokud není dosaženo jeho maximální nastavené hodnoty. Tato fáze je z hlediska formování kompaktu nejdůležitější. Částice fragmentují a plasticky se deformují. Tento děj lze kvantifikovat pomocí dalšího parametru, a to energie lisování $E2$ (J). V poslední fázi dochází k uvolnění působení lisovací síly, čímž dojde k elastickému zotavení a uvolnění části energie, která je označována jako energie elastická $E3$ (J).¹⁰⁸



Obrázek 12 Typický vzhled závislosti lisovací síly na dráze lisovacího trnu s vyznačením jednotlivých fází během lisování a jejich příslušných energií¹⁰⁹

Poslední fáze elastické zotavení je vratná část procesu při deformaci částic lisováním a poukazuje na slabé vazby mezi částicemi.¹⁰⁹ Jeho procentuální hodnotu lze spočítat dle následující Rovnice 13,¹¹⁰ která popisuje procentuální nárůst výšky tablety během dekompresní fáze v matici,

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{max}}{h_{max}} \cdot 100 \quad (13)$$

kde h_{max} (mm) je výška tablety při maximální působící (zvolené) lisovací síle F_{max} a h_0 (mm) je výška tablety v matici po odlehčení.

V práci Patela a kol. bylo ukázáno, že hodnota elastického zotavení může být značně ovlivněna velikostí lisovací síly a velikostí částic stlačovaného materiálu. V obou případech jeho hodnota rostla jak s lisovací silou, tak u částic větších rozměrů.¹⁰⁹

Výsledná tableta musí po vylisování splňovat několik kvalitativních kritérií jako je požadovaná pevnost, hmotnostní stejnoměrnost, homogenita (rovnoměrná distribuce léčiva, tj. obsahová stejnoměrnost), dobrá stabilita a vhodný profil uvolňování léčivé látky.¹⁹ Příliš pevné tablety mohou mít pomalejší rozpad a následné uvolňování léčivé látky. Na druhou stranu mechanicky slabé výlisky nemusí vydržet namáhání při balení, distribuci a aplikaci. Proto je lisovatelnost materiálů stále intenzivně studována, jelikož každý materiál vykazuje v tomto ohledu velmi rozdílné chování – např. z některých surovin nelze získat kvalitní tabletu ani při působení extrémně vysokých lisovacích tlaků.

Velkou roli zde poté hraje i porozita, která není důležitá jen při charakterizaci práškového materiálu, ale také při jeho následném zpracování jako je např. příprava tablet. Během lisování dochází vlivem působení lisovací síly k deformaci materiálu, která mění velikost pórů, jejich distribuci a ovlivňuje pevnost finálního výlisku. Porozita výsledných tablet se tak řadí mezi důležité parametry ovlivňující jejich vlastnosti jako může být např. doba rozpadu či pevnost tablet v tahu - poklesem pórovitosti, která může být způsobena zvýšením lisovací síly, se zpomaluje průnik vody do tablet, a navíc se zmenšuje vzdálenost mezi částicemi, což způsobí vytvoření

pevnějších můstků držících částice pohromadě.^{111,112} K výpočtu porozity tablet je používána jejich pravá hustota, na které exponenciálně závisí pevnost a elastické vlastnosti tablet z většiny materiálů. Její přesně stanovení je velice důležité, jelikož v opačném případě může nesprávně stanovená hodnota výrazně ovlivnit přesnost analýzy tablet, a proto je při studiu kompaktačních vlastností farmaceutických prášků důležité zajistit její přesně změření.¹¹³

Lisovatelnost materiálu a pevnost výlisku ovlivňuje velmi mnoho aspektů. Kluzné látky mohou vést ke zlepšení sypnosti, a tudíž i rovnoměrnějšímu plnění matrice, avšak použití nadměrného množství takových lubrikantů může snížit pevnost tablety natolik, že již nesplňuje požadovaná kritéria. Dalším kontrolovaným parametrem během lisování by měl být obsah vlhkosti. Je to velmi důležitý parametr, protože při velmi nízkém obsahu vlhkosti může docházet k tzv. víčkování tablet, anebo naopak při přílišném obsahu vlhkosti může dojít k lepení lisovaného materiálu na trny nebo až k narušení tvorby vazeb mezi částicemi následované nižší pevnosti hotových tablet.^{19,114}

Mechanická odolnost výsledného kompaktu se určuje jednoduše jako síla potřebná k diametrálnímu rozdrčení tablety, tzv. drticí síla CF (N).¹⁰⁵ Častěji se však k charakterizaci tablet používá parametr radiální pevnosti v tahu TS (*tensile strength*, MPa) dle Fella a Newtona, který lze získat z následujícího vztahu Rovnice 14, kde d_{24} (mm) je průměr a h_{24} (mm) výška tablety po 24 hodinách od vylisování.¹¹⁵

$$TS = \frac{2 \cdot CF}{\pi \cdot d_{24} \cdot h_{24}} \quad (14)$$

Lisovatelnost může být kvantifikována několika různými způsoby. Nejjednodušší je cesta určení tzv. jednoho bodu; může to být minimální hodnota lisovací síly k vytvoření kompaktu určité pevnosti, anebo může být opačně dána pevnost odpovídající určitému lisovacímu tlaku či porozitě.¹⁰³ Jelikož je však očekáváno, že mechanická pevnost tablet souvisí s množstvím vzniklých vazeb a kontaktních bodů

v kompaktu, je velmi často ilustrován vztah mezi radiální pevností a lisovacím tlakem, který je následně využíván k hodnocení lisovatelnosti – tzv. *kompaktační profil*.¹⁰⁵ Přesto, že v kompletním rozsahu není závislost lineární, existuje v kompaktačním profilu rozsáhlá centrální část s lineárním průběhem, která je pro hodnocení nejvíce informativní. Popisuje totiž vzrůst pevnosti tablety vzhledem k použité lisovací síle. Lisovatelnost pak může být kvantifikována s využitím lineární regrese jako míra sklonu právě této lineární části kompaktačního profilu (tzv. *kompaktační index*). Následně pak mohou být tyto indexy porovnány mezi různými materiály. Čím je index vyšší, tím je materiál lépe lisovatelný, jelikož tak roste rychleji pevnost jeho výlisků.^{103,104,116} Na lisovatelnost daného materiálu mohou poukazovat také hodnoty elastického zotavení tablet, jelikož vykazují záporný lineární vztah s hodnotami kompaktačního indexu. Vychází to z toho, že ve chvíli, kdy přestane působit lisovací tlak, dojde k expanzi výlisku vlivem elastické relaxace. Tím se uvolní určité množství energie a rozbijí se některé vzniklé vazby mezi částicemi, což má negativní efekt právě na lisovatelnost a výslednou pevnost tablet.¹¹⁶

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Surovina	Označení	Výrobce
Cellets®100	C100	Process-Center GmbH & Co. KG,
Comprecel®	MCC102	Mintgai Chemical Co., Ltd., Taiwan
Excipress™ GR150	ECP	Armor Pharma, Francie
GranuLac® 70	G70	Meggle, Německo
Lactopress® Anhydrous	LPA	DFE Pharma, Německo
Lactopress® Granulated	LPG	DFE Pharma, Německo
Lactose PP 60-80 mesh	LPP	Lactalis ingredients, Itálie
Neusilin US2	NUS2	Fuji Chemicals Industries, Co., Ltd.,
Merisorb® 200	MS200	Tereos Syral SAS Nestle, Francie
SpheroLac® 100	S100	Meggle, Německo
Tablettose® 80	TB80	Meggle, Německo

7.2 Použité přístroje

- Digitální teploměr/vlhkoměr Hygrometer 680-H1 (Testo, Austrálie)
- Analytické váhy A&D HR-120 (A&D Company Limited, Japonsko)
- Analyzátor vlhkosti XM 60 (Precisa, Švýcarsko)
- Analytické váhy Acculab ATILON ATL-84-I (Sartorius, Německo)
- Laboratorní váhy Acculab ATILON ATL-4202-I (Sartorius, Německo)
- Skenovací elektronový mikroskop Phenom Pro (Phenom-World B. V., Nizozemsko)
- Mísicí krychle (Erweka, Německo)
- Laboratorní mixér Turbula (Willy A. Bachofen AG, Švýcarsko)
- Analyzátor veliksoti částic Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd., Velká Británie)
- Prototyp pro měření sypného úhlu (Farmaceutická fakulta, UK, Česká republika)
- Přístroj pro měření setřesné hustoty Erweka SVM 102 (Erweka GmbH, Německo)
- Přístroj pro měření sypných vlastností a sypného úhlu Erweka GT (Erweka GmbH, Německo)
- Heliový pyknometr AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., USA)
- Scottův volumetr (Copley Scientific Limited, Velká Británie)
- Revolution powder analyzer (Mercury Scientific Inc., USA)
- Rotační smykový přístroj ShearScan TS12[®] (Sci-Tec Inc., USA)
- Jenikeho translační smykový přístroj (VUT, Česká republika)
- Lisovací přípravek (Adamus HT, Polsko)
- Přístroj pro testování materiálů ve všech oblastech použití Zwick/Roell Z050 (Zwick GmbH&Co. KG, Německo)
- Přístroj pro testování pevnosti tablet Tablet Tester 8M (Dr. Schleuniger[®] PHARMATRON, Švýcarsko)

7.3 Použité metody

7.3.1 Charakterizace částic

7.3.1.1 Analýza velikosti částic

Velikost částic jednotlivých substancí a její distribuce byla stanovena metodou laserové difrakce s využitím přístroje Malvern Mastersizer 3000 a Mieho teorie statického rozptylu světla. Dle měřeného materiálu byla zvolena suchá či mokrá cela s vhodným dispergačním médiem: isopropanol, ethanol, heptan nebo voda.

Získané výsledky jsou vyjádřeny jako dolní decil x_{10} (μm), medián x_{50} (μm) a horní decil x_{90} (μm), což odpovídá 10%, 50% a 90% kumulativní četnosti. Jsou prezentovány průměry stanovené ze 3 měření.

K popsání šíře distribuce velikosti částic jednotlivých vzorků byl spočítán *span* dle Rovnice 1.

7.3.1.2 Skenovací elektronová mikroskopie

Skenovací elektronový mikroskop Phenom Pro byl použit ke zkoumání vzhledu částic a morfologie jejich povrchu. Vzorek jednotlivých materiálů byl vždy umístěn na uhlíkovou vodivou lepicí pásku, na některé vzorky byla rozprášena vrstva zlata o tloušťce přibližně 10 nm. Následně byl vzorek pozorován pomocí detektoru zpětně odražených elektronů. Fotografie byly pořízeny při optickém zvětšení mikroskopu 300x a urychlovacím napětí 5 kV.

7.3.1.3 Hustota a porozita

Pravá hustota

Pravá pyknometrická hustota d_s (g/ml) byla určena v souladu s Evropským lékopisem 10.0 (2.9.23) s využitím plně automatického heliového pyknometru AccuPyc II 1340. Každý vzorek byl nejprve vysušen na sušicích vahách Precisa XM 60. Pro sušení bylo použita hliníková miska o průměru 100 mm, na kterou bylo vždy rovnoměrně umístěno 3,0 g vzorku. Ten byl při teplotě 105 °C sušen do konstantní hmotnosti s výjimkou sorbitolu, u kterého byla teplota nastavena na 70 °C. Následně byl

rovnoměrně nasypán pomocí Scottova volumetru do kalibrované měřicí nádoby o objemu 10 ml. Přístroj byl nastaven tak, že každé jednotlivé měření se automaticky opakovalo 5x. Všechny vzorky byly měřeny 10x. Výsledné hodnoty jsou tedy průměry z celkem 50 měření.

U binárních směsí celet s mikrokrystalickou celulosou a 2 typů laktos byla pravá hustota spočítána pomocí mísicího pravidla z hmotnostního zastoupení složek.

Porozita

Porozita práškového lože byla počítána dle Rovnice č. 5.

Sypná hustota

Sypná hustota byla zjištěna měřením v odměrném válci o objemu 100 ml v souladu s Evropským lékopisem 10.0 (2.9.34). Do suchého odměrného válce bylo vždy rovnoměrně nasypáno 50 ml daného materiálu, což je označováno jako počáteční sypný objem V_0 (ml). Následně byla určena jeho hmotnost s přesností na 0,01 g. Sypná hustota d_c (g/ml) byla následně spočítána jako podíl hmotnosti a objemu daného vzorku. Pro všechny vzorky včetně směsí bylo stanovení sypné hustoty opakováno 10x.

Setřesná hustota

Pro stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml), která byla opět spočítána jako podíl hmotnosti a objemu příslušného materiálu, byl použit přístroj Erweka SVM 102. Odměrný válec byl upevněn na zařízení a po 1250 sklepnutích z výšky $3 \pm 0,2$ mm, které byly aplikovány na vzorek rychlostí 250 ± 15 sklepnutí za minutu, byl odečten konečný objem vzorku V_t (ml).

7.3.2 Příprava směsí

Pro tuto práci bylo připraveno 9 binárních směsí z celet a mikrokrystalické celulosy, které se liší v obsahu celet od 10 do 90 % (M10 – M90). Každá směs byla mísená po dobu 5 minut při rychlosti 72 otáček za minutu v laboratorním mísicím zařízení Wab Turbula mixer. Pro zajištění efektivního mísení směsi byla nádoba naplněna maximálně do poloviny jejího objemu.

7.3.3 Sypné a konsolidační chování

7.3.3.1 Hausnerův poměr a index stlačitelnosti

V souladu s Evropským lékopisem 10.0 (2. 9. 34) byly pro všechny studované materiály stanoveny hodnoty Hausnerova poměru HR a indexu stlačitelnosti CI . Byly spočítány dle Rovnic 2 a 3.

7.3.3.2 Sypný úhel

Sypný úhel byl stanoven dle Evropského lékopisu 10.0 (2. 9. 36) za využití prototypu vyrobeného na Farmaceutické fakultě UK v souladu s doporučením ASTM (C1444-00). Na základnu o průměru 100,0 mm s vyvýšeným vnějším okrajem byl navrstven měřený vzorek a po zarovnání stěrkou tak došlo k vytvoření základny pro kužel prášku. Konická nerezová násypka o objemu 200,0 ml umístěná v pozici těsně nad základnou byla naplněna práškem a pomalu posouvána směrem nahoru, aby vzdálenost mezi otvorem násypky a tvořeným kuželem byla co nejmenší a kužel vznikl rovnoměrněji. Sypný úhel AOR ($^{\circ}$) byl poté vypočten pomocí matematické funkce tangens (Rovnice 15) s využitím hodnot výšky kužele h (mm) a poloměru základny kužele r (mm).

$$\tan AOR = \frac{h}{r} \quad (15)$$

Měření bylo opakováno vždy 10x a pro každý z následujících vzorků byla zvolena vhodná velikost otvoru, aby docházelo k volnému sypání z násypky:

$D = 6,0$ mm	NUS2, MS200, ECP, LPG, T80, C100
$D = 8,00$ mm	S100, 3ECP-1LPA
$D = 10,00$ mm	1ECP-1LPA
$D = 15,00$ mm	G70, LPP, 1ECP-3LPA
$D = 25,00$ mm	LPA, MCC102

Sypný úhel nebyl stanoven pro binární směsi celet s mikrokrystalickou celulosou.

7.3.3.3 Rychlost sypání otvorem násypky

Přístroj pro měření tokových vlastností Erweka GT byl použit ke stanovení rychlosti sypání otvorem z násypky dle Evropského lékopisu 10.0 (2. 9. 36). K měření substancí včetně směsí byla využita výše uvedená konická násypka z nerezavějící oceli o objemu 200,0 ml a kulatý otvor s průměrem 10 mm. Byl stanoven čas (s) potřebný k vyprázdnění násypky naplněné 100,0 g daného vzorku a byla vypočítána rychlost sypání Q (g/s).

7.3.3.4 Lavinové testování a dynamický sypný úhel

Dynamické sypné chování vzorků bylo hodnoceno v rotujícím válci, který se umístil do rotačního přístroje Revolution powder analyzer s digitální kamerou. Během testování byl pohyb prášku ve válci zaznamenáván kamerou registrující laviny; údaje byly zpracovány počítačovým softwarem Revolution[®] V3.00.

Nerezová odměrka o objemu 118,0 ml byla naplněna daným vzorkem a povrch prášku byl zarovnan s okraji odměrky. Byla stanovena hmotnost vzorku a poté byl prášek volně nasypan do válce skládajícího se z hliníkového kroužku o průměru 110,0 mm a šířce 35,0 mm a dále ze dvou průhledných borosilikátových skleněných stěn. Následně byl válec umístěn do přístroje na dva otočné gumové válečky.

V softwaru byly nastaveny tyto podmínky měření:

Metoda:	flowability test
Rychlost otáčení válce:	0,5 otáček/min
Rychlost snímání dig. kamerou:	10 stop/sec
Přípravný čas přes analýzou:	60 sec
Počet datových bodů:	2048

Z nasnímaných dat software určil následující dynamické parametry:

<i>AA</i> (°)	lavinový úhel (<i>avalanche angle</i>)
<i>AE</i> (mJ/kg)	energie laviny (<i>avalanche energy</i>)
<i>AT</i> (s)	lavinový čas (<i>avalanche time</i>)
<i>BE</i> (mJ/kg)	energie nutná ke spuštění laviny (<i>break energy</i>)

U každého vzorku bylo měření opakováno 5x vždy s čerstvým materiálem. Při každém měření proběhlo v závislosti na materiálu 41-96 lavin.

7.3.3.5 Smykové testování

Jenikeho smykový přístroj

Smykové chování 7 druhů laktos, Neusilinu a sorbitolu bylo hodnoceno dle požadavků ASTM D6128-16 za využití translačního Jenikeho smykového přístroje (VUT, Brno). Smyková cela s vnějším průměrem 100,0 mm o objemu 274,8 ml byla rovnoměrně naplněna testovaným materiálem, který byl mírně stlačován. Následně bylo pro každý vzorek experimentálně určeno optimální konsolidační zatížení a počet twistů (10-50). Konsolidační zatížení 10,2 kPa bylo aplikováno na vzorky ECP, G70, TB80, MS200, S100, pro vzorky LPA, LPG, LPP a NUS2 bylo použito zatížení 7,6 kPa.

Při vlastní zkoušce nejprve působilo na materiál stejné normálové napětí jako při konsolidaci, a poté bylo napětí postupně snižováno a postupně byly získány odpovídající smykové body. Při průběhu smykové zkoušky probíhal posuv práškové

vrstvy konstantní rychlostí 4 mm/min. Všechna měření byla opakována vždy 3x za využití čerstvého materiálu.

Naměřená data byla poté zpracována a vyhodnocena v programu GeoGebra (verze 6.0.374.0). Jednotlivé smykové body včetně předsmyku byly vyneseny do grafu závislosti změřeného smykového napětí τ (kPa) na normálovém napětí σ (kPa) a za pomoci analýzy Mohrových kružnic byly získány tyto parametry:⁶³

UYS (kPa)	tlaková pevnost materiálu (<i>unconfined yield strength</i>)
MCS (kPa)	větší konsolidační napětí (<i>major consolidation stress</i>)
mCS (kPa)	menší konsolidační napětí (<i>minor consolidation stress</i>)
C (kPa)	koheze
AIF (°)	úhel vnitřního tření (<i>angle of internal friction</i>)
AIF_e (°)	efektivní úhel vnitřního tření (<i>effective angle of internal friction</i>)
AIF_{SSF} (°)	úhel vnitřního tření v ustáleném stavu toku (<i>AIF at steady state flow</i>)

Toková funkce *flow function* FF (-) byla spočítána dle následující rovnice:

$$FF = \frac{MCS}{UYS} \quad (16)$$

Rotační smykový přístroj ShearScan

Smykové vlastnosti prášků byly hodnoceny také pomocí automatického rotačního smykového přístroje ShearScan, kde byly hodnoceny i C100, MCC102 včetně jejich binárních směsí. K měření byla použita prstencová rotační cela s průměrem 110,0 mm vnějšího kroužku a 55,0 mm vnitřního kroužku. Objem cely byl 210,0 ml. Cela byla vždy volně naplněna daným vzorkem a stěrkou se zarovnal povrch s okraji cely. Poté byl vzorek zatížen konsolidačním kroužkem po dobu 60 sekund. Následovala kontrola naplnění cely vzorkem, a pokud došlo ke stlačení a povrch již nebyl zarovnan s okraji cely, byl vzorek doplněn a opět zatížen konsolidačním kroužkem na dobu 60 sekund. Tento postup byl opakován tak dlouho, dokud nebyla cela po konsolidaci správně naplněna. Poté mohla být cela umístěna do přístroje, zakryta smykovým víkem a byla

spuštěna analýza pro hodnocení smykového chování „Automatic YL analysis“ s konstantní rychlostí otáčení nastavenou na 2,5 mm/min. Měření každého materiálu bylo opakováno 3x vždy s čerstvým vzorkem.

Při měření software přístroje (ShearScanYL v.2.00) automaticky stanovil následující smykové charakteristiky: UYS (kPa), MCS (kPa), C (kPa), AIF ($^{\circ}$) (viz výše).

7.3.3.6 Dynamika konsolidace práškové vrstvy

K zachycení dynamiky konsolidace práškové vrstvy byl stejně jako pro setřesnou hustotu využit přístroj Erweka SVM 102. Byly zaznamenány objemy V_N (ml) odpovídající počtu sklepnutí $N = 2, 6, 14$ a 30 (geometrická řada).

K hodnocení byly využity dva různé matematické modely. Analogicky dle Kawakitovy lisovací rovnice (KW model) byla do grafu vynesena závislost objemové redukce V_{red} (-) na počtu sklepnutí N .

$$V_{red} = \frac{V_0 - V_t}{V_N - V_t} \quad (17)$$

Kde všechny veličiny odpovídají vysvětlení výše.

Jako další přístup byla využita modifikovaná Heckelova rovnice (MH model) dle Kuentze a Leuenbergera¹⁰² (Rovnice 12). V našem případě byl lisovací tlak p nahrazen počtem sklepnutí N . Kritická porozita $\varepsilon_c = 0.85$ byla použita ke stanovení komplexní proměnné (výrazu v závorce).¹¹⁷ Následně byla komplexní proměnná vynesena do grafu v závislosti na počtu sklepnutí N .

7.3.3.7 Predikce AIF s využitím dynamiky konsolidace

K odhadu úhlu vnitřního tření AIF u 7 typů laktos byl použit faktor porozity K (-), který byl určen dle vztahu mezi porozitou prášku ε a počtem sklepnutí při konsolidaci N uvedeným v Rovnici 10 od autorů Varthalis a Pilpel.⁹⁷ Po vynesení do grafu závislosti faktoru porozity K na počtu sklepnutí N byl úhel vnitřního tření získán jako směrnice přímky pomocí funkce tangens (VP model).

7.3.4 Hodnocení lisovacího procesu

7.3.4.1 Lisování tablet

Z celet, mikrokrytalické celulosy a jejich binárních směsí byly připraveny tablety o průměru $13,00 \text{ mm} \pm 0,02 \text{ mm}$ a hmotnosti $500 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$ v lisovacím přípravku Adamus HT za využití přístroje pro testování materiálů Zwick/Roell Z050 (Zwick GmbH&Co. KG). Tablety byly lisovány při 10 lisovacích silách od 2 do 20 kN. Od každé lisovací síly bylo připraveno 6 tablet. Lisování probíhalo s následujícím nastavením přístroje:

Předzatížení:	2 N
Rychlost předzatížení:	0,5 mm/s
Rychlost cyklu:	0,5 mm/s
Lisovací síla (F_{max}):	2 – 20 kN

Po vylisování spočítal software lisu (TestXpert v 9.01) automaticky parametry, které charakterizují energetickou náročnost jednotlivých fází lisovacího procesu, včetně parametru popisující schopnost plastické deformace daného materiálu.

$E1$ (J)	energie předlisování, kde se částice dostávají blíže k sobě
$E2$ (J)	lisovací energie potřebná ke tvorbě tablety
$E3$ (J)	elastická energie uvolněná tabletou po odlehčení lisovacího trnu
PL (%)	plasticita, jak snadno může být materiál plasticky deformován

Ve výsledcích jsou uvedeny vždy průměry hodnocení ze 6 tablet.

7.3.4.2 Axiální relaxace

Pro zhodnocení elastického zotavení, tj. relaxace tablety, ke kterému dochází ihned po vylisování ještě v matrici (*in die*), byla použita metoda podle Armstronga a Hainess-Nutta.¹¹⁸ V tomto okamžiku je možné zjistit axiální relaxaci tablety ER_a (%) dle Rovnice 13.

Tyto hodnoty byly získány ke všem tabletám kromě tablet lisovaných pouze z C100 při lisovací síle 2 kN, které nebylo možné připravit.

7.3.4.3 Pevnost tablet

U vylisovaných tablet, které byly nechány v klidu po dobu 24 hodin pro vyrovnání působících sil, byly nejprve změřeny jejich rozměry, a poté byla dle Evropského lékopisu 10 (2.9.8) určena síla CF (N) potřebná k rozdrčení dané tablety. Pevnost tablet vyjádřená jako radiální pevnost v tahu TS (MPa) byla následně spočítána dle Rovnice 14.

Výsledky radiální pevnosti tablet byly dále využity k výběru vhodné směsi C100 s MCC102, která by mohla být použita k přípravě dostatečně pevné, ale rychleji se rozpadající vrstvy ve dvouvrstvých tabletách.

7.4 Použité statistické metody

Pro statistické vyhodnocení dat 7 typů laktos při hodnocení možnosti predikce *AIF* byl použit program Statgraphics Centurion 16 ed. Professional (V.16.1.15) od Statpoint Technologies Inc. (Warrenton, USA).

Program Excel byl využit ke spočítání lineární regrese a pro statistické hodnocení rozdílů byl použit vícefaktorový test ANOVA s hladinou významnosti 0,05.

Statistická regresní analýza a výpočet 95% spolehlivosti dat získaných z lavinového testování a měření na ShearScan byly založeny na softwarovém programu Statgraphics Centurion 18 ed. Professional (V. 18.1.06) ze společnosti Statgraphics Technologies, Inc. (Virginie, USA).

8 Výsledky a diskuze

Ve farmaceutickém průmyslu a výrobě pevných lékových forem (tablety, tobolky) jsou velmi důležité sypné, konsolidační a kompaktační vlastnosti práškových pomocných látek, které obvykle reprezentují převážnou část finálního přípravku. Zmíněné vlastnosti jsou primárně ovlivněny tvarem a velikostí částic jednotlivých složek.¹¹⁹ Kromě velkého množství komerčně využívaných plniv^{120,121} se v posledních letech dostaly do popředí moderních lékových forem také pelety, které jako částicové nosiče aktivních látek umožňují modifikaci uvolňování.¹²² Jak ukázaly preliminární výsledky mé diplomové práce, pouze z pelet nelze připravit tablety vhodných vlastností. Jejich vynikající sypné vlastnosti způsobené především hladkým povrchem a úzkou distribucí velikosti částic ovlivnily také jejich stlačitelnost a výsledkem byly tablety s velmi nízkou radiální pevností a příliš vysokou hodnotou oděru.⁵

Pro lepší a detailnější pochopení sypného a konsolidačního chování látek a jejich směsí pro přípravu tablet bylo v této práci navázáno na předchozí disertační práci Hurychové⁶³ a studováno přibližně 20 druhů pomocných látek a jejich binárních směsí. Mezi nimi lze zmínit 7 druhů laktosy jako je ExcipressTMGR150 (ECP), GranuLac[®] (G70), Lactopress[®]Anhydrous (LPA), Lactopress[®]Granulated (LPG), SpheroLac[®]100 (S100), Tablettose[®]80 (TB80) a potravinářská laktosa Lactose PP 60-80 mesh (LPP). Byly hodnoceny také 3 binární směsi sprejově sušeného Excipressu s bezvodou laktosou v poměrech 3:1 (3ECP-1LPA), 1:1 (1ECP-1LPA) a 1:3 (1ECP-3LPA). Z dalších pomocných látek byl studován sorbitol pro přímé lisování Merisorb[®]200 (MS200), sprejově sušený amorfní alumino-metasilikát Neusilin[®]US2 (NUS2) a mikrokrystalická celulóza Comprecel[®] Microcrystalline cellulose 102 (MCC102). Pozornost byla věnována rovněž vlastnostem celet Cellets[®]100 (C100) a jejich binárním směsím s mikrokrystalickou celulosou v různých poměrech. Uvedené tvarově různorodé pomocné látky a jejich binární směsi byly hodnoceny za podmínek ilustrujících různé fáze přípravy tablet.

Pro přehlednost jsou granulometrické a sypné charakteristiky materiálů uvedeny na začátku, protože výsledky byly využity ve všech dalších hodnoceních. Ostatní výsledky jsou uváděny a diskutovány podle sledované tematiky a čtyř dílčích zaměření:

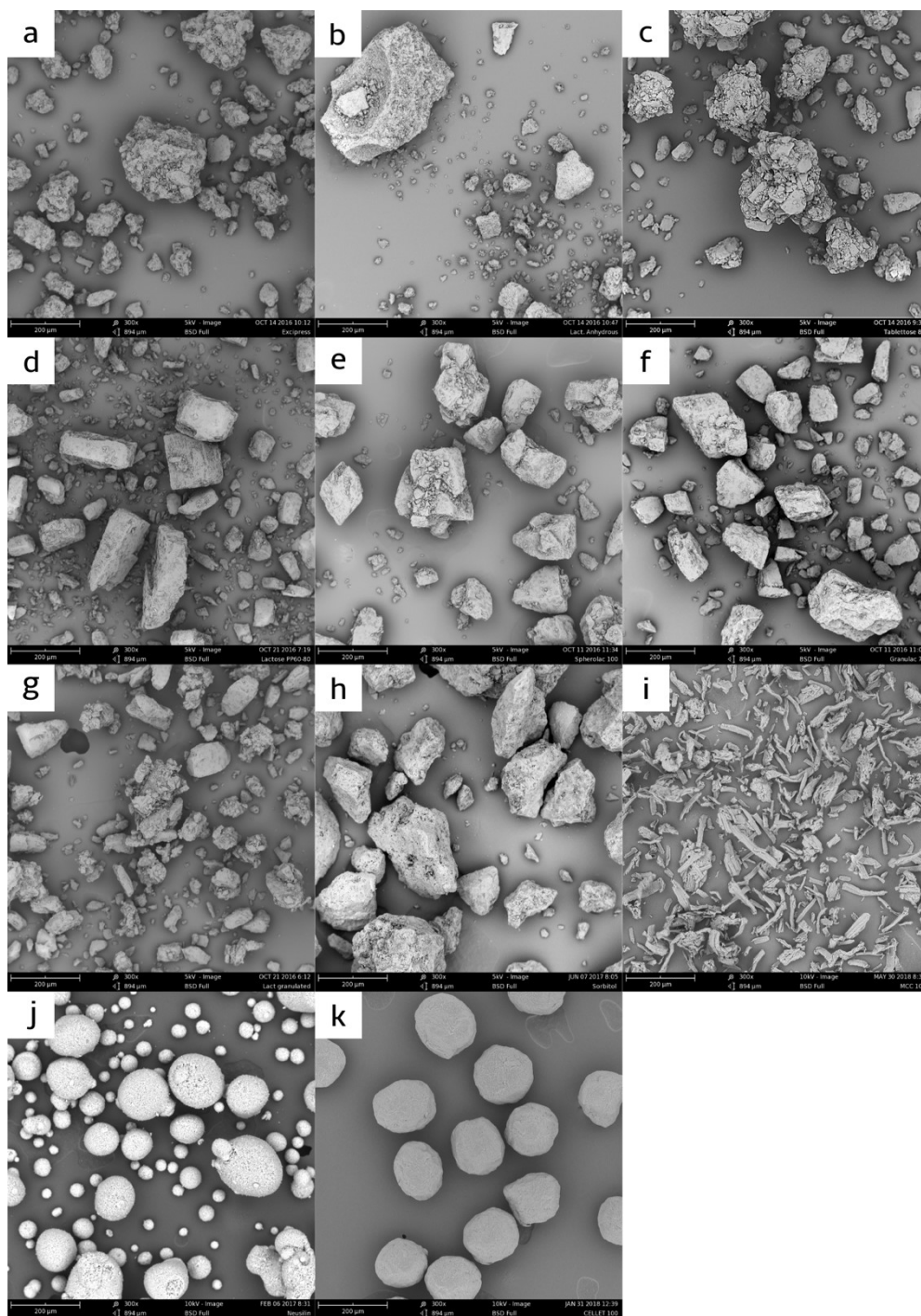
- Studium statického (sypný úhel) a dynamického (rychlost sypání otvorem násypky, lavinové chování) sypného chování nekonsolidované vrstvy prášku a dynamiky její gravitační konsolidace s ohledem na možnost odhadu úhlu vnitřního tření.
- Studium korelace parametrů dynamického sypného (lavinového) chování nekonsolidované vrstvy prášku s kohezí určenou pro konsolidovanou vrstvu prášku pomocí smykového testu.
- Studium dynamiky gravitační konsolidace tvarově odlišných složek C100, MCC102 a jejich binárních směsí a možnost její modelace s využitím změn porozity práškové vrstvy a v analogii přeskupení částic během první fáze lisování pomocí matematického modelu podle Kawakity (KW model), podle Varthalise & Pilpela (VP model) a podle modifikované Heckelovy lisovací rovnice (MH model).
- Studium energetického profilu lisování tvarově odlišných složek C100, MCC102 a jejich binárních směsí, pevnost a míra axiální relaxace tablet pro výběr vhodného složení směsi k dosažení potřebných vlastností tablet.

8.1 Charakterizace práškových vzorků

8.1.1 Granulometrické charakteristiky částic

Granulometrické charakteristiky jako je tvar částic, jejich velikost, distribuce velikosti částic a struktura jejich povrchu patří obecně mezi klíčové parametry ovlivňující chování práškových materiálů.²¹ Vzhled částic jednotlivých materiálů byl hodnocen pomocí skenovacího elektronového mikroskopu. Fotografie zkoumaných pomocných látek jsou zobrazeny na Obrázku 13 při zvětšení 300x. Fotografie 7 vzorků laktos byly pořízeny po nanesení tenké vrstvičky zlata, ostatní vzorky byly pozorovány bez pokovení. U většiny laktos lze pozorovat nepravidelné tvary částic s vyšší či menší přítomností drobných částíček. Mírně se odlišují LPG a T80, které v obou případech vznikly granulací a u nichž lze zřetelně rozpoznat drsnější povrch. Hodnocením vzhledu 7 vzorků laktos, dále spolu s MS200 a NUS2 se zabývala disertační práce Hurychové.⁶³ Čelety, jak lze pozorovat na Obrázku 13 k), jsou stejně jako NUS2 kulaté částice pravidelného tvaru. Liší se však svým povrchem, kde v jejich případě je zcela hladký a u NUS2 naopak velmi porézní. U takových částic lze očekávat problémy při mísení s dalšími pomocnými látkami vedoucími např. až k segregaci,¹²³ nebo při kompaktaci v podobě příliš nízké pevnosti vylisovaných tablet.¹²⁴

Mezi běžně používané, dobře lisovatelné, farmaceutické excipienty patří mikrokrystalická celulóza MCC102.^{95,125} Na Obr. 13 i) jsou zachyceny její drobné částice jehlicovitého tvaru.



Obrázek 13 SEM fotografie surovin studovaných v rámci této práce (zvětšení 300x):
a) Excipress, b) Lactopress Anhydrous, c) Tablettose 80, d) Lactose PP 60-80 mesh,
e) SpheroLac 100, f) GranuLac 70 g) Lactopress Granulated h) Sorbitol
i) Comprecel 102 j) Neusilin US2, k) Cellets 100

Velikost částic byla měřena s využitím laserové difrakce. Byly tak zjištěny granulometrické charakteristiky x_{10} , střední rozměr částic x_{50} a x_{90} (μm) jednotlivých materiálů odpovídající 10 %, 50 % a 90 % kumulativní četnosti. Následně byla charakterizována širší distribuce velikosti částic (*span*) podle Rovnice 1, která je při studiu chování prášku neméně důležitá.⁷⁸ Výsledky pro všechny studované suroviny jsou uvedeny v Tabulce 3 jako průměrné hodnoty ze 3 měření. Střední velikost částic se pohybuje v rozmezí od 94 do 248 μm , kdy nejvyšší hodnota patří sorbitolu a nejnižší laktose typu GranuLac 70 (G70), která se získává jemným mletím jako α -laktosa monohydrát. Materiálem s nejužší šíří distribuce velikosti částic jsou C100 (*span* = 0,51), což je v souladu s údaji výrobce⁶ i výsledky diplomové práce.⁵ Nejširší distribuce velikosti částic byla zjištěna u LPA (*span* = 2,38) a u MCC102 (*span* = 2,32).

Tabulka 3 Výsledky měření velikosti částic a její distribuce s využitím laserové difrakce pro jednotlivé materiály

Materiál	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	<i>span</i>
NUS2	60	129	234	1,35
MS200	119	248	445	1,31
ECP	49	178	304	1,43
LPG	60	155	280	1,42
TB80	53	190	372	1,68
S100	32	135	221	1,40
G70	14	94	179	1,76
LPP	18	130	287	2,07
LPA	11	125	308	2,38
MCC102	31	113	293	2,32
C100	118	151	195	0,51

Pro studium chování práškové vrstvy v této práci tak bylo k dispozici více různorodých materiálů, od kterých lze očekávat odlišné chování jak při volném sypání, tak i v situacích, kdy je vzorek konsolidován. Obecně lze předvídat lepší tokové vlastnosti u částic s pravidelným, sférickým tvarem a hladkým povrchem, jelikož mezi částicemi nedochází k tolika kontaktům.²⁷ Naopak přítomnost většího množství drobných částic může chování prášků až dramaticky zhoršit.²¹

8.1.2 Hustota a stlačitelnost

Hustota materiálu je obecně vyjádřena poměrem jeho hmotnosti a objemu, který zaujímá.

Pravá hustota d_s (g/ml) vyjadřuje skutečný podíl tuhé fáze v práškovém loži. U jednotlivých materiálů byla změřena pomocí automatického heliového pyknometru. Hodnoty pro binární směsi laktos a celet s mikrokrystalickou celulosou byly spočítány teoreticky s využitím mísicího pravidla. Průměrné hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 4, pro binární směsi pak v Tabulce 5. Jednoznačně nejvyšší pravou hustotou disponuje NUS2 ($d_s = 2,138$ g/ml), zatímco C100 spolu s MS200 mají hodnoty pravé hustoty nejnižší (1,477 g/ml resp. 1,478 g/ml).

Sypná hustota prášku zahrnuje jak objem samotných částic, tak i objem vzduchu, který se nalézá mezi nimi. Právě tyto mezičásticové prostory, včetně pórů uvnitř částic, dané především velikostí a tvarem částic,⁹⁰ ovlivňují výsledky měření. V této práci byla sypná hustota d_c (g/ml) měřena s využitím odměrného válce. Souhrnný přehled pro jednotlivé látky a jejich binární směsi je uveden v Tabulce 4 a 5. Kromě NUS2 s nejnižší sypnou hustotou ($d_c = 0,160$ g/ml) a naopak C100 s nejvyšší hodnotou sypné hustoty ($d_c = 0,808$ g/ml) se výsledky pro suroviny pohybovaly v rozmezí od 0,348 g/ml (MCC102) do 0,738 g/ml (LPP). Menší částice mohou vytvářet v prášku aglomeráty, zadržet více vzduchu a hustotu tak snížit. Někdy je ale naopak možné, že menší částice lépe vyplní prázdné prostory mezi těmi většími a hustotu naopak zvýší.¹²⁶ Toho si lze všimnout u LPP s velmi vysokou sypnou hustotou ($d_c = 0,738$ g/ml), kterou mohou zapříčiňovat přítomné malé částice ($span = 2,07$).

Po aplikaci 1250 sklepnutí byl odečten setřesný objem a určena také **setřesná hustota** d_t (g/ml), která je pro charakterizaci práškových materiálů neméně důležitá, jelikož množství vzduchu zachyceného mezi částicemi se liší dle míry aktuální konsolidace. Výsledky jsou opět shrnuty v Tabulkách 4 a 5, kde analogicky jako u sypné hustoty byla nejnižší hodnota zaznamenána pro NUS2 ($d_t = 0,182$ g/ml) a nejvyšší pro C100 ($d_t = 0,914$ g/ml). U materiálů s pravidelně tvarovanými částicemi jako jsou celety lze pozorovat velmi rychlé dosažení finálního konsolidovaného stavu, který se už po zbytek procesu nemění.¹³ Neusilin US2 má stejně jako celety také kulaté částice, ale na rozdíl od nich jsou velmi porezní. I přes vysoké hodnoty pravé hustoty ($d_s = 2,138$ g/ml) změřené na automatickém heliovém pyknometru byly hodnoty sypné i setřesné hustoty nejnižší (Tabulka 4). Tyto výsledky jsou v souladu publikací Vraníkové a kol.¹²⁷

S rostoucím obsahem LPA ve směsi s ECP došlo k poklesu sypné hustoty. Toto chování souvisí s přítomností jemných částic LPA, jejichž aglomeráty zvyšují množství zadrženého vzduchu ve směsi.¹⁵ Při konsolidaci následně dojde k jeho uvolnění, čímž dojde k nárůstu setřesné hustoty. U směsi celet s mikrokrytalickou celulosou však sypná i setřesná hustota s rostoucím množstvím MCC102 klesá (Tabulka 5). Drobné částice MCC102 nepravidelného tvaru brání jednoduché organizaci sférických celet, což vyústí ve vyšší objem, který směs ve válci zaujímá, a tudíž dojde ke snížení její hustoty.

Tabulka 4 Sypané charakteristiky pomocných látek se směrodatnou odchylkou uvedenou v závorce ($n = 10$)

Materiál	d_c (g/ml)	d_t (g/ml)	d_s (g/ml)	HR (-)	CI (%)	AOR (°)	Q (g/s)
NUS2	0,160 (0,002)	0,182 (0,001)	2,138 (0,010)	1,14 (0,02)	11,91 (1,52)	30,2 (0,44)	0,49 (0,01)
MS200	0,666 (0,006)	0,752 (0,015)	1,478 (0,001)	1,13 (0,02)	11,45 (1,51)	33,8 (0,24)	9,71 (0,07)
ECP	0,658 (0,006)	0,773(0,003)	1,524 (0,000)	1,17 (0,01)	14,88 (0,73)	35,4 (0,42)	4,79 (0,14)
LPG	0,527 (0,002)	0,650 (0,003)	1,527 (0,002)	1,23 (0,01)	18,92 (0,46)	37,6 (0,23)	5,22 (0,04)
TB80	0,590 (0,006)	0,728 (0,003)	1,538 (0,001)	1,23 (0,01)	18,98 (0,94)	38,0 (0,43)	4,72 (0,08)
S100	0,667 (0,008)	0,831 (0,003)	1,536 (0,002)	1,25 (0,01)	19,80 (0,76)	37,6 (0,16)	5,32 (0,13)
G70	0,697 (0,008)	0,866 (0,007)	1,537 (0,000)	1,24 (0,01)	19,48 (0,68)	37,2 (1,79)	*
LPP	0,738 (0,013)	0,905 (0,010)	1,538 (0,001)	1,23 (0,02)	18,44 (1,35)	40,2 (2,06)	*
LPA	0,590 (0,017)	0,767 (0,008)	1,561 (0,001)	1,30 (0,03)	23,08 (1,79)	*	*
MCC102	0,348 (0,006)	0,493 (0,005)	1,541 (0,001)	1,42 (0,02)	29,36 (0,98)	39,8 (0,64)	*
C100	0,808 (0,012)	0,914 (0,006)	1,477 (0,001)	1,13 (0,02)	11,56 (1,56)	28,8 (0,39)	12,92 (0,33)

*nesype se otvorem násypky

Tabulka 5 Sypné charakteristiky binárních směsí pomocných látek se směrodatnou odchylkou uvedenou v závorce ($n = 10$)

Materiál	d_c (g/ml)	d_t (g/ml)	d_s (g/ml)	HR (-)	CI (%)	AOR (°)	Q (g/s)
3ECP-1LPA	0,673 (0,007)	0,799 (0,010)	1,533	1,19 (0,02)	15,70 (1,25)	36,8 (0,20)	3,59 (0,06)
1ECP-1LPA	0,662 (0,016)	0,822 (0,020)	1,543	1,24 (0,02)	19,40 (1,17)	38,8 (0,20)	2,83 (0,13)
1ECP-3LPA	0,645 (0,007)	0,819 (0,009)	1,552	1,27 (0,02)	21,30 (1,16)	40,3 (0,27)	*
M90	0,696 (0,007)	0,826 (0,003)	1,483	1,19 (0,01)	15,80 (0,92)	**	10,61 (0,23)
M80	0,628 (0,004)	0,766 (0,006)	1,490	1,22 (0,01)	17,90 (0,57)	**	7,33 (0,26)
M70	0,581 (0,003)	0,725 (0,006)	1,496	1,25 (0,01)	19,90 (0,74)	**	6,03 (0,14)
M60	0,529 (0,004)	0,680 (0,006)	1,503	1,29 (0,01)	22,30 (0,67)	**	5,80 (0,24)
M50	0,487 (0,003)	0,642 (0,004)	1,509	1,32 (0,01)	24,20 (0,42)	**	4,58 (0,19)
M40	0,451 (0,004)	0,610 (0,005)	1,515	1,35 (0,01)	26,00 (0,82)	**	*
M30	0,414 (0,004)	0,575 (0,007)	1,522	1,39 (0,02)	28,00 (0,82)	**	*
M20	0,387 (0,002)	0,552 (0,006)	1,528	1,43 (0,02)	30,00 (0,82)	**	*
M10	0,346 (0,002)	0,526 (0,006)	1,535	1,52 (0,02)	34,30 (0,67)	**	*

*nesype se otvorem násypky

**nebylo stanoveno

Jelikož je prášek dvoufázový systém, kde množství zadržného či uvolněného vzduchu hraje v jeho konsolidačním chování důležitou roli, je vhodné stanovit i **Hausnerův poměr** HR (-) spolu s **indexem stlačitelnosti** CI (%). Tyto dvě hodnoty vyjadřují stlačitelnost, tj. vztah mezi sypnou a setřesnou hustotou, a vypovídají o sypných a konsolidačních vlastnostech materiálu.^{46,91} Výsledné hodnoty pro všechny studované materiály, spočítané dle Rovnic 2 a 3, jsou uvedeny v Tabulkách 4 a 5. Hodnoty Hausnerova poměru se pohybují v rozmezí mezi 1,13 a 1,52 a poukazují na rozdílný charakter toku jednotlivých látek od dobrého po velmi špatný. Obecně lze říci, že čím je hodnota HR či CI vyšší, tím je vyšší i soudružnost prášku, což se projevuje horšími sypnými vlastnostmi.^{13,44} Také bylo ukázáno že HR se odvíjí od velikosti a tvaru částic.¹² Nejnížší hodnoty byly nalezeny u pravidelných kulatých částic NUS2 a C100 a také u MS200, jehož částice sice nejsou kulaté, ale jsou pravidelného tvaru s úzkou distribucí velikosti částic. U binárních směsí docházelo vždy ke zvýšení hodnot HR po přidání kohezivnější složky k méně kohezivní (a tedy lépe sypné) jako v případě LPA k ECP, či MCC102 k C100.

8.1.3 Sypné chování

Tokové chování prášku patří mezi jeho velmi důležité vlastnosti, zejména v rámci výrobních a procesních postupů, jelikož může ovlivnit hned několik oblastí farmaceutického průmyslu. Díky komplexní a multi-dimensionální povaze práškové vrstvy je prakticky nemožné, aby k charakterizaci tokového chování stačila pouze jedna metoda, proto se v současnosti k hodnocení sypnosti využívá několik různých metod.⁵⁰

8.1.3.1 Sypný úhel

Sypný úhel AOR (°) patří mezi základní metody při hodnocení sypného chování nekonsolidované vrstvy prášku. Jeho hodnota souvisí s mírou interakce částic, ke které dochází při jejich pohybu.¹²⁸ V této práci byl využit přístroj s pohyblivou konickou nerezovou násypkou a podstavou s okrajem, která byla nejdříve naplněna vrstvou prášku. Přístroj díky regulaci vzdálenosti od kužele umožňuje jeho rovnoměrnou tvorbu; výběrem vhodné velikosti otvoru násypky se kontroluje plynulý pomalý průtok

materiálu. Na základě výšky vytvořeného kužele a poloměru jeho základy byly dle Rovnice 15 spočítány odpovídající hodnoty sypného úhlu a průměry z 10 měření jsou shrnuty v Tabulce 4 a 5.

Dle obecně platného slovního hodnocení⁴⁶ lze ze studovaného souboru látek označit C100 s $AOR = 28,8^\circ$ a NUS2 s $AOR = 30,2^\circ$ jako jediné dva materiály s výbornými tokovými vlastnostmi. Sypné chování ECP a MS200 lze nazvat dobrým, avšak většina studovaných látek se svými hodnotami mezi 36° a 41° řadí do skupiny s přiměřenými sypnými vlastnostmi. Jak bylo komentováno v práci Hurychové,⁶³ kromě samotné hodnoty AOR je však neméně důležité sledovat i velikost otvoru kužele, která byla pro jeho stanovení použita. Dle uvedených výsledků AOR se mohou tokové vlastnosti LPG a G70 či směsi 3ECP-1LPA jevit jako stejné, ale jelikož byl pro každý vzorek použit jiný průměr otvoru (LPG 6 mm, 3ECP-1LPA 8 mm, G70 15 mm) lze říci, že se charakter toku v tomtéž pořadí zhoršoval. Podobně v případě porovnání LPP a MCC102, kde byl pro měření AOR u MCC102 použit průměr otvoru 25 mm a pro LPP stačilo 15 mm, lze konstatovat, že LPP se vyznačuje lepšími sypnými vlastnostmi než MCC102, i když hodnoty AOR jsou obdobné. Tento závěr potvrzují i hodnoty HR (pro LPP $HR = 1,23$, pro MCC102 $HR = 1,42$). Sypný úhel pro bezvodou laktosu LPA nebylo možné stanovit, jelikož se materiál nesypal ani otvorem s průměrem 25 mm. Ovlivnění sypného chování přidávkem kohezivnějšího materiálu lze však pozorovat u 3 směsí dobře sypného ECP a s LPA, kde došlo k postupnému zhoršení jejich toku včetně nutnosti zvětšit otvor násypky při měření (Tabulka 5).⁶³ Pro binární směsi celet s mikrokrystalickou celulosou nebyl sypný úhel určen s ohledem na riziko separace složek.

8.1.3.2 Rychlost sypání otvorem násypky

Sypnost prášku se tradičně určuje měřením času potřebného k vyprázdnění určitého objemu prášku z násypky či stanovením množství prášku, které se z násypky stačilo vysypat za stanovený čas.¹²⁹ Výhodou metody je, že je rychlá a relativně jednoduchá. Měření rychlosti sypání otvorem násypky je však primárně použitelné pro volně sypné materiály.⁷⁰ V této práci byl určen vždy čas potřebný k vysypání 100,0 g vzorku z kónické nerezové násypky s otvorem o průměru 10 mm. Použití takového otvoru umožňuje srovnávat výsledky pro různé látky i s tím rizikem, že některé se tímto otvorem nebudou sypat.

Průměrné hodnoty hmotnostní rychlosti sypání Q (g/s) stanovené z 10 měření jsou shrnuty v Tabulce 4 a 5. Nejvyšší rychlost sypání byla zaznamenána pro C100 ($Q = 12,92$ g/s) spolu s MS200 ($Q = 9,71$ g/s), což odpovídá jejich kulatému či pravidelnému tvaru a je v souladu s hodnotou HR (1,13 pro C100 i MS200). Překvapivě nízká hodnota rychlosti sypání $Q = 0,49$ g/s byla změřena u NUS2 i přesto, že z výsledků hodnocení HR (1,14) byl očekáván opak. Tento výsledek nejspíš souvisí s jeho velmi porézní strukturou a nízkou sypnou hustotou (Tabulka 2). Sypání mělo občasný pulzní charakter vyvolaný protichůdným působením gravitace a tlakovým gradientem¹³⁰ v oblasti otvoru. Pro následující typy laktos – ECP, LPG, T80 a S100 byly hodnoty rychlosti sypání v rozmezí od 4,72 do 5,32 g/s.

Nevýhodou měření rychlosti sypání otvorem násypky jsou velmi časté komplikace u kohezivnějších materiálů a následná nemožnost vyprázdnění obsahu násypky. Ze stejného důvodu nebylo možné stanovit hodnoty Q pro MCC102 a 3 typy laktos – G70, LPA a LPP.

Přidání kohezivnější LPA k ECP či MCC102 k C100 ovlivnilo sypné chování obou binárních směsí. S rostoucím množstvím LPA a MCC102 došlo k poklesu rychlosti sypání (Tabulka 5) až k úplnému zablokování otvoru násypky u směsi 1ECP-3LPA,¹⁵ případně při dosažení 60% obsahu MCC102 ve směsích s celetami.

Výsledky hodnocení základních sypných vlastností studovaných materiálů jsou součástí prvoautorských prací:

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.*, 2020;15(3):380-391. doi:10.1007/s12247-019-09387-3, ISSN (online): 1939-8042

TRPĚLKOVÁ Ž, HURYCHOVÁ H, KUENTZ M, VRANÍKOVÁ B, ŠKLUBALOVÁ Z.: Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technol.*, 2020;375:33-41. doi: 10.1016/j.powtec.2020.07.095, ISSN (online): 0032-5910

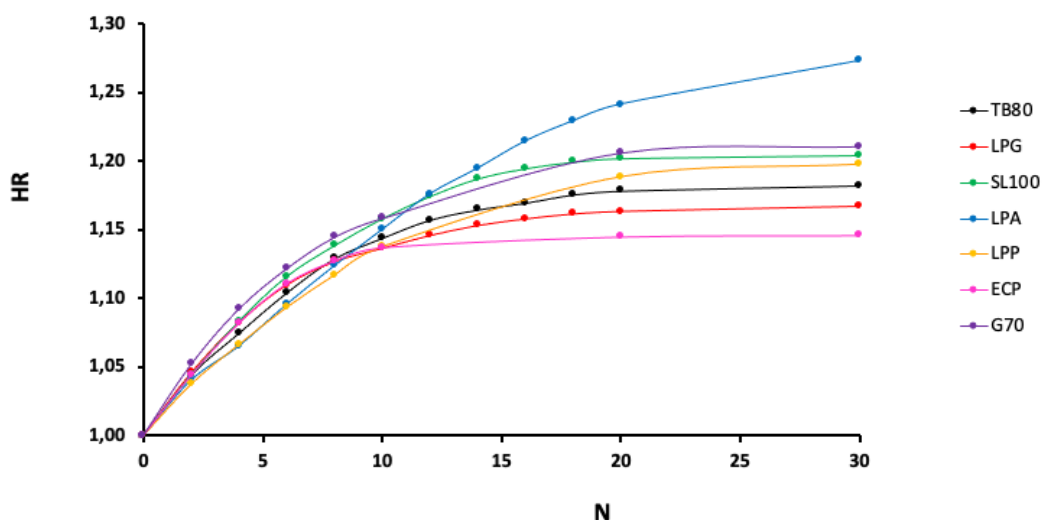
Výledky byly rovněž prezentovány na odborných akcích v přednáškách a posterech:

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Comparison of flow and consolidation properties of microcrystalline cellulose and cellets, 16th International conference and exhibition on pharmaceutical formulations, 26. – 27. 7. 2018, Rome, Italy

TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Charakterizace tokového chování a lisovatelnosti celet, slibných nosičů léčiv, 36. Technologické dny, 25. – 27. 10. 2017, Štrbské Pleso, Slovensko

8.2 Dynamika gravitační konsolidace a odhad AIF

Jak bylo pozorováno pro farmaceutické materiály, i přes vysokou vypovídající schopnost nejsou hodnoty HR pro popis konsolidačního procesu prášku zcela ideální. Hlavním důvodem je, že hodnoty HR jsou počítány z objemů materiálu před sklepnutím a z finálního ustáleného setřesného stavu. V takovém případě mohou být získány stejné výsledky pro různé materiály, i když průběh konsolidace mohou mít zcela odlišný.⁹¹ Proto je doporučeno studovat průběh konsolidačního procesu zejména na počátku, kdy se chování vrstvy prášku nejvíce mění, a který charakterizuje její vlastnosti mnohem výstižněji. Kromě tradičního Hausnerova poměru byla tedy v této práci studována také dynamika změny objemu prášku od počátku konsolidačního děje odpovídající 2 až 30 aplikovaným sklepnutím (geometrická řada), a poté byla vyjádřena jako závislost HR na počtu sklepnutí N (Obrázek 14).



Obrázek 14 Konsolidační křivka zobrazující změnu Hausnerova poměru (HR) vzorků laktosy v závislosti na počtu sklepnutí N

Z uvedeného obrázku je patrné, že k rychlému vzrůstu HR dochází již během cca 10 - 15 sklepnutí s následnou pomalejší fází. Při srovnání sedmi komerčně dostupných druhů laktosy (Obrázek 14) dosáhl nejrychleji svého konsolidovaného

stavu Excipress, což je v souladu větší velikostí částic ($x_{50} = 178 \mu\text{m}$) a velmi dobrými tokovými vlastnostmi. Dobrá korelace HR s velikostí částic a kohezivními silami byla prokázána již dříve.^{12,44} Nejpomaleji naopak probíhala konsolidace u LPA, která má oproti ECP výrazně menší částice ($x_{50} = 125 \mu\text{m}$) a ze všech laktos nejširší *span* 2,38. I když má zbytek laktosových excipientů velmi podobnou finální hodnotu HR (Tabulka 4), z Obrázku 14 lze vidět, že průběh konsolidace je odlišný a závisí na granulometrických charakteristikách látky. Limitace použití pouze HR jsou zřetelné zejména u potravinářské laktosy (LPP), kdy hodnotou HR (1,23) má látka podobné vlastnosti jako LPG, TB80 či G70, avšak průběhem se podobá více LPA, což odpovídá tvaru částic a šíři distribuci jejich velikosti. Je tedy evidentní, že dynamika gravitační konsolidace přináší užitečné poznatky pro chování práškových materiálů.

Uvážíme-li, že změna v objemu prášku vlivem konsolidace je výsledkem vzájemného tření mezi částicemi uspořádanými v práškovém loži, je vhodnou charakteristikou chování částic úhel vnitřního tření (AIF). Reprezentuje míru kohezivních sil působících mezi částicemi prášku v momentu jejich „kolapsu“, neboli odolnost vrstvy prášku ke smykovému působení. Tento úhel se obvykle získává pomocí smykového testování ze závislosti mezi normálovým a smykovým napětím (τ - σ grafu).⁷⁸ S ohledem na časovou, materiálovou i přístrojovou náročnost smykového testování byla vyslovena hypotéza, že pro odhad AIF by mohla být využita dynamika změny objemu vrstvy vlivem konsolidace gravitační silou. Pro pokrytí škály tvarů a velikostí bylo v experimentu využito sedm typů laktosy lišících se technologickou úpravou, které tak reprezentují vzorky granulometricky odlišných materiálů.

Úhel vnitřního tření byl určen pomocí Jenikeho translačního smykového přístroje a je označen jako AIF_J . Výsledné hodnoty (Tabulka 6) se pohybovaly v rozmezí $AIF_J = 18,3 - 45,4^\circ$. Vyšší hodnoty byly detekovány u TB80, ECP a LPG, což souvisí s drsnějším povrchem jednotlivých částic daných metodou jejich přípravy. Všechny tři zmíněné vzorky jsou určeny pro přímé lisování a vznikly procesem sprejového sušení/aglomerace či granulace. Následně vzniklé nerovnosti částic vedou k vyššímu tření mezi nimi.

Objemové změny práškového lože, které doprovázejí přeuspořádání částic v matici během první fáze lisování vlivem vytlačení vzduchu z mezičásticového prostoru, popisuje Kawakitova rovnice.^{92,94} Hodnotí objemovou redukci v závislosti na lisovacím tlaku. Pokud nahradíme lisovací tlak počtem sklepnutí N , může být sledován průběh gravitační konsolidace.

Tabulka 6 Parametry rovnic ilustrující závislosti objemové redukce V_{red} a faktoru porozity K na počtu sklepnutí N spolu s úhlem vnitřního tření změřeném pomocí Jenikeho smykového přístroje AIF_J a úhlem vnitřního tření spočítaném na základě dynamiky gravitační konsolidace AIF_E

			Parametry KW modelu			Parametry VP modelu		
Materiál	AIF_J (°)	AIF_E (°)	k_1	k_2	R^2	k_3	k_4	R^2
TB80	25,0	31,5	0,199	1,075	0,986	0,613	0,417	0,999
LPG	45,4	40,7	0,151	1,244	0,978	0,860	0,405	1,000
SL100	21,1	21,2	0,218	1,068	0,982	0,387	0,366	0,999
LPA	18,3	28,6	0,228	0,509	0,980	0,546	0,917	0,993
LPP	20,3	17,1	0,289	0,613	0,996	0,307	0,383	0,997
ECP	28,7	27,0	0,207	1,615	0,903	0,509	0,190	1,000
G70	19,0	19,8	0,288	0,834	0,996	0,361	0,373	0,998

Gravitační konsolidace laktosy byla studována s využitím Rovnice 17, kde je celková redukce objemu práškového lože ($V_0 - V_t$) vztažena k její aktuální hodnotě ($V_N - V_t$) odpovídající stavu po $N = 2, 6, 14$ a 30 sklepnutích (geometrická řada). Po vynesení závislosti objemové redukce V_{red} na počtu sklepnutí N byla získána lineární závislost s korelačními koeficienty v rozmezí $R^2 = 0,903-0,996$ (KW model, Tabulka 6).

V porovnání s výsledky práce Zatloukala,⁹⁶ který hodnotil velikostní frakce excipientů, jsou hodnoty korelačních koeficientů mírně nižší.

Varthalis a Pilpel⁹⁷ sledovali chování gravitační konsolidaci práškového lože směsí laktosy s léčivými (paracetamol, oxytetracyklin) a jeho porozitu, pro kterou definovali faktor porozity K . Z lineární závislosti K na počtu sklepnutí N určili úhel, který svírala směřnice grafu s vodorovnou osou x . U kohezivnějších směsí s paracetamolem byla závislost strmější a byl tedy pozorován větší úhel. Takto získaný úhel označili jako úhel vnitřního toku a naznačili souvislost s úhlem vnitřního tření AIF . Metodika odhadu AIF s využitím faktoru porozity byla s výhodou použita pro studium nově připravených koprocesovaných materiálů z tapiokového škrobu a manitolu.⁹⁸

V analogii k práci Varthalis a Pilpel⁹⁷ (VP model), byla pro výše uvedené počty sklepnutí $N = 0 - 30$ spočítána dle Rovnice 5 aktuální porozita ε_N (-) a dle rovnice 10 faktor porozity K gravitačně konsolidované vrstvy. Po vynesení lineární závislosti K na N byl pomocí funkce cotangens určen úhel vnitřního tření AIF_E . Parametry regrese pro jednotlivé látky jsou shrnuty v Tabulce 6.

Na základě hypotézy, že AIF_E určený z dynamiky gravitační konsolidace koreluje s úhlem vnitřního tření AIF_J ze smykového testování, byly hodnoty porovnány s využitím korelačního diagramu. Pomocí regresní analýzy byla získána následující Rovnice 18 s korelačním koeficientem $R^2 = 0.825$; lineární model byl vyhodnocen jako statisticky významný (ANOVA, $p = 0.022$).

$$AIF_J = 0.9739 \cdot AIF_E - 0.4627 \quad (18)$$

Bylo tak prokázáno, že pro studovaný soubor pomocných látek lze hodnoty AIF odhadnout pomocí dynamiky sklepnutí.

I když má smykové testování své zasloužené místo ve farmaceutické technologii, je to experimentálně náročná metoda, která vyžaduje použití většího množství materiálu, což může být především ve farmácii komplikací. Navíc může při aplikaci normálového zatížení docházet ke vzájemnému odírání či fragmentaci částic. Gravitační konsolidace má pochopitelně také své nevýhody, kdy při delší době sklepnutí může

docházet k provzdušňování lože prášku¹³ či separaci částic rozdílných velikostí, na druhou stranu není při gravitační konsolidaci na částice vyvíjen nadměrný tlak. Největší výhodou je však fakt, že stanovení sypané a setřesné hustoty patří mezi standardní lékopisné metody, jejichž provedení nevyžaduje náročné technické zázemí.

Výsledky využití analýzy dynamiky gravitační konsolidace k odhadu úhlu vnitřního tření byly publikovány v prvoautorské práci:

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.* 2020;15(3):380-391. doi:10.1007/s12247-019-09387-3, ISSN (online): 1939-8042

Výledky byly rovněž prezentovány na odborných akcích v přednáškách:

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Může dynamika konsolidace pomoci v odhadu úhlu vnitřního tření?, Technologický den, 4. 9. 2019, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. The use of gravitational consolidation for the prediction of angle of internal friction, 9. postgraduální a 7. postdoktorandská konference, 23. – 24. 1. 2019, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

8.3 Lavinové chování a koheze materiálů

Využití smykové cely je považováno za citlivou a přesnou metodu, která hodnotí sypnost materiálů na částicové úrovni. Principiálně se určuje tokové chování standardizovaně konsolidované vrstvy prášku v kritickém okamžiku, kdy dochází k selhání přitažlivých sil působících mezi jednotlivými částicemi.¹⁷ Výhodou testu je možnost určení více charakteristik daného materiálu, které vycházejí ze vztahu mezi normálovým a smykovým napětím. Mezi nejdůležitější z nich patří koheze C , již výše zmíněný úhel vnitřního tření AIF a také toková funkce FF . Hodnoty posledního parametru umožňují přímo charakterizovat tokové chování materiálu; čím vyšší je FF , tím lepší tokové vlastnosti materiál má.⁷⁸

Pro hodnocení plniv a binárních směsí byl použit automatický smykový přístroj ShearScan s prstencovou smykovou celou. Kromě výše uvedených C (kPa), AIF (°) a FF (-), byly také hodnoceny tlaková pevnost materiálu UYS (kPa) a hlavní konsolidační napětí MCS (kPa); průměrné hodnoty ($n = 3$) pro všechny studované materiály jsou uvedeny v Tabulce 7 (v závorce SD).

Nejnižší hodnotou koheze vykazovaly C100 (0,16 kPa) a NUS2 (0,13 kPa). Tyto výsledky korespondují s vysokými hodnotami tokové funkce těchto dvou excipientů, kdy NUS2 má hodnotu FF dokonce nejvyšší (35,46). To je v souladu se studií Leunga a kol., která říká, že toková funkce se odvíjí především od koheze materiálu.¹³¹ Jelikož mají oba dva materiály sférické pravidelné částice a tokové chování je ovlivněno zejména tvarem a velikostí částic, šíří její distribuce a hustotou materiálu,⁸⁰ byly takové výsledky předpokládány. U ostatních materiálů rostla koheze od 0,57 do 1,22 kPa v následujícím pořadí $S < EP < T80 < LG=SL < LPP < GL70 < LA < MCC102$.⁶⁵ Tyto výsledky jsou v souladu s hodnotami HR uvedenými v Tabulce 4, kde MCC102 s nejvyšší hodnotou HR 1,42 má také nejvyšší hodnotu koheze.

Tabulka 7 Parametry smykového chování pro hodnocené vzorky plniv a jejich binárních směsí získané na rotačním přístroji ShearScan

Materiál	<i>UYS</i> (kPa)	<i>MCS</i> (kPa)	<i>C</i> (kPa)	<i>AIF</i> (°)	<i>FF</i> (-)	Materiál	<i>UYS</i> (kPa)	<i>MCS</i> (kPa)	<i>C</i> (kPa)	<i>AIF</i> (°)	<i>FF</i> (-)
NUS2	0,43 (0,05)	15,16 (0,09)	0,13 (0,02)	29,15 (0,55)	35,46	3EP-1LA	2,76 (0,15)	24,00 (0,35)	0,69 (0,04)	37,17 (0,35)	8,70
S	2,32 (0,10)	24,32 (0,72)	0,57 (0,02)	37,40 (0,08)	10,50	1EP-1LA	3,09 (0,18)	26,00 (1,48)	0,78 (0,05)	36,37 (0,40)	8,43
EP	2,48 (0,07)	24,08 (0,75)	0,61 (0,02)	37,65 (1,51)	9,71	1EP-3LA	3,30 (0,09)	18,17 (0,42)	0,85 (0,03)	35,56 (0,39)	5,50
LG	3,09 (0,24)	27,44 (0,48)	0,69 (0,07)	42,15 (0,82)	8,90	M90	1,47 (0,10)	21,69 (0,04)	0,37 (0,03)	36,44 (0,54)	14,76
T80	2,85 (0,25)	27,03 (1,12)	0,65 (0,06)	40,92 (0,24)	9,52	M80	2,26 (0,13)	23,31 (0,54)	0,56 (0,03)	37,54 (0,08)	10,31
SL	2,87 (0,24)	24,44 (0,87)	0,69 (0,06)	38,84 (0,59)	8,56	M70	2,91 (0,14)	24,01 (0,22)	0,70 (0,04)	38,89 (0,74)	8,25
GL70	3,30 (0,12)	23,40 (0,10)	0,79 (0,03)	38,87 (0,14)	5,74	M60	2,90 (0,08)	24,97 (0,52)	0,68 (0,02)	39,73 (0,08)	8,61
LPP	3,10 (0,13)	17,80 (0,37)	0,76 (0,04)	37,96 (0,82)	5,75	M50	3,13 (0,09)	24,71 (0,25)	0,71 (0,02)	41,38 (0,39)	7,89
LA	3,93 (0,18)	19,20 (1,23)	0,97 (0,02)	37,54 (2,68)	4,89	M40	3,99 (0,27)	26,18 (0,21)	0,91 (0,07)	40,85 (0,26)	6,56
MCC102	5,41 (0,21)	28,99 (0,44)	1,22 (0,03)	41,40 (0,52)	5,36	M30	4,37 (0,36)	27,24 (1,85)	1,00 (0,10)	40,98 (0,98)	6,23
C100	0,61 (0,06)	20,03 (0,32)	0,16 (0,02)	33,90 (0,16)	32,84	M20	4,53 (0,16)	26,95 (0,25)	1,00 (0,03)	42,20 (0,24)	5,95
						M10	5,19 (0,18)	29,51 (1,60)	1,18 (0,09)	41,23 (1,81)	5,69

Výsledky rovněž korespondují s hodnocením měření rychlosti sypání otvorem násypky o průměru 10 mm, který byl při hodnocení sypnosti látek považován za limitní. Čím vyšší je C , tím nižší je Q , a jakmile byla dosažena hodnota koheze rovna nebo vyšší než 0,76 kPa, došlo ke změně tokového chování a k blokadě otvoru násypky.

Obdobné chování bylo pozorováno u obou typů studovaných binárních směsí, kdy vyšší obsah přidávaného kohezivnějšího materiálu (LPA či MCC102) k volně sypným substancím (ECP nebo C100) zvýšil hodnoty koheze a vedl postupně k redukci sypání otvorem.

Parametr AIF je založen na kontaktním působení mezi částicemi a reflektuje rovněž tokové vlastnosti materiálu.^{28,57} Výsledky z Jenikeho přístroje pro 7 typů laktosy publikované v práci Trpělkové a kol.¹³² byly v této práci již dříve uvedeny. Pomocí ShearScanu byly v souladu se sypnými vlastnostmi nejnižší hodnoty AIF změřeny u C100 (33,90°) a NUS2 (29,15°). Na rozdíl od vztahu mezi kohezí a FF , který byl diskutován výše a popsán i u jiných materiálů,^{57,131} nebyla obdobná souvislost mezi kohezí a AIF zjištěna. Přídavek LPA k ECP způsobil slabý pokles v hodnotách AIF a rostoucí obsah MCC102 ve směsích s C100 vyústil v mírný nárůst hodnot AIF z 36,4° na 41,2° (Tabulka 7).

Tradiční metody hodnocení sypného chování práškové vrstvy byly v poslední době doplněny dynamickým testováním toku prášku pomocí **rotujícího bubínku**, ve kterém se pomocí digitální kamery zaznamenává počet a průběh lavin tvořených vrstvou prášku.^{10,15,62} V této práci byl využit bubínek o průměru 110,0 mm, který byl plněn konstantním objemem prášku (118,3 ml) zaujímajícím 36 % z celkového objemu bubínku.

Z lavinového testování lze získat několik různých charakteristik, které popisují tok prášku.³⁵ Z měření vzorků excipientů a jejich směsí byly získány následující lavinové parametry: lavinový úhel (AA) měřený v maximální pozici prášku těsně před spuštěním laviny, energie laviny (AE) uvolněná práškovou vrstvou během laviny, čas mezi jednotlivými lavinami (AT) a energie nutná ke spuštění laviny (BE). Výsledky

jsou shrnuty v Tabulce 8, která uvádí také lavinové režimy pozorované u studovaných materiálů. Obecně se předpokládá že u méně kohezivních materiálů se projeví klouzavé (*slipping*) či sesuvné (*slumping*) chování a s rostoucí kohezivitou roste pravděpodobnost výskytu přejevového (*cataracting*) režimu.⁵⁹

Jak je zřejmé z výsledků shrnutých v Tabulkách 7 a 8, lavinové chování materiálů studovaných v této práci velmi dobře koresponduje s hodnotami koheze. Sesuvný režim byl pozorován u MS200 v práci Hurychové¹⁵ a odpovídal i jeho nízké hodnotě koheze (0,57 kPa, Tabulka 7 a 8). Další látkou s tímto režimem byly dle očekávání celety, které se vyznačují velmi nízkou kohezí (0,16 kPa) a výbornými tokovými vlastnostmi díky svému pravidelnému tvaru (Tabulka 4). Přestože však v souladu s nejnižší kohezí (0,13 kPa) ze studovaných materiálů a nejvyšší tokové funkci $FF = 35,46$ byl sesuvný režim očekáván i u NUS2, byl místo toho detekován pohyb kaskádový. Tyto výsledky souvisejí s již výše diskutovanou překvapivě nízkou rychlostí sypání s tendencí k pulznímu chování ukazující na možné mezičásticové interakce, které zhoršují gravitační sypání otvorem a lavinové chování. U tohoto vzorku byla zjištěna i nejnižší hodnota AE (9,60 mJ/kg), což potvrzuje velmi dobré sypné vlastnosti vyjádřené také nízkou hodnotou AOR a HR .³⁵ Překvapivé chování tohoto porézního materiálu¹⁵ může souviset s jeho velmi nízkou sypnou hustotou (Tabulka 4).

Tabulka 8 Lavinové parametry studovaných materiálů

Materiál	Typ lavin	AE (mJ/kg)	AA (°)	AT (s)	BE (mJ/kg)	Materiál	Typ lavin	AE (mJ/kg)	AA (°)	AT (s)	BE (mJ/kg)
NUS2	kaskádový	9,60 (6,88)	40,98 (0,30)	2,02 (1,24)	39,69 (3,62)	3EP-1LA	kaskádový	20,51 (14,22)	52,60 (0,50)	2,60 (1,22)	78,93 (9,52)
S	sesuvný	15,48 (2,70)	37,88 (0,13)	2,54 (0,20)	51,99 (1,98)	1EP-1LA	peřejový	25,77 (15,96)	56,58 (0,67)	3,06 (1,50)	92,79 (9,46)
EP	kaskádový	18,47 (10,34)	47,96 (0,55)	2,80 (1,14)	64,54 (7,16)	1EP-3LA	peřejový	31,05 (17,70)	59,32 (0,99)	3,62 (1,78)	105,80 (9,42)
LG	kaskádový	18,81 (10,62)	49,64 (0,36)	2,78 (1,30)	71,25 (7,90)	M90	sesuvný	16,61 (8,88)	35,82 (0,91)	2,72 (0,98)	45,63 (6,86)
T80	kaskádový	19,55 (11,62)	49,12 (0,22)	2,88 (1,36)	68,03 (9,04)	M80	kaskádový	18,70 (10,50)	40,08 (0,48)	2,36 (1,16)	59,90 (9,44)
SL	kaskádový	20,06 (12,52)	51,52 (0,61)	2,62 (1,14)	75,80 (8,40)	M70	kaskádový	24,00 (12,84)	42,60 (0,95)	2,70 (1,40)	71,49 (12,12)
GL70	peřejový	26,53 (15,58)	58,48 (0,79)	3,08 (1,48)	97,20 (8,72)	M60	kaskádový	28,67 (14,58)	44,66 (1,81)	3,14 (1,68)	78,91 (13,38)
LPP	peřejový	23,03 (13,64)	54,36 (0,55)	2,92 (1,22)	81,28 (8,74)	M50	peřejový	32,53 (15,62)	47,76 (0,86)	3,46 (1,80)	85,40 (13,92)
LA	peřejový	36,88 (18,44)	59,62 (0,97)	4,28 (1,94)	112,89 (10,84)	M40	peřejový	33,77 (15,10)	49,44 (0,29)	3,52 (1,90)	89,96 (14,40)
MCC102	peřejový	41,26 (20,26)	51,66 (1,74)	4,20 (2,20)	100,72 (15,10)	M30	peřejový	37,75 (18,08)	50,30 (0,37)	3,88 (2,08)	94,51 (14,76)
C100	sesuvný	19,00 (6,46)	32,72 (0,78)	3,06 (0,48)	35,31 (4,24)	M20	peřejový	40,72 (20,32)	50,70 (0,70)	4,18 (2,40)	97,03 (15,06)
						M10	peřejový	42,90 (20,10)	51,36 (0,56)	4,44 (2,22)	100,09 (12,36)

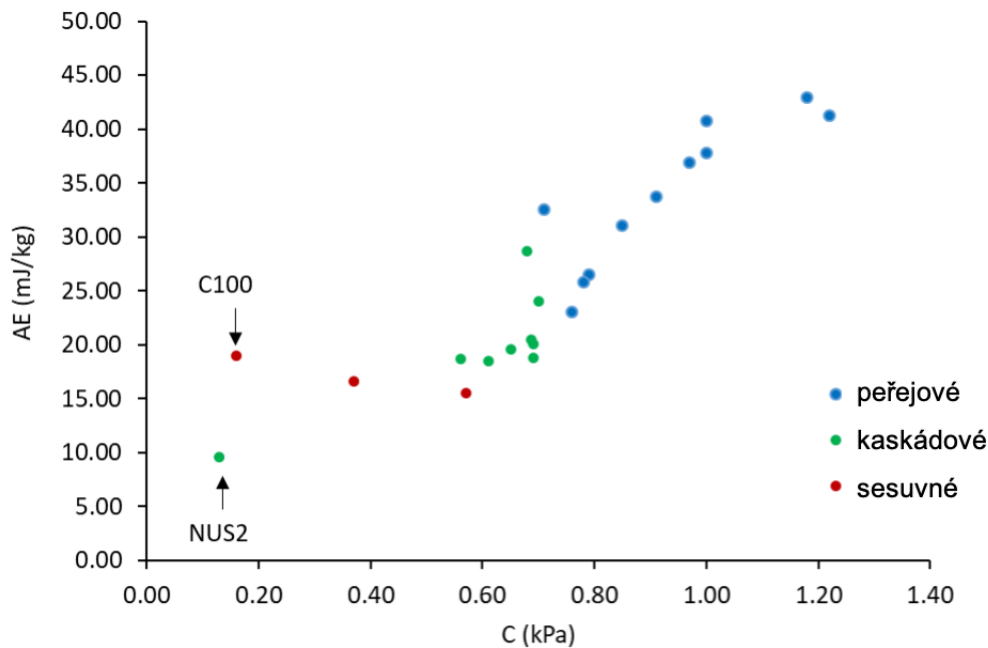
U ostatních excipientů byl pozorován buď kaskádový (ECP, LPG, S100, T80), anebo peřejový lavinový režim (LPP, G70, LPA), což je v souladu se zvyšujícími se hodnotami koheze (0,61 – 0,97 kPa). Peřejové chování se projevilo i u MCC102, kde byla zaznamenána nejvyšší koheze (1,22 kPa) a vyšší hodnoty *AA*, *AE* a *AT* (Tabulka 7 a 8).

Po přidání MCC102 k C100 byly sledovány změny v závislosti na jejich poměru: 10 % MCC102 (M90) nevyvolalo v lavinovém chování žádné změny a pohyb byl stále sesuvný (*slumping*). Vyšší obsah MCC102 u směsí M80 – M60 zvyšoval kohezi, což vedlo ke zhoršení tokových parametrů a vyústilo v kaskádový (*cascading*) lavinový režim. Při 50% a vyšším obsahu MCC102 byl již pozorován režim peřejový (*cataracting*). Podobně jako u ostatních pomocných látek došlo ke změně charakteru toku při kohezi vyšší než 0,7 kPa. Podobný dopad mělo i přidání kohezivní LPA k ECP, kde u obsahu 50 % LPA a vyšším došlo ke změně lavinového chování z kaskádového na peřejové, opět vyvolané vzrůstem koheze nad 0,7 kPa.

Výsledky lavinového chování dovolují pro studovaný soubor excipientů a jejich binárních směsí formulovat závěr o limitní hodnotě koheze 0,7 kPa, nad kterou se mění lavinové chování na kaskádový režim.

Kromě obecné charakterizace lavinového chování byly také studovány korelace mezi kohezí materiálu a jednotlivými parametry lavin. Mezi **lavinovým úhlem** a kohezí nebyla žádná závislost pozorována.

Energie laviny (*AE*) vyjadřuje energetickou změnu v práškové mase, ke které dochází během laviny. Je měřena z hodnot těsně před započítáním laviny a po jejím skončení.¹⁰ Spolu s lavinovým úhlem (*AA*), který charakterizuje prášek podobně jako *AOR*,²⁵ se řadí mezi běžně používané parametry lavinového testování. Závislost *AE* na kohezii (*C*) u všech studovaných materiálů prezentuje Obrázek 15. Pro lepší a přehlednější ilustraci jsou látky barevně rozděleny do 3 skupin dle svého lavinového chování – peřejové, kaskádové a sesuvné.



Obrázek 15 Závislost lavinové energie AE (mJ/kg) na kohezi C (kPa) pro studované pomocné látky (vzorky jsou odlišeny lavinovým chováním)

Mezi proměnnými byla pozorována lineární závislost (Rovnice 19) s koeficientem determinace $R^2 = 0,777$.

$$AE = 30.603 \times C + 3.978 \quad (19)$$

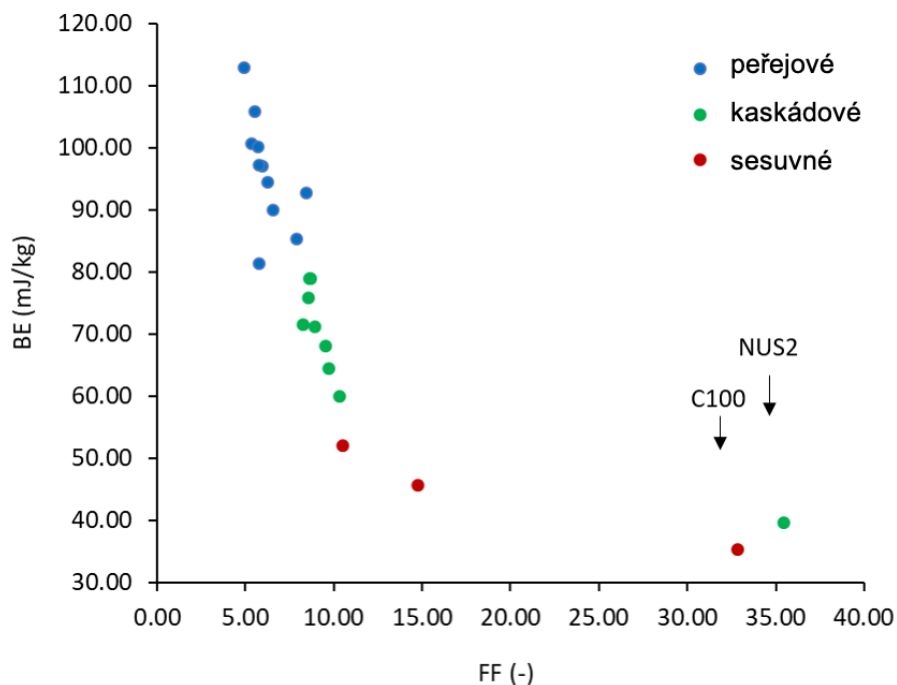
Ze závislosti vybočují C100 a NUS2 s velmi nízkými hodnotami koheze, které hodnotu koeficientu determinace snižují. Pravděpodobným zdůvodněním je jejich pravidelný tvar (sférické částice). Mezi takovými částicemi působí jen malé interpartikulární síly a během laviny se uvolní i méně energie.³⁵

Podle Lavoie a spol.⁵¹ lze lavinu obecně rozdělit na 3 dílčí děje: i) část před lavinou (*the pre-avalanche period* neboli *building*), ii) lavinu (*the avalanche - peak*) a iii) část po lavině (*the post-avalanche (resting) period - change*). Nejdůležitější je část první,

kdy je uspořádání částic dáno vnějšími a vnitřními kohezivními silami, které mezi nimi působí. Vnější síly drží částice prášku pohromadě ale nesouvisí bezprostředně s jeho vlastnostmi. Odvíjejí se od okolních faktorů jako je např. vlhkost nebo statická elektřina. Naopak vnitřní kohezivní síly odráží charakteristiky samotného prášku a závisí na tvaru, velikosti a členitosti povrchu jednotlivých částic. Zmíněné faktory ovlivňují celkovou míru koheze materiálu, která působí proti gravitačním silám při spouštění laviny. Je tedy zřejmé, že dodání energie, která přeruší výše uvedené interakce a uvolní tak lavinový proces, je nezbytné.

Energii, která je potřebná **ke spuštění laviny**, vyjadřuje tzv. energie „stržení laviny“ (*break energy*, *BE*). Na rozdíl od *AE*, která vyjadřuje energii lavinou uvolněnou (viz výše), je *BE* detekována jako energie v okamžiku těsně před započítáním laviny.¹⁸ Na základě této definice *BE* byla vznesena hypotéza, že mezi *BE* a kohezí materiálu by měla existovat úzká korelace.

S ohledem na to, že koheze přímo souvisí s tokovým chováním, byla nejdříve studována závislost mezi *BE* a tokovou funkcí *FF* (Obrázek 16).



Obrázek 16 Závislost energie pro stržení laviny *BE* (mJ/kg) na tokové funkci *FF* (-) pro studované pomocné látky (vzorky jsou odlišeny lavinovým chováním)

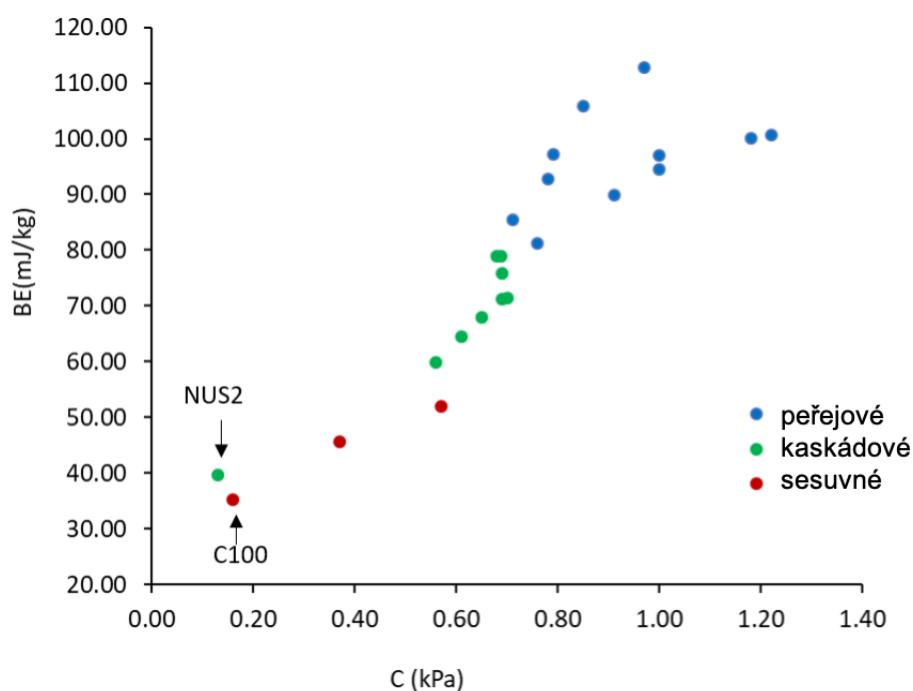
Byla potvrzena lineární regrese (Rovnice 20) charakterizovaná koeficientem determinace $R^2 = 0,838$.

$$BE = -6.963 \times FF + 137.082 \quad (20)$$

Podobně jako v předchozím případě (Obrázek 15) však sférické částice C100 a NUS2 poskytovaly odlehlé hodnoty, které proto nebyly do regrese zahrnuty.

Na Obrázku 17 je uvedena závislost mezi BE a C . V souladu s předpokladem se vzrůstající kohezi materiálů BE roste. Závislost byla popsána lineární regresí s koeficientem determinace $R^2 = 0,823$ (Rovnice 21).

$$BE = 72.294 \times C + 25.826 \quad (21)$$



Obrázek 17 Závislost energie pro stržení laviny BE (mJ/kg) na kohezi C (kPa) pro studované pomocné látky (vzorky jsou odlišeny lavinovým chováním)

Na rozdíl od závislostí uvedených na Obrázku 15 a 16 jsou v případě korelace $BE - C$ obě dříve odlehlé hodnoty C100 a NUS2 zahrnuty do korelační závislosti. Jak již bylo zmíněno výše, u C100 ($BE = 35,3$ mJ/kg) byl pozorován sesuvný lavinový režim, zatímco u NUS2 ($BE = 39,7$ mJ/kg) kaskádový. Nízké hodnoty BE pro NUS2 však jednoznačně potvrzují jeho empiricky pozorované vynikající sypné vlastnosti, které se nepodařilo zcela prokázat konvenčními metodami, především gravitačním sypáním otvorem násypky o průměru 10 mm. Je tedy evidentní, že BE je na rozdíl od tradičně používaných parametrů lavin jako jsou AA a AE mnohem užitečnější lavinovou charakteristikou umožňující lepší predikci tokového chování práškového materiálu. Hypotéza, že BE by mohla být užitečným parametrem v hodnocení toku prášku díky velmi úzkému vztahu ke kohezivitě, má tedy nejen teoretické, ale i experimentálně ověřené opodstatnění.

Výsledky studie byly publikovány v prvoautorské práci a v přednáškách na odborných akcích:

TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., VRANÍKOVÁ, B., ŠKLUBALOVÁ, Z. Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technol.* 2020;375:33-41. doi:10.1016/j.powtec.2020.07.095, ISSN (online): 0032-5910

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Avalanche testing and its relationship to cohesion of powders, 10. postgraduální a postdoktorandská konference, 22. - 23. 1. 2020, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

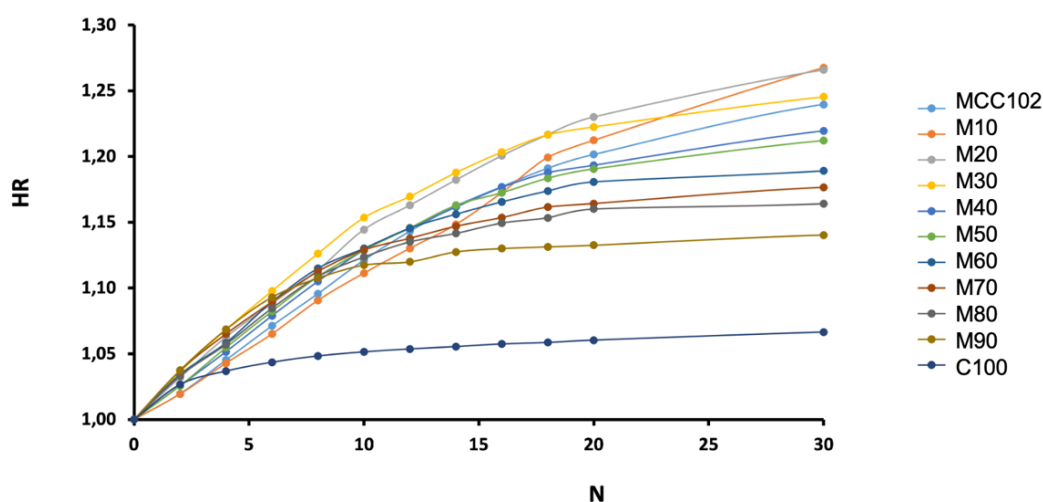
JAROLÍMOVÁ, Ž., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z. The use of break energy, an avalanching parameter, for powder flowability prediction, 11. postgraduální a postdoktorandská konference, 27. – 28. 1. 2021, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

8.4 Dynamika gravitační konsolidace a Heckelova rovnice

Již bylo zmíněno, že pelety jsou v rámci farmaceutické technologie vnímány jako výhodné částicové systémy k cílenému modifikování uvolňování léčivých látek.⁷ C100 použité v této práci jsou vyrobeny z mikrokrytalické celulosy a jak ukazuje Obrázek 13 k), jejich částice jsou kulatého pravidelného tvaru s hladkým povrchem. Takové částice se však obtížně lisují a mohou vznikat tablety nevyhovujících vlastností, zejména nízkou pevností, což by komplikovalo využití jako nosičů léčiv v tabletách.¹²⁴ K získání výlisků je potřeba přidat dobře lisovatelný materiál, který snadno vytváří vazby mezi částicemi a zajišťuje tak pevnost a soudržnost kompaktu. Mezi takové vhodné pomocné látky může být zařazena mikrokrytalická celulosa.^{95,121,125,133}

Jak lze vidět na Obr. 13 i), MCC102 má granulometricky odlišné, drobné jehlicovité částice. V případě, že složky binární směsi mají velmi rozdílné granulometrické charakteristiky, lze při jejich zpracování očekávat různé obtíže. Podíl složek (hmotnostní frakce) ovlivňuje množství zadrženého vzduchu, hustotu směsi^{134,135} a sypné vlastnosti.¹³ Působením gravitace během mísení, transportu či skladování mohou nastávat změny homogenity vlivem migrace menších částic do pórů a meziprostorů částic větších, která může vyústit až v segregaci složek díky postupnému shlukování a tvorbě aglomerátů spolu se vzduchem, a to ve vrchní vrstvě materiálu.^{123,136,137} Řada studií binárních směsí se také zabývá hodnocením vlivu podílu složek na mechanické vlastnosti kompaktu, neboť v binární směsi je maximální množství obtížně lisovatelného materiálu, který je dobře lisovatelný materiál schopen pojmout při tvorbě kvalitního výlisku, omezeno. Množství dobře lisovatelného materiálu potřebné k zajištění této funkce se vyjadřuje tzv. „dilučním potenciálem“,^{135,138} který je nezbytné pečlivě stanovit. Je tedy evidentní, že studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí látek s tvarově odlišnými částicemi a jejich lisovatelnosti je s ohledem na tyto problémy velmi důležité. V této části bude pozornost věnována gravitační konsolidaci binárních směsí C100 a MCC102. Procesu lisování těchto binárních směsí bude věnována kapitola 8.5.

S využitím metodických poznatků z části 8.2 byla studována dynamika konsolidace MCC102, C100 a jejich binárních směsí v různém poměru; v souladu s obsahem C100 od 10 do 90 % jsou směsi označeny jako M10 - M90. Aby se předešlo segregaci složek, byla dynamika sklepnutí pro všechny směsi hodnocena pro maximální počet sklepnutí $N = 30$. Průběh dynamiky gravitační konsolidace C100, MCC102 a jejich binárních směsí je ilustrován na Obrázku 18.



Obrázek 18 Konsolidační křivka zobrazující změnu Hausnerova poměru (HR) celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí v závislosti na počtu sklepnutí N

Je evidentní, že v souladu s teoretickými předpoklady¹³⁹ se nejrychleji přeskupují celety s pravidelným tvarem a velmi úzkou distribucí velikosti částic (Tabulka 3) a směsi, kde je jejich obsah nejvyšší (80 - 90 %). U nepravidelně tvarovaných částic MCC102 dochází k redukcí objemu pomaleji a výsledný rozdíl mezi V_0 a V_i je velký, jelikož drobnější částice mohou snáze vyplňovat prostory mezi většími a nahrazovat dutiny po uvolnění vzduchu.^{132,134} Proto také čím více MCC102 bylo k celetám přidáno, tím byl průběh konsolidace pomalejší. To bylo v souladu i s předchozími poznatky o vlivu tvaru a *spanu* pro laktosu.¹³²

Výsledky byly modelovány pomocí tří matematických modelů označených jako KW model, VP model a MH model. Modely byly charakterizovány parametry regresních rovnic a hodnotou koeficientu determinace R^2 . (Tabulky 9 – 11). Pro rozlišení mezi modely jsou parametry označeny zkratkou modelu. Přitom parametr s označuje směrnici přímky a parametr q její úsek na ose y . Ilustrativní prezentaci závislosti pro průběh konsolidace tvarově odlišných složek MCC102 a C100 odpovídající příslušnému modelu přináší Obrázek 19.

Pro popis konsolidačního chování práškového lože ve fázi, kdy dochází k přeuspořádání částic a jeho objemové redukci se po záměně lisovacího tlaku za počet sklepnutí N často využívá Kawakitova rovnice.^{92,140,141} Po úspěšném využití k hodnocení konsolidace prášku a odhadu AIF (část 8.2) byla proto pro studované vzorky binárních směsí změna objemu práškového lože v závislosti na počtu sklepnutí N v rozsahu 2 - 30 sklepnutí (geometrická řada) primárně modelována pomocí **Kawakitova modelu** (KW model, rovnice 17). Po vynesení experimentálních hodnot $V_{red} - N$ byly získány přímky, jejichž parametry spolu s hodnotami koeficientu determinace R^2 jsou shrnuty v Tabulce 9.

Hodnoty koeficientu determinace v rozmezí od 0,888 do 0,999 odrážejí vliv velikosti a tvaru částic na míru objemové redukce. Nejvyšší koeficient $R^2 = 0,977$ patří menším nepravidelným částicím MCC102 a směsím obsahujícím vyšší podíl MCC102, zatímco od obsahu cca 60 % C100 se R^2 začíná snižovat. Zdá se tedy, že při tomto vzájemném podílu složek dochází ke změně v chování směsí a je možné ho považovat za určitou kritickou hranici. Mezi pravidelně uspořádané částice tvaru koule s omezenými meziprostory se částice mikrokrytalické celulosy při pohybu v loži hůře dostávají a predikce pomocí KW modelu se zhoršuje. Nejnižší hodnota $R^2 = 0,888$ byla zjištěna pro celety. Celety s pravidelným kulatým tvarem a úzkou distribucí velikosti částic konsolidují rychleji, dosáhnou finálního konsolidovaného objemu, který se už s dalším sklepnutím nemění, neboť částice stejné velikosti se nemohou vmezeřovat do prostorů mezi ostatními částicemi.¹³

Tabulka 9 Parametry rovnic lineární regrese KW modelu ilustrující závislost objemové redukce V_{red} modelových směsí na počtu sklepnutí N

Materiál	Parametry dynamiky konsolidace dle KW modelu		
	s_{KW}	q_{KW}	R^2
MCC102	0,066	0,955	0,998
M10	0,054	0,913	0,985
M20	0,079	0,954	0,999
M30	0,080	1,018	0,992
M40	0,077	0,981	0,996
M50	0,089	0,984	0,994
M60	0,084	1,078	0,976
M70	0,104	1,080	0,985
M80	0,127	1,072	0,977
M90	0,117	1,268	0,934
C100	0,035	1,203	0,888

Změny v práškovém loži, kdy během konsolidace dochází ke zmenšování interpartikulárních prostorů a vzdálenosti mezi jednotlivými částicemi, lze ilustrovat také prostřednictvím porozity práškového lože. Pro použité pomocné látky C100 a MCC102 byla pomocí heliového pyknometru změřena pravá (pyknometrická) hustota d_s (g/ml) a vyjádřena porozita práškového lože (Rovnice 5). Hodnoty pro binární směsi byly určeny výpočtem pomocí mísicího pravidla z frakčního zastoupení složek. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 4 a 5.

S využitím faktoru porozity K (Rovnice 10) byly metodické poznatky z části 8.2 využity také pro modelaci výsledků v závislosti na počtu sklepnutí N podle Varthalise a Pilpela⁹⁷ (**VP model**). Parametry rovnic lineární regrese jsou shrnuty v Tabulce 10 a jejich význam je stejný jako u KW modelu; průběh je ilustrován na Obrázku 19.

Hodnoty R^2 se pohybovaly ve velmi úzkém rozmezí od 0,989 do 1,000. To vypovídá o velmi dobré aproximaci průběhu konsolidace VP modelem. Lze pozorovat opačný trend než u předchozího modelu; hodnoty koeficientu determinace se zvyšují s obsahem celet ve směsích až k hodnotě $R^2 = 1,000$ pro C100. Na rozdíl od studia změny objemu (či hustoty, příp. Hausnerova poměru) v případě KW modelu, vychází VP model z pravé hustoty materiálu a změn porozity vrstvy, má tedy přímý vztah k obsahu vzduchu v mezičásticových prostorech. Aktuální porozita vrstvy celet v testovaném rozsahu N byla okolo 40 %, zatímco u MCC102 více než 70 %, což naznačuje, že ve vrstvě C100 se částice rychle přeskupily a uspořádaly, zatímco ve vrstvě MCC102 se vzduch zadržuje v aglomerátech jemných částic. Pro studované binární směsi se tyto prostory v průběhu konsolidace redukuje průnikem malých částic MCC102 do meziprostorů v uspořádání větších částic a celet. Na rozdíl od předchozího KW modelu však přelom v chování směsi vyjádřený prostřednictvím zhoršujícího se popisu modelem (R^2) není zřetelný.

VP model se osvědčil k popisu gravitační konsolidace směsi laktosy s oxytetracyklinem nebo paracetamolem.⁹⁷ Odchylyky při konsolidačním chování směsi byly přisuzovány specifickému uspořádání částic v práškovém loži souvisejícímu s rozdílným tvarem částic, distribucí částic a mezičásticovými silami. Nejstrmější průběh byl pozorován u kohezivního paracetamolu. V případě, že docházelo k vmezeření laktosy mezi částice léčiva, byl průběh závislosti méně strmý. Zjištěné hodnoty směrnic jsou v souladu s poznatky Varthalise a Pilpela,⁹⁷ stoupají se zvyšující se kohezivitou materiálu ovlivněnou obsahem MCC102 (Tabulka 7).

Tabulka 10 Parametry rovnic lineární regrese ilustrující závislost faktoru K dle VP modelu na počtu sklepnutí N

Materiál	Parametry dynamiky konsolidace dle VP modelu		
	s_{VP}	q_{VP}	R^2
MCC102	1,824	1,789	0,995
M10	1,765	2,371	0,989
M20	1,419	1,607	0,994
M30	1,271	1,210	0,996
M40	1,100	1,082	0,996
M50	0,934	0,897	0,996
M60	0,797	0,624	0,998
M70	0,637	0,488	0,998
M80	0,520	0,391	0,998
M90	0,399	0,222	0,999
C100	0,297	0,095	1,000

Bylo již několikrát zmíněno, že míra přeuspořádání částic v práškovém loži je ovlivněna jejich geometrií. V limitovaném prostoru, např. matici lisu, se uspořádají v optimální konfiguraci s meziprostory, které se promítnou do porozity vrstvy.¹⁴² U materiálů se sférickými částicemi a úzkou distribucí velikostí je přeskupení obvykle rychlé a změny menší,¹³ což potvrzuje Obrázek 18 pro C100 a výše uvedené výsledky. Při širší distribuci se malé částice téhož materiálu mohou do těchto dutin vmezeřovat,¹⁴³ vyplňovat meziprostory a tím konsolidaci brzdit. Podobně se chovají i menší částice jiného materiálu, např. léčiva nebo přidané pomocné látky.⁹⁷ Takové chování je velmi důležitou vlastností binárních směsí, které jsou složeny ze dvou tvarově/velikostně rozdílných materiálů a lze ho popsat tzv. perkolační teorií.^{139,144} V 3D prostoru je tak síť částic jedné složky, které jsou ve vzájemném kontaktu, prostoupena volným prostorem (dutinou) nebo druhou složkou, přičemž lze zaznamenat určité mezní hodnoty (perkolační limity) množstevního zastoupení

jednotlivých složek,¹³⁹ které závisí na jejich vzájemném poměru, velikosti částic^{134,144} a interakcích mezi částicemi (tření mezi povrchy, kapilární síly, vW síly a další).⁴⁴ Perkolační teorie pomáhá k charakterizaci zvolené vlastnosti cílového produktu, např. pevnosti tablety, na základě sledované vlastnosti vstupní směsi, např. relativní hustoty vrstvy, a má přímý vztah k dilučnímu potenciálu, o kterém bude diskutováno v kapitole 8.5.^{135,145}

Všechny partikulární systémy jsou více či méně citlivé na působení okolního tlaku, což může být vyjádřeno jako funkce porozity (hustoty) práškového lože a lisovacího tlaku. Heckelův model (Rovnice 11)¹⁰⁰ hodnotící objemovou redukcí práškového lože ve vztahu k vnějšímu tlaku, předpokládá redukcí pórů jako funkci lisovacího tlaku. V počáteční fázi vzniku výlisku však dochází k relativně velkému stlačení práškového lože v matici a vzájemnému přeskupování částic za nízkého tlaku a spolehlivost Heckelova modelu je nízká.¹⁰¹ Kuentz a Leuenberger navrhli úpravu založenou na perkolační teorii (Rovnice 12),¹⁰² která lépe charakterizuje změny porozity vrstvy i pro nízké tlaky. Byla vyslovena hypotéza, že dynamika konsolidace vrstvy volně nasypaného prášku působením gravitace může být popsána podobně jako kompaktace téže vrstvy působením nízkého lisovacího tlaku.

Pro využití modifikované Heckelovy rovnice (**MH model**, Rovnice 12) bylo potřeba nejprve stanovit tzv. kritickou porozitu ε_c (-). Tato hodnota je klíčová při hodnocení citlivosti materiálu na lisovací tlak.^{102,117} Malé a jemné částice mohou během první fáze lisovacího procesu tvořit velmi porézní aglomeráty, které nejsou stabilní a mohou být rozrušeny i působením nízkých sil. Aby byl produkt dostatečně odolný a stabilní, je potřeba určitého (*kritického*) množství pevné frakce prášku. Kritická hranice tedy v takovém případě může reprezentovat hodnotu blízkou setřesné hustotě, kdy zůstává ve vrstvě prášku ještě reziduální volný prostor ovlivňující chování při lisování. V souladu s doporučenou hodnotou¹¹⁷ byla do Rovnice 12 dosazena hodnota kritické porozity $\varepsilon_c = 0,85$. Stejně jako při hodnocení pomocí KW modelu byl lisovací tlak p v Rovnici 12 nahrazen počtem sklepnutí N . Komplexní proměnná byla poté vynesena

do grafu závislosti na N v rozmezí 2 - 30 sklepnutí. Parametry lineární regrese a koeficientu determinace R^2 jsou shrnuty v Tabulce 11. Obrázek 19 závislost ilustruje. Stejně jako pro KW model jsou hodnoty R^2 vyšší pro vyšší obsahy MCC102. S vyšším podílem sférických celet je zřetelný pokles R^2 , pro C100 je hodnota R^2 nejnižší (0,751). To může souviset s již zmiňovanými sníženými možnostmi přeuspořádání takových částic v geometricky omezeném prostoru testovacího válce nebo matrici lisu.¹³ Podobně jako u KW modelu byla hranice zhoršení linearitu pozorována od 60% obsahu C100.

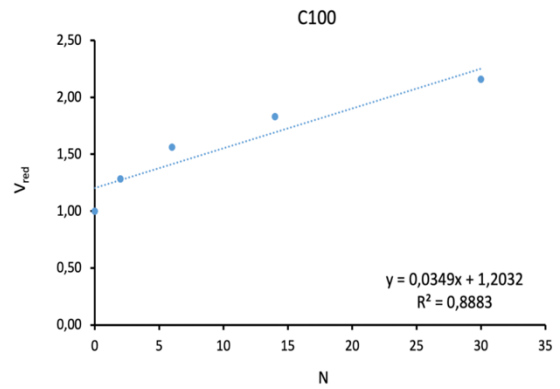
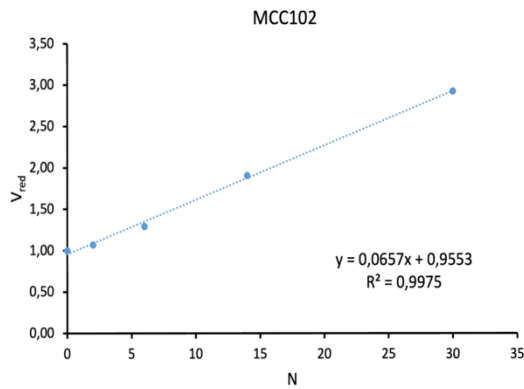
Tabulka 11 Parametry rovnic lineární regrese ilustrující závislost modifikované Heckelovy rovnice na počtu sklepnutí N

Materiál	Parametry dynamiky konsolidace dle MH modelu		
	s_{MH}	q_{MH}	R^2
MCC102	0,0003	0,004	0,977
M10	0,0003	0,003	0,993
M20	0,0004	0,007	0,975
M30	0,0005	0,011	0,934
M40	0,0006	0,016	0,949
M50	0,0007	0,022	0,928
M60	0,0008	0,032	0,882
M70	0,0010	0,046	0,867
M80	0,0013	0,062	0,846
M90	0,0014	0,092	0,755
C100	0,0010	0,148	0,751

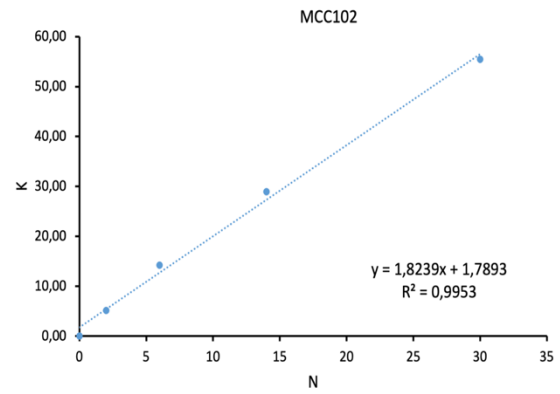
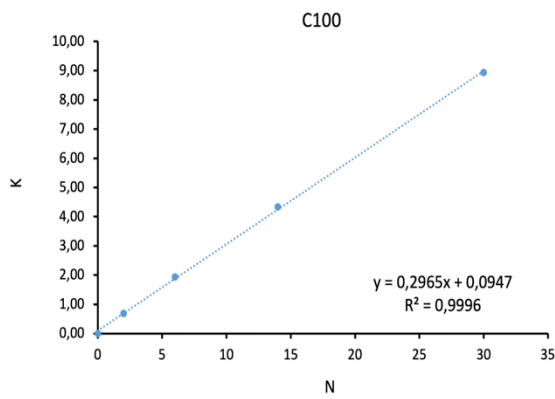
Modifikovaná Heckelova rovnice je využívána pro popis lisování tablet, kdy je sledována změna porozity v závislosti na lisovacím tlaku. Na rozdíl od Heckelovy rovnice byla prokázána její spolehlivost i pro nízké tlaky^{101,102} a binární směsi tvarově odlišných složek.¹³⁴ Přestože při srovnání s KW modelem je přesnost MH modelu

mírně nižší, výsledky aplikace modelu na dynamiku gravitační konsolidace binárních směsí tvarově odlišných složek a získané koeficienty determinace nad 0,75, stejně jako shodná perkolační hranice 60% obsahu celet ve směsi, ukazují na využitelnost MH modelu k popisu gravitační konsolidace v analogii lisování za nízkých tlaků¹⁰² a její užitečnost při stanovení limitního podílu složek.

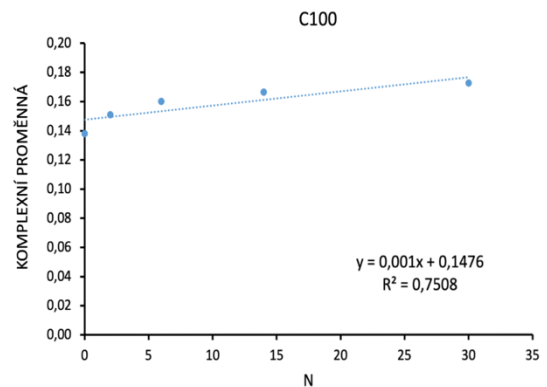
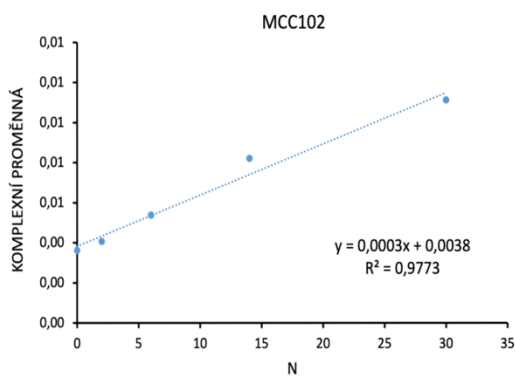
KW model



VP model



MH model



Obrázek 19 Ilustrační zobrazení hodnocení gravitační konsolidace dle 3 různých modelů ukazující vzorky dvou tvarově odlišných materiálů – MCC102 a C100. V levém sloupci je lepší průběh, v pravém horší.

8.5 Energetický profil lisování a elasticita výlisků

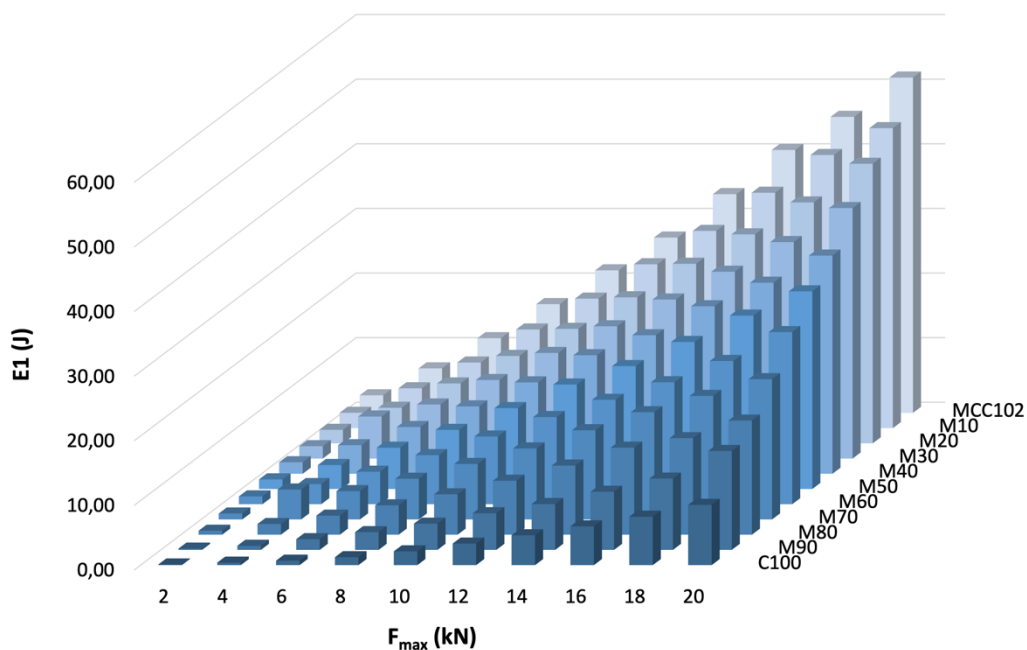
Metoda záznamu síla-dráha je dodnes velmi využívaná k hodnocení průběhu kompaktace, jelikož zahrnuje jak kompresní, tak i elastickou fázi lisovacího procesu. Během lisování je sledována lisovací síla horního lisovacího trnu v závislosti na jeho dráze.¹⁰⁷ Z jejího profilu lze získat několik parametrů, z nichž nejpoužívanější jsou energie (J) jednotlivých kompresních fází. Obecně lze lisovací proces rozdělit na 3 energetické fáze (Obr. 12). Energií potřebnou k přeskupení částic v první fázi lisování popisuje $E1$, energii nutnou k vytvoření vazeb mezi částicemi a tvorbě výlisku (tablety) reprezentuje $E2$ a $E3$ je uvolněná elastická energie těsně po odlehčení lisovacího trnu.¹⁰⁸

Pro studium lisovacích vlastností C100, MCC102 a jejich 9 již popsaných binárních směsí, pevnosti výlisků a jejich axiální elasticity byly s použitím materiálového testovacího stroje jednotlivě připraveny výlisky o hmotnosti 500 mg a průměru 13,0 mm. Pro 10 lisovacích sil F_{max} ve zvoleném rozsahu 2 – 20 kN bylo vždy připraveno 6 tablet. Energetický průběh lisování (metoda záznamu síla-dráha)¹⁰⁷ byl registrován pomocí softwaru.

Energie $E1$ vyjadřuje množství energie spotřebované ve fázi předlisování, kdy dochází k přibližování jednotlivých částic lisovaného materiálu, tření jak mezi částicemi, tak mezi stěnou matrice a materiálem a také vytlačování vzduchu z mezičásticového prostoru.^{40,107} Proto je dávana do souvislosti se sypnými vlastnostmi prášků a s jeho chováním během konsolidace vlivem gravitace. Zpravidla představuje nejvyšší podíl z celkové energie lisování a měla by být ideálně co nejmenší.

Výsledné hodnoty $E1$ jsou ilustrovány na Obrázku 20. Lze vidět, že dochází ke zvyšování $E1$ spolu s rostoucí lisovací silou, což vychází z její definice, jelikož s působením větší síly se dodá i více energie. $E1$ se také zvyšuje s rostoucím množstvím obsahu MCC102 ve směsích; nejvyšší hodnoty jsou zaznamenány pro MCC102. Jelikož přeskupení částic primárně souvisí s velikostí, její distribucí a tvarem částic, odpovídají zvyšující se hodnoty $E1$ nárůstu obsahu nepravidelných

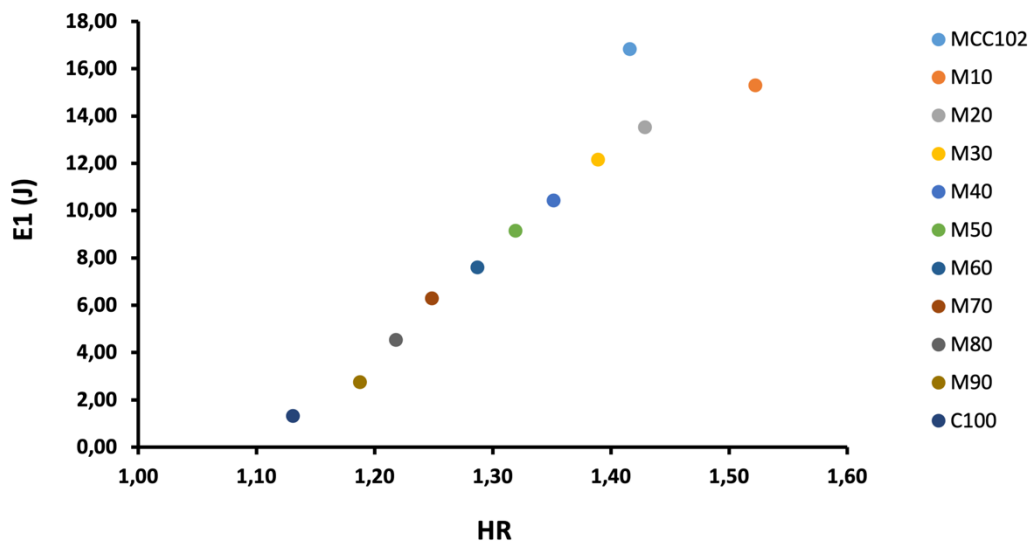
částic MCC102 (Obr. 13 i) stejně jako ve studii Kásy a kol.¹⁴⁶ Naopak hladké, monodisperzní celety vykazují menší tření mezi částicemi, snáze se přeskupily a spotřebovaly po nasypání do matrice méně energie k prostorovému uspořádání.



Obrázek 20 Vývoj energie EI v závislosti na použité lisovací síle F_{max} celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí

S ohledem na vztah k tokovým a konsolidačním vlastnostem materiálů byla sledována závislost mezi EI a HR (Tabulka 4 a 5). Jak je patrné z Obrázku 21, byla zaznamenána lineární závislost s koeficientem determinace $R^2 = 0,924$ (Rovnice 22). Z Obrázku 21 je patrné, že z lineární korelace vybočuje pouze hodnota pro MCC102.

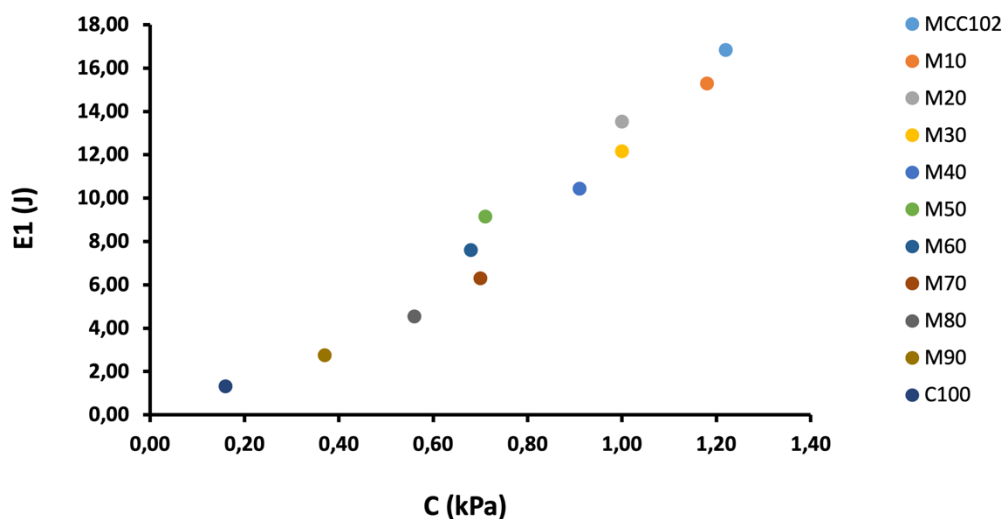
$$EI = 41.867 \times HR - 46.103 \quad (22)$$



Obrázek 21 Závislost energie předlisování $E1$ na Hausnerově poměru HR celet, mikrokrytalické celulosy a jejich směsí. Hodnoty odpovídají lisovací síle $F_{max} = 8$ kN, která byla zvolena jako nejvhodnější dle výsledků radiální pevnosti tablet.

Schopnost prachových částic přeuspořádat se v práškovém loži a zredukovat tak svůj objem je také vázána na míru tření mezi jednotlivými částicemi. Při vyšším tření je k přeskupení částic potřeba více energie.⁴⁰ To potvrzuje následující Obrázek 22, kde je zobrazena závislost energie $E1$ na hodnotě koheze, která byla změřena pomocí smykového přístroje ShearScan (Tabulka 7). Lineární závislost byla popsána Rovnicí 23 s koeficientem determinace $R^2 = 0,959$.

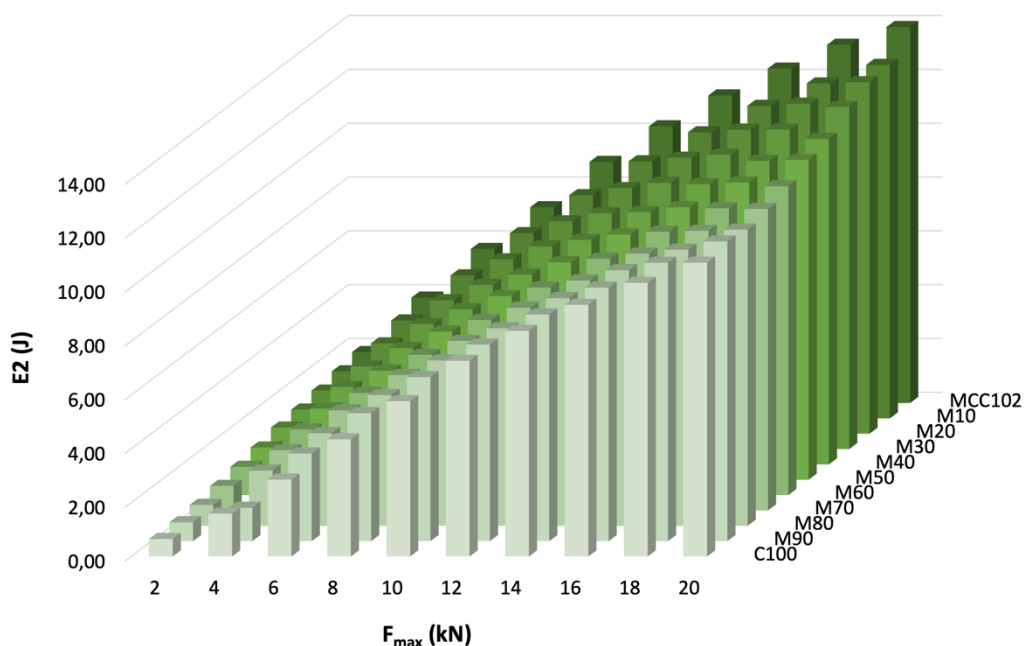
$$E1 = 15.156 \times C - 2.6158 \quad (23)$$



Obrázek 22 Závislost energie předlisování $E1$ na kohezi C celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí. Hodnoty odpovídají lisovací síle $F_{max} = 8$ kN, která byla zvolena jako nejvhodnější dle výsledků radiální pevnosti tablet.

Porovnáním Obrázků 21 a 22 je potvrzena přímá souvislost $E1$ se sypnými vlastnostmi studovaných směsí. Hodnota HR MCC102 zjištěná gravitačním skleпáváním, která byla detekována jako vybočující z regrese popsané Rovnicí 22, potvrzuje komplexnost tokového a konsolidačního chování ve vztahu ke granulometrickým charakteristikám částic (*span* 2,32) a charakteristikám souboru částic uspořádaných ve volně nasypané vrstvě („*bulk vlastnosti*“). Při dlouhodobém skleпávání částic může totiž docházet i paradoxnímu „načehrávání“ vrstvy, což může hodnotu HR ovlivnit a vypovídající schopnost Hausnerova poměru snížit.¹³ Naopak smykové testování hodnotí vrstvu částic konsolidovanou za určitých definovaných podmínek aplikovaného normálového napětí a smykové parametry tak lépe vystihují částicové charakteristiky. Vysoká přesnost a citlivost smykového testování byla potvrzena již v předchozí studii s velmi malým přídatkem kohezivní složky k volně sypnému materiálu.¹⁴⁷ V tomto případě je vidět, že hodnota koheze MCC102 je začleněna do regresní závislosti $E1$ na C na Obrázku 22.

Energie E_2 ilustruje práci vynaloženou na překonání tření v matrici a reprezentuje energii akumulovanou vzniklou tabletou.^{40,107} Měla by odpovídat míře vazeb vzniklých během lisovacího procesu, a proto je často sledována v souvislosti s pevností nebo rozpadem tablet.¹⁴⁸

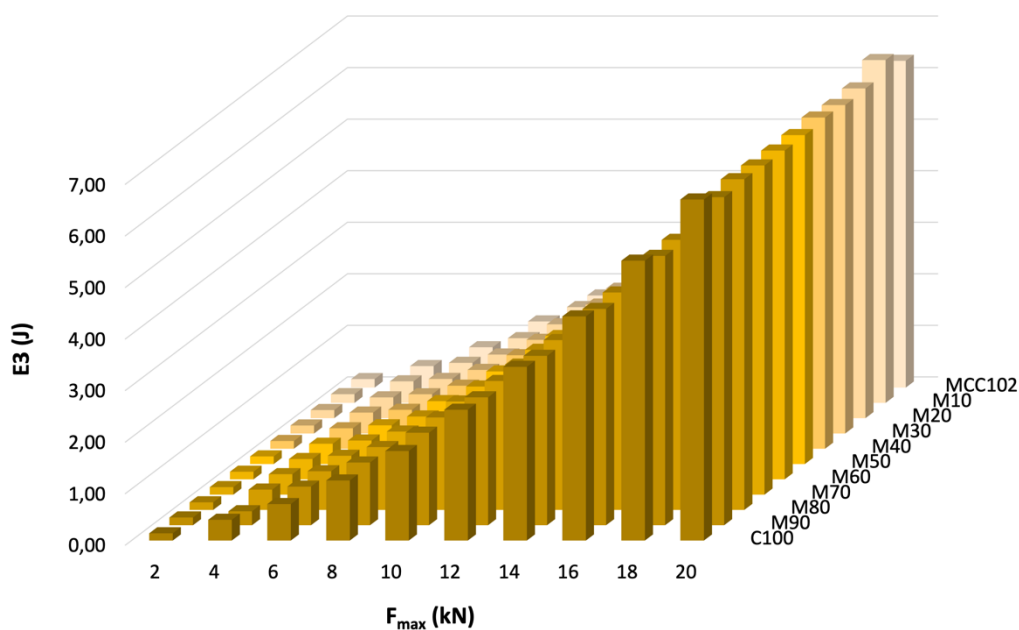


Obrázek 23 Vývoj energie E_2 v závislosti na použité lisovací síle F_{max} pro celety, mikrokrystalickou celulosu a jejich směsi

Průměrné hodnoty E_2 pro jednotlivé lisovací síly jsou ilustrovány na Obrázku 23. S rostoucí lisovací silou a se vzrůstajícím obsahem MCC102 se E_2 zvyšovala. Mikrokrystalická celulosa je obecně považována za dobře lisovatelný, plasticky deformovatelný materiál,¹²¹ který přináší i lubrikační efekt díky obsahu vody.¹⁴⁹ U jejich nepravidelných částic (Obr. 13i) se širší distribucí velikosti částic (Tab. 3) je už na začátku lisování více mezičásticových kontaktů, členité částice se působící silou vzájemně zaklíní, což vznik vazeb podporuje.¹³³ Naopak sférické celety s úzkou distribucí mají méně kontaktních ploch. Dá se očekávat, že vlivem lisovací síly nejprve fragmentují, a teprve potom vzniká více kontaktních ploch pro interakce a vazby mezi částicemi. Proto jsou hodnoty E_2 nižší. Teprve vyšší lisovací síla pak způsobí větší

deformace. V binárních směsích se podle podílu projevuje „tmelící“ efekt MCC102. Tyto výsledky se projevily také při hodnocení pevnosti tablet, která bude diskutována dále.

Parametr $E3$ neboli elastická energie (Obrázek 24) se určí ve fázi dekomprese. Je uvolňována z tablety v matrici ihned při odlehčování působení lisovacího trnu a signalizuje pevnost vzniklých vazeb. Ve studovaném souboru vzorků rostla $E3$ s rostoucí lisovací silou. Vyšší $E3$ byla pozorována pro C100 oproti MCC102, což je v souladu s výše uvedenými mechanismy deformace. Např. pro lisovací sílu 8 kN byla u MCC102 zaregistrována $E3 = 1,28$ J, zatímco pro C100 $E3 = 1,16$ J. S ohledem na nízké hodnoty nebyly mezi jednotlivými směsmi M10 – M90 pozorovány výrazné rozdíly.



Obrázek 24 Vývoj energie $E3$ v závislosti na použité lisovací síle F_{max} u celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí

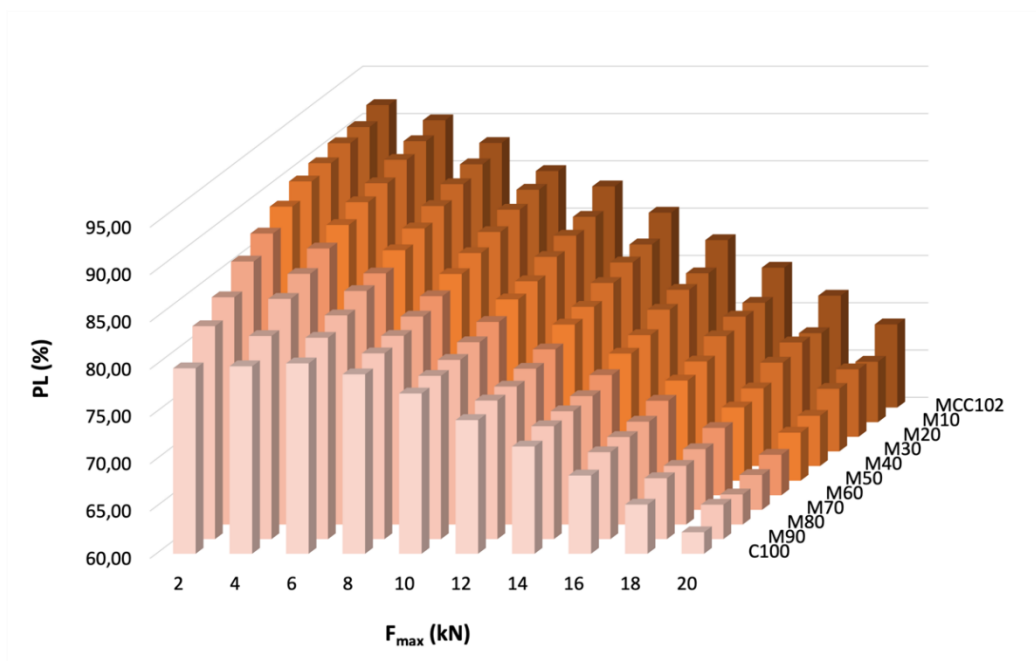
Jedním z dalších parametrů, který lze získat při hodnocení lisovacího procesu pomocí metody záznamu síla-dráha je plasticita PL (%), která charakterizuje ochotu materiálu

podléhat plastickým deformacím, a tedy i tvorbě vazeb mezi částicemi. Dá se spočítat jako poměr energie plastické deformace (E_2) a součtu parametrů $E_2 + E_3$, což znamená, že je tím vyšší, čím více energie se spotřebuje na plastickou deformaci a tvorbu ireverzibilních mezičásticových vazeb.¹⁵⁰

Výsledné hodnoty jsou znázorněny na Obrázku 25. Na rozdíl od energetických parametrů, hodnoty PL klesají s rostoucí lisovací silou, stejně jako bylo pozorováno v práci Svačinové a kol.¹⁵¹ Nejvyšší hodnoty lze nalézt u MCC102, např. pro lisovací sílu 8 kN je hodnota PL 85 %. Pro směsi hodnoty v souladu s vyšším obsahem MCC102 stoupají. Po vynesení do grafu závislosti hodnot PL na zvyšujícím se obsahu MCC102 byla např. pro lisovací sílu 8 kN detekována lineární závislost s koeficientem determinace $R^2 = 0,994$. (Rovnice 24)

$$PL = 0.0628 \times \% MCC + 78.779 \quad (24)$$

To opět potvrzuje dobrou lisovatelnost^{95,121} MCC102 s tvorbou většího množství vazeb mezi částicemi a je v souladu s vyššími hodnotami energie plastické deformace E_2 , které byly naměřeny pro MCC102.



Obrázek 25 Vývoj plasticity PL v závislosti na použité lisovací síle F_{max} u celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí

Tablety by obecně měly být dostatečně pevné, aby vyhovovaly příslušným lékopisným zkouškám na oděr a rozpad. Pro vrstevnaté tablety je ale také důležitá elasticita vrstev.¹⁵² Proto byly u výlisků sledovány radiální pevnost v tahu dle Fella a Newtona (Rovnice 13)¹¹⁵ a axiální elastická relaxace.¹¹⁸ Pro směsi je důležité také stanovit diluční potenciál, tj. jaké maximální množství hůře lisovatelné složky (např. léčiva) může pomocná látka pojmout za vzniku tablety s vyhovující pevností.¹³⁴ Ve farmaceutické technologii se určuje často v kontextu přidavku mazadel jako tzv. citlivost na mazadla (LSR , *lubricant sensitivity ratio*).¹⁵³

Hodnoty **pevnosti tablet** TS (MPa) jsou shrnuty v Tabulce 12. Obecně platí, že pevnost tablet roste se zvyšující se lisovací silou.¹⁵⁴ Zvyšuje se také s rostoucím obsahem MCC102 ve směsích, kdy nejpevnější jsou tablety tvořené pouze mikrokrystalickou celulosou. To je v souladu s předchozími výsledky energie $E2$ a plasticity i s výše zmíněnými obecnými mechanismy plastické deformace a tvorby

velkého množství vazeb mezi částicemi MCC102. Pro celety bez přídavku MCC102 nebylo možné za nižších lisovacích tlaků (až do lisovací síly 10 kN) získat výlisky dostatečné pevnosti. Díky sférickému tvaru a hladkému povrchu nebyla nízká lisovací síla dostatečná k tomu, aby se částice deformovaly a vytvořily se dostatečně silné vazby. Již během relaxační fáze se tablety rozpadly. S rostoucím podílem MCC se u směsí s C100 hranice minimální potřebné síly postupně snižovala, teprve od směsi M60 (40% MCC102) však bylo možné získat kompak i za nejnižší síly 2 kN.

Je obecně známo, že po přidání obtížně lisovatelné látky k dobře lisovatelné, se pevnost výlisku snižuje. S dilučním potenciálem, tedy schopností pomocné látky (plniva) tvořit kompakty s vyhovující pevností po přidání obtížně lisovatelné látky, souvisí v teoretické rovině perkolační teorie.¹³⁴ V případě, že dobře lisovatelná složka nevytvoří dostatečně potřebnou síť (3D perkolační strukturu), dostatečně pevný výlisek nevznikne. Obvykle je to při příliš nízké koncentraci této složky.¹³⁴ Plasticky deformovatelné látky se obvykle dobře lisují, a proto mají diluční potenciál^{135,138} vyšší. V případě studovaných směsí je z poznatků zřejmé, že dobře lisovatelnou látkou je MCC102, zatímco celety jsou obtížně lisovatelné.

Diluční potenciál MCC102 pro celety je v závislosti na lisovací síle patrný z Tabulky 12. V analogii *LSR*¹⁵³ byl určen jako relativně vyjádřený pokles pevnosti vzhledem k výlisku z MCC102. Při dodržení obvykle akceptovatelné dolní hranice pevnosti cca 0,6 MPa,¹⁵⁵ je u kombinace složení směsi/lisovací síla dobře identifikovatelný. Je evidentní, že při nejnižší použité síle 2 kN nebyla pevnost žádných výlisků vyhovující. Pro 4 kN byla MCC102 schopna pojmout 20 % C100 (*TS* 0,61 MPa, diluční potenciál 0,32). Při vyšší síle tato schopnost dále rostla (červeně vyznačené hodnoty v Tab. 12) až k maximální hodnotě dilučního potenciálu okolo 0,8 počínaje od lisovací síly 8 kN, kde se ustálila.

Požadovaná hodnota pevnosti tablet není lékopisně stanovena. Určuje ji výrobce v souladu s dalšími požadavky, jako je rozpad nebo oděr tablet, případně disoluční profil léčiva.

Tabulka 12 Výsledné hodnoty radiální pevnosti tablet *TS* (MPa) připravených z celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí pro lisovací síly od 2 do 20 kN (směrodatná odchylka v závorce, $n = 6$)

Materiál	F_{max}									
	2 kN	4 kN	6 kN	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN	16 kN	18 kN	20 kN
MCC102	0,30 (0,00)	0,91 (0,02)	1,77 (0,04)	2,72 (0,06)	3,34 (0,08)	4,10 (0,08)	4,97 (0,12)	5,51 (0,15)	6,17 (0,11)	6,27 (1,00)
M10	0,23 (0,01)	0,77 (0,02)	1,38 (0,03)	2,18 (0,03)	2,37 (1,05)	3,62 (0,03)	4,33 (0,09)	4,88 (0,04)	5,48 (0,05)	6,03 (0,07)
M20	0,19 (0,00)	0,61 (0,03)	1,13 (0,03)	1,77 (0,04)	2,31 (0,06)	2,87 (0,04)	3,71 (0,10)	4,00 (0,07)	4,56 (0,09)	5,11 (0,09)
M30	0,16 (0,01)	0,51 (0,02)	0,88 (0,02)	1,39 (0,04)	1,88 (0,04)	2,47 (0,08)	2,94 (0,11)	3,34 (0,08)	3,90 (0,38)	4,19 (0,09)
M40	0,13 (0,01)	0,41 (0,03)	0,67 (0,02)	1,10 (0,02)	1,48 (0,06)	2,03 (0,07)	2,35 (0,06)	2,83 (0,07)	3,07 (0,07)	3,52 (0,12)
M50	0,10 (0,01)	0,28 (0,02)	0,50 (0,01)	0,83 (0,03)	1,14 (0,03)	1,63 (0,06)	1,92 (0,02)	2,27 (0,09)	2,62 (0,07)	2,92 (0,03)
M60	0,01 (0,03)	0,18 (0,01)	0,34 (0,01)	0,59 (0,04)	0,87 (0,03)	1,26 (0,05)	1,40 (0,04)	1,75 (0,06)	1,95 (0,06)	2,31 (0,07)
M70	*	0,11 (0,01)	0,24 (0,01)	0,45 (0,03)	0,69 (0,03)	0,97 (0,04)	1,11 (0,04)	1,39 (0,04)	1,58 (0,05)	1,80 (0,11)
M80	*	0,03 (0,05)	0,14 (0,01)	0,26 (0,01)	0,42 (0,01)	0,67 (0,02)	0,81 (0,03)	1,06 (0,08)	1,19 (0,04)	1,37 (0,03)
M90	*	*	*	0,12 (0,01)	0,21 (0,02)	0,33 (0,03)	0,47 (0,03)	0,56 (0,03)	0,66 (0,03)	0,79 (0,02)
C100	*	*	*	*	0,02 (0,04)	0,13 (0,02)	0,21 (0,01)	0,25 (0,02)	0,31 (0,02)	0,40 (0,03)

*nebylo možné stanovit, tablety se rozpadaly ihned po vyjmutí z matrice

Tabulka 13 Výsledné hodnoty axiální relaxace tablet ER_a (%) připravených z celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí pro lisovací síly od 2 do 20 kN (směrodatná odchylka v závorce, $n = 6$)

Materiál	F_{max}									
	2 kN	4 kN	6 kN	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN	16 kN	18 kN	20 kN
MCC102	6,63 (0,11)	9,20 (0,20)	12,17 (0,14)	15,68 (0,33)	18,04 (0,20)	21,95 (0,30)	25,92 (0,23)	30,31 (0,22)	38,94 (5,58)	50,37 (6,54)
M10	6,59 (0,09)	8,95 (0,14)	11,90 (0,14)	15,08 (0,04)	18,65 (0,30)	22,87 (0,21)	27,02 (0,21)	32,09 (0,63)	40,52 (6,41)	45,81 (5,27)
M20	6,18 (0,11)	8,77 (0,15)	11,47 (0,15)	14,82 (0,19)	18,39 (0,20)	22,13 (0,31)	26,26 (0,34)	33,09 (5,15)	38,07 (5,02)	45,72 (5,40)
M30	6,12 (0,09)	8,77 (0,18)	11,64 (0,22)	14,81 (0,27)	18,25 (0,14)	21,91 (0,23)	25,89 (0,34)	30,52 (0,35)	35,78 (1,50)	45,80 (5,83)*
M40	5,97 (0,13)	8,61 (0,15)	11,74 (0,23)	14,68 (0,14)	18,48 (0,19)	22,05 (0,32)	26,42 (0,21)	30,58 (0,25)	35,27 (0,36)	45,52 (5,55)*
M50	5,91 (0,12)	8,67 (0,21)	11,62 (0,24)	14,87 (0,17)	18,15 (0,20)	21,87 (0,19)	26,21 (0,32)	30,58 (0,32)	41,18 (8,10)	42,24 (2,24)
M60	6,26 (0,18)	8,72 (0,12)	11,70 (0,31)	14,87 (0,03)	18,22 (0,19)	22,12 (0,22)	26,25 (0,33)	30,76 (0,82)	35,58 (0,90)	40,78 (0,24)*
M70	6,06 (0,13)	8,98 (0,09)	11,71 (0,17)	14,88 (0,26)	18,37 (0,19)	22,62 (0,23)	26,44 (0,26)	30,75 (0,20)	35,58 (0,19)	41,09 (1,09)
M80	6,24 (0,16)	9,02 (0,14)	11,77 (0,26)	15,02 (0,18)	18,46 (0,03)	22,21 (0,22)	26,40 (0,26)	30,88 (0,33)	35,61 (0,38)	40,90 (0,32)
M90	6,43 (0,20)	8,98 (0,13)	11,81(0,18)	15,05 (0,28)	18,47 (0,20)	22,08 (0,29)	26,26 (0,17)	30,71 (0,52)	35,33 (0,37)	40,55 (0,27)*
C100	**	8,90 (0,37)	11,71 (0,02)	14,87 (0,18)	18,37 (0,21)	22,31 (0,29)	26,53 (0,23)	31,48 (0,45)	36,08 (0,23)	41,49 (0,31)

*průměr stanoven z 5 tablet

**přístroj nebyl schopen zaznamenat hodnoty

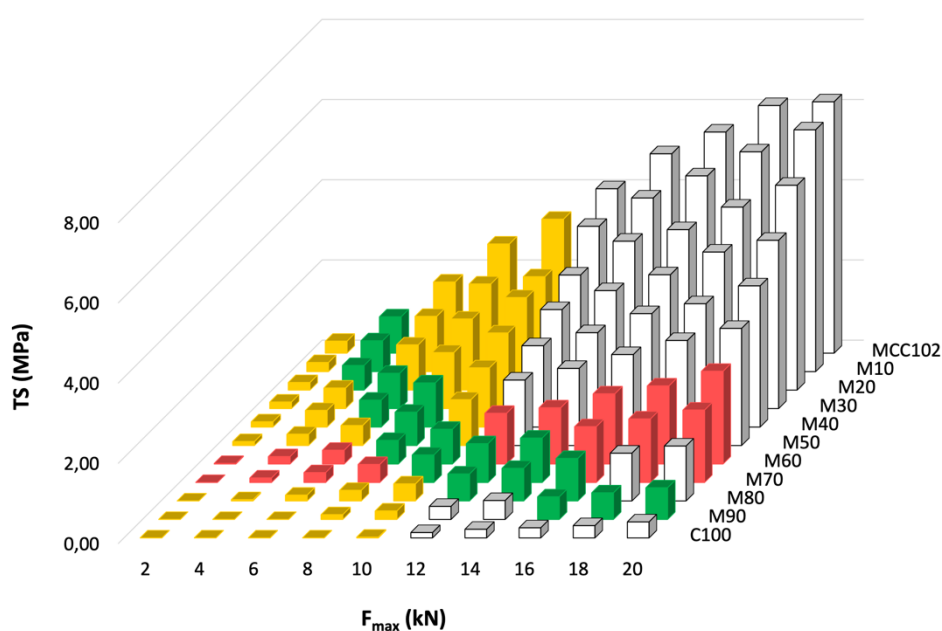
Pro tvorbu vícevrstvé tablety je klíčová pevnost vazeb ve spojení dvou vrstev. Ta je z velké části ovlivněna hodnotou axiální relaxace jednotlivé vrstvy, ale také celkovým rozdílem elastických relaxací obou přilehlých vrstev. Obecně by obě hodnoty měly být co nejnižší, aby k oddělování vrstev nedocházelo. V publikovaných studiích se doporučuje hodnota elasticity nižší než 20 %.^{152,156,157}

Test **elastické relaxace** (elastického zotavení) vyjadřuje míru relaxace tablety ihned po lisování (*in die*), nebo později, kdy je již z matrice vyjmuta.^{118,158} V této práci byly hodnoceny elastické vlastnosti tablet připravených z celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí s využitím metody **axiální relaxace** ER_a (%) ještě před vysunutím z matrice.¹¹⁰ Hodnoty byly určeny z procentuálního nárůstu výšky tablety během dekompresní fáze v matrici po odlehčení horního lisovacího trnu (Rovnice 13). V této fázi se nemění průměr, vymezený stěnami matrice. Pro všechny studované materiály jsou výsledky shrnuty v Tabulce 13.

Dle studie Patela a kol¹⁰⁹ bylo ukázáno, že hodnota elastického zotavení může být značně ovlivněna velikostí lisovací síly a velikostí částic stlačovaného materiálu.

V této práci byla stejná závislost potvrzena pro vliv lisovací síly v celém rozsahu (Tabulka 13). Vztah k velikosti částic pozorovaný Patelem a kol. byl pozorován pouze při lisovacích silách v rozmezí 10 - 16 kN. Důvodem může být, že při nízkých silách byly výlisky málo pevné, a i když testovací materiálův stroj umožňuje data zaznamenat, nemusí být zcela spolehlivá. Druhým důvodem může být rozdílný použitý materiál, neboť Patel a kol¹⁰⁹ studovali velikostní frakce paracetamolu. Požadavku limitu elasticity vyhovovaly všechny binární směsi MCC102 a C100 při lisovací síle maximálně 10 kN, kdy byla u všech vzorků hodnota elastického zotavení přibližně 18 %.

Závěrečný Obrázek 26 shrnuje poznatky hodnocení pevnosti a elastické relaxace v závislosti na lisovací síle. Za předpokladu tvorby vícevrstvé tablety jsou v obrázku směsi pro jednotlivé lisovací síly rozlišeny barevně: žlutě jsou vyznačeny lisovací síly, pro které měly vzorky tablet vyhovující hodnoty elastické relaxace. Zelená barva označuje tablety s vhodnou radiální pevností. Červeně jsou vyznačeny směsi a lisovací síly, kdy jsou očekávány nejvhodnější kombinace složení/lisovací síla pro přípravu dostatečně pevné, ale rychleji se rozpadající vrstvy vícevrstvé tablety.



Obrázek 26 Závislost mezi radiální pevností tablet (TS) a lisovací silou (F_{max}) celet, mikrokrystalické celulosy a jejich směsí. Vysvětlující komentář v textu.

Průmětem barev je možné v 3D grafu identifikovat nejvhodnější směsi C100 a MCC102. Kombinace složení směsi a vhodné lisovací síly k dosažení doporučeného rozmezí pevnosti od 0,56 do 1,12 MPa¹⁵⁵ jsou současně barevně vyznačeny v Tabulce 12. S ohledem na cíl využití maximálního možného obsah pelet ve směsi jako potenciálního nosiče léčiva pro modifikované uvolňování (přednostně s iniciační dávkou dostatečně pevné, ale rychleji se rozpadající vrstvě), lze na základě

vlastností výlisků (radiální pevnost, elastická relaxace) za nejvhodnější ze studovaného souboru binárních směsí považovat směsi M40 – M80, které obsahovaly 40 - 80% celet, a lisovací síly v rozmezí 8 - 12 kN. Nicméně pro další poznatky v této oblasti bude třeba rozšířit experimenty o další potřebné zkoušky, jako je např. rozpad, oděr, případně disoluční profil léčiva a v budoucích studiích se rovněž zaměřit na ovlivnění zjištěných výsledků přidavkem léčiva.

Výsledky studie byly publikovány na odborných akcích v rámci přednášek a posterů:

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P. Evaluation of compressibility of microcrystalline cellulose pellets, 7. postgraduální a 5. postdoktorandská konference, 7. – 8. 2. 2017, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. The compressibility study of pellets, powder microcrystalline cellulose and their mixtures, 8. postgraduální a 6. postdoktorandská konference, 24. – 25. 1. 2018, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Preparation of the fast disintegration layer for the multi-layer tablets with controlled release, 3rd European conference on pharmaceuticals, 25. – 26. 3. 2019, Bologna, Italy

9 Závěry

Hodnocení sypného, konsolidačního a kompaktačního chování farmaceutických partikulárních pomocných látek a jejich směsí je jedním z nejdůležitějších při přípravě pevných lékových forem požadované kvality. V této disertační práci byla věnována pozornost velkému souboru práškových excipientů a jejich směsí. Metodicky průpravné práce byly následně využity při hodnocení binárních směsí tvarově rozdílných celet a mikrokrystalické celulosy. Z uvedených experimentálních výsledků lze shrnout následující závěry:

- Výsledky získané pro studovaný soubor farmaceutických excipientů a jejich binární směsi pomocí konvenčních metod hodnocení sypnosti jako je měření sypného úhlu, Hausnerova poměru a rychlosti sypání otvorem násypky byly primárně ovlivněny velikostí, tvarem a šíří distribuce velikosti částic. Nejlepší tokové vlastnosti vykazaly celety (C100) a Neusilin US2 (NUS2). Využití násypky s otvorem 10 mm umožnilo jednoduše rozlišit volně sypné chování od problematického.
- Pro soubor sedmi odlišných druhů laktosy byl pomocí dynamiky gravitační konsolidace a změny porozity práškového lože určen úhel vnitřního tření. Porovnáním s výsledky z experimentálního měření na Jenikeho smykovém přístroji prokázaly výsledky dobrou schopnost predikce úhlu vnitřního tření. Metoda dynamiky gravitační konsolidace skýtá výhodu jednoduché standardní lékopisné metody s dostupným technickým vybavením.
- Pro soubor 23 farmaceutických pomocných látek a jejich binárních směsí bylo prokázáno, že energie nutná ke spuštění laviny (*break energy*) velmi dobře koresponduje s kohezivitou prášku a je průkazná v predikci sypného chování. Lavinové testování nabízí poměrně jednoduchý a rychlý způsob dynamického testování sypnosti, a to zejména pro kohezivnější materiály, u kterých často konvenční metody nelze použít.
- Výsledky modelování dynamiky gravitační konsolidace dvou tvarově odlišných látek C100 a mikrokrystalické celulosy MCC102 a jejich binárních směsí pomocí modifikované Heckelovy rovnice podle Kuentze a Leuenbergera prokázaly srovnatelnou přesnost modelu s tradičně využívaným modelem podle Kawakity.

V analogii přeskupení částic v první fázi lisování při působení nižších lisovacích tlaků tak byla prokázána její použitelnost pro charakterizaci změny porozity práškové vrstvy i při gravitačním sklepávání volně nasypané vrstvy prášku.

- Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu tvarově odlišných látek C100 a MCC102 a jejich binárních směsí při lisovacích silách v rozmezí 2 – 20 kN potvrdilo významnou korelaci energie $E1$ charakterizující primární přeskupení částic během první fáze lisování se sypnými vlastnostmi vyjádřenými pomocí HR (R^2 0,924) a koheze C (R^2 0,959). Hodnoty energie plastické deformace $E2$ a plasticity PL potvrdily dobrou lisovatelnost MCC102 a využitelnost pro směsi s obtížně lisovatelnými C100. Byla detekována lineární závislost PL na obsahu MCC102 (R^2 0,994) pro vybranou lisovací sílu 8 kN.
- Výsledky hodnocení radiální pevnosti tablet prokázaly obtížnou lisovatelnost celet; do lisovací síly 10 kN nevznikly kompakty s dostatečnou pevností. Hodnocení radiální pevnosti tablet binárních směsí umožnilo také stanovit diluční potenciál MCC102 pro celety C100 pro použité lisovací síly v rozsahu 2 – 20 kN; jeho hodnota se pohybovala v rozmezí 0,3 - 0,8.

Požadavku limitu axiální relaxace (elasticity) po odlehčení lisovacího trnu do 20 % vyhovovaly všechny binární směsi MCC102 a C100 při lisovací síle maximálně 10 kN.

K dosažení výlisků s vhodnou pevností v rozmezí 0,6 – 1,0 MPa a axiální relaxací do 20 % umožnily výsledky závěrečné stanovení doporučené kombinace lisovací síly 10 kN a obsahu 50 – 70 % celet. V dalších studiích bude třeba sledovat ovlivnění těchto parametrů přídatkem léčiva.

10 Publikační činnost

10.1 Grantové projekty

JAROLÍMOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Studium fraktálních aspektů tokového a konsolidačního chování farmaceutických pomocných látek jako potenciálních nosičů pro interaktivní směsi s léčivými, GAUK č. 1286218/2018 (2018-2021)

Hodnocení zpravodaje projektu:

- v rámci projektu bylo studováno granulometrické, tokové, konsolidační a mechanické chování laktosy a celulosy
- výsledky byly publikovány ve 2 článcích v impaktovaných časopisech a zároveň prezentovány na několika mezinárodních konferencích
- projekt je považován za splněný

10.2 Příspěvky v časopisech s IF

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.* 2020;15(3):380-391. doi:10.1007/s12247-019-09387-3, ISSN (online): 1939-8042, IF₂₀₂₁ = 2.750

- zpracování experimentálních dat
- vytvoření tabulek a grafů k publikaci
- zhotovení mikroskopických fotografií
- sepsání rukopisu

TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., VRANÍKOVÁ, B., ŠKLUBALOVÁ, Z. Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technol.* 2020;375:33-41. doi:10.1016/j.powtec.2020.07.095, ISSN (online): 0032-5910, IF₂₀₂₁ = 5.134

- provedení experimentální práce
- zpracování výsledků k publikaci

- příprava tabulek s publikovanými daty
- sepsání rukopisu

10.3 Přednášky

JAROLÍMOVÁ, Ž., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z. The use of break energy, an avalanching parameter, for powder flowability prediction, 11. postgraduální a postdoktorandská konference, 27. – 28. 1. 2021, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Avalanche testing and its relationship to cohesion of powders, 10. postgraduální a postdoktorandská konference, 22. - 23. 1. 2020, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

BROKEŠOVÁ, J., TRPĚLKOVÁ, Ž., KOKTAN, J., ŠKLUBALOVÁ, Z. Improving the dissolution rate of poorly soluble meloxicam by co-milling, 10. postgraduální a postdoktorandská konference, 22. - 23. 1. 2020, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

BROKEŠOVÁ, J., TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Využití chitosanu jako hydrofilního nosiče pro zvýšení rozpustnosti meloxikamu, X. zjazd Slovenskej farmaceutickej spoločnosti – Quo vadis scientia pharmaceutica, 5. – 6. 9. 2019, Bratislava, Slovensko

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. Může dynamika konsolidace pomoci v odhadu úhlu vnitřního tření?, Technologický den, 4. 9. 2019, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

TRPĚLKOVÁ, Ž., ŠKLUBALOVÁ, Z. The use of gravitational consolidation for the prediction of angle of internal friction, 9. postgraduální a 7. postdoktorandská konference, 23. – 24. 1. 2019, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

BROKEŠOVÁ, J., TRPĚLKOVÁ, Ž., PECIAR, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. The properties of chitosan as a drug carrier, 9. postgraduální a 7. postdoktorandská konference, 23. – 24. 1. 2019, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. The compressibility study of pellets, powder microcrystalline cellulose and their mixtures, 8. postgraduální a 6. postdoktorandská konference, 24. – 25. 1. 2018, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P. Evaluation of compressibility of microcrystalline cellulose pellets, 7. postgraduální a 5. postdoktorandská konference, 7. – 8. 2. 2017, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

10.4 Postery

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Preparation of the fast disintegration layer for the multi-layer tablets with controlled release, 3rd European conference on pharmaceutics, 25. – 26. 3. 2019, Bologna, Italy

TRPĚLKOVÁ, Ž., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Comparison of flow and consolidation properties of microcrystalline cellulose and pellets, 16th International conference and exhibition on pharmaceutical formulations, 26. – 27. 7. 2018, Rome, Italy

TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Charakterizace tokového chování a lisovatelnosti celet, slibných nosičů léčiv, 36. Technologické dny, 25. – 27. 10. 2017, Štrbské Pleso, Slovensko

ONDREJČEK, P., TRPĚLKOVÁ, Ž., SVAČINOVÁ, P., BEDNAŘÍK, O., ŠKLUBALOVÁ, Z. Evaluation of flow and tablet properties of binary mixtures of microcrystalline cellulose and TRI-CAFOS[®] 200-7, a new tablet lubricant, 36. Technologické dny, 25. – 27. 10. 2017, Štrbské Pleso, Slovensko

ONDREJČEK, P., TRPĚLKOVÁ, Ž., HOLAS, O., SVAČINOVÁ, P., VRANÍKOVÁ, B., STONIŠ, J., ŠKLUBALOVÁ, Z., RABIŠKOVÁ, M., GAJDZIOK, J. Evaluation of compressibility of microcrystalline cellulose pellets, 11th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 23. – 24. 9. 2016, Belgrade, Serbia

11 Použitá literatura

1. Yadav G, Bansal M, Thakur N, Khare P. Multilayer Tablets and Their Drug Release Kinetic Models for Oral Controlled Drug Delivery System. *Middle-East J Sci Res.* 2013;16(6):782-795. doi:10.5829/idosi.mejsr.2013.16.06.75176
2. Hamza YES, Aburahma MH. Design and in vitro evaluation of novel sustained-release double-layer tablets of lornoxicam: Utility of cyclodextrin and xanthan gum combination. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(4):1357-1367. doi:10.1208/s12249-009-9336-9
3. Efentakis M, Politis S. Comparative evaluation of various structures in polymer controlled drug delivery systems and the effect of their morphology and characteristics on drug release. *Eur Polym J.* 2006;42(5):1183-1195. doi:10.1016/j.eurpolymj.2005.11.009
4. Efentakis M, Naseef H, Vlachou M. Two-and three-layer tablet drug delivery systems for oral sustained release of soluble and poorly soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36(8):903-916. doi:10.3109/03639040903585119
5. Trpělková Ž. Studium procesu lisování pelet z mikrokryсталické celulosy. 2016.
6. Cellets: Pellets from microcrystalline cellulose - Product brochure. https://cellets.com/download/cellets_english.pdf (accessed 25.3.2021)
7. Sirisha VRK, Sri KV, Suresh K, et al. a Review of Pellets and Pelletization Process - a Multiparticulate Drug Delivery System. *Int J Pharm Sci Res.* 2013;4(6):2145-2158. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2145-58
8. McGlinchey D. *Characterization of Bulk Solids.* 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2005
9. Fu X, Huck D, Makein L, Armstrong B, Willen U, Freeman T. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology.* 2012;10(2):203-208. doi:10.1016/j.partic.2011.11.003
10. Nalluri VR, Puchkov M, Kuentz M. Toward better understanding of powder avalanching and shear cell parameters of drug-excipient blends to design minimal weight variability into pharmaceutical capsules. *Int J Pharm.* 2013;442(1-2):49-56. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.08.010
11. Xie X, Puri VM. Uniformity of powder die filling using a feed shoe: A review. *Part Sci Technol.* 2006;24(4):411-426. doi:10.1080/02726350600934663

12. Boschini F, Delaval V, Traina K, Vandewalle N, Lumay G. Linking flowability and granulometry of lactose powders. *Int J Pharm.* 2015;494(1):312-320. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.08.030
13. 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;235:842-852. doi:10.1016/j.powtec.2012.11.039
14. Faqih AM, Chaudhuri B, Alexander AW, Davies C, Muzzio FJ, Silvina Tomassone M. An experimental/computational approach for examining unconfined cohesive powder flow. *Int J Pharm.* 2006;324(2):116-127. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.05.067
15. Hurychová H, Kuentz M, Šklubalová Z. Fractal Aspects of Static and Dynamic Flow Properties of Pharmaceutical Excipients. *J Pharm Innov.* 2018;13(1):15-26. doi:10.1007/s12247-017-9302-0
16. Soh JLP, Liew C V., Heng PWS. New indices to characterize powder flow based on their avalanching behavior. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(1):93-102. doi:10.1080/10837450500464123
17. Schwedes J. Review on testers for measuring flow properties of bulk solids. *Granul Matter.* 2003;5(1):1-43. doi:10.1007/s10035-002-0124-4
18. Tay JYS, Liew CV, Heng PWS. Powder Flow Testing: Judicious Choice of Test Methods. *AAPS PharmSciTech.* 2017. doi:10.1208/s12249-016-0655-3
19. Sun CC. Decoding powder tabletability: Roles of particle adhesion and plasticity. *J Adhes Sci Technol.* 2011;25(4-5):483-499. doi:10.1163/016942410X525678
20. Podczec F, Sharma M. The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing. *Int J Pharm.* 1996;137(1):41-47. doi:10.1016/0378-5173(95)04420-5
21. Sandler N, Wilson D. Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis. *J Pharm Sci.* 2010;99(2):958-968. doi:10.1002/jps.21884
22. Fitzpatrick JJ, Barringer SA, Iqbal T. Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the

- measured values. *J Food Eng.* 2004;61(3):399-405. doi:10.1016/S0260-8774(03)00147-X
23. Aulton ME. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2nd ed. (Aulton ME, ed.). Churchill Livingstone; 2002
 24. Thalberg K, Lindholm D, Axelsson A. Comparison of different flowability tests for powders for inhalation. *Powder Technol.* 2004;146(3):206-213. doi:10.1016/J.POWTEC.2004.08.003
 25. Krantz M, Zhang H, Zhu J. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technol.* 2009;194(3):239-245. doi:10.1016/j.powtec.2009.05.001
 26. 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):572-578. doi:10.1016/J.IJPHARM.2014.07.040
 27. Školáková T, Souchová L, Patera J, Pultar M, Školáková A, Zámotný P. Prediction of drug-polymer interactions in binary mixtures using energy balance supported by inverse gas chromatography. *Eur J Pharm Sci.* 2019;130:247-259. doi:10.1016/j.ejps.2019.01.021
 28. Podczec F, Miah Y. The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *Int J Pharm.* 1996;144(2):187-194. doi:10.1016/S0378-5173(96)04755-2
 29. Seville JPK, Willett CD, Knight PC. Interparticle forces in fluidisation: A review. In: *Powder Technology*. Vol 113. Elsevier; 2000:261-268. doi:10.1016/S0032-5910(00)00309-0
 30. Fitzpatrick JJ, Ahrné L. Food powder handling and processing: Industry problems, knowledge barriers and research opportunities. In: *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. Vol 44. Elsevier; 2005:209-214. doi:10.1016/j.cep.2004.03.014
 31. Ma Z, Merkus HG, De Smet JGAE, Heffels C, Scarlett B. New developments in particle characterization by laser diffraction: Size and shape. *Powder Technol.* 2000;111(1-2):66-78. doi:10.1016/S0032-5910(00)00242-4
 32. Malvern Panalytical, a Spectris company.

- <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/technology/light-scattering/laser-diffraction> (accessed 5.4.2021)
33. Sympatec GmbH.
https://www.sympatec.com/fileadmin/_processed_/8/8/csm_Laserbeugung_OptischerAufbau_EN_362fa170f5.png (accessed 5.4.2021)
 34. HORIBA Instrument, Inc. https://ats-scientific.com/uploads/PSA_Guidebook.pdf (accessed 13.4.2021)
 35. Goh HP, Heng PWS, Liew CV. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int J Pharm.* 2018;547(1-2):133-141. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.059
 36. Bibi S, Kaur R, Henriksen-Lacey M, et al. Microscopy imaging of liposomes: From coverslips to environmental SEM. *Int J Pharm.* 2011;417(1-2):138-150. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.021
 37. Erni R, Rossell MD, Kisielowski C, Dahmen U. Atomic-resolution imaging with a sub-50-pm electron probe. *Phys Rev Lett.* 2009;102(9). doi:10.1103/PhysRevLett.102.096101
 38. Klang V, Valenta C, Matsko NB. Electron microscopy of pharmaceutical systems. *Micron.* 2013;44(1):45-74. doi:10.1016/j.micron.2012.07.008
 39. Santomaso A, Lazzaro P, Canu P. Powder flowability and density ratios: The impact of granules packing. *Chem Eng Sci.* 2003;58(13):2857-2874. doi:10.1016/S0009-2509(03)00137-4
 40. Augsburger LL, Hoag SW. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties.* 3rd Editio. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008
 41. Sun CC. A material-sparing method for simultaneous determination of true density and powder compaction properties-Aspartame as an example. *Int J Pharm.* 2006;326(1-2):94-99. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.07.016
 42. Daicho K, Kobayashi K, Fujisawa S, Saito T. Crystallinity-Independent yet Modification-Dependent True Density of Nanocellulose. *Biomacromolecules.* 2020;21(2):939-945. doi:10.1021/acs.biomac.9b01584
 43. Stranzinger S, Markl D, Khinast JG, Paudel A. Review of sensing technologies for measuring powder density variations during pharmaceutical solid dosage

- form manufacturing. *TrAC - Trends Anal Chem.* 2021;135. doi:10.1016/j.trac.2020.116147
44. Abdullah EC, Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.* 1999;102(2):151-165. doi:10.1016/S0032-5910(98)00208-3
 45. Hausner HH. Friction conditions in a mass of metal powder. *Int J Powder Metall.* 1967;3(4):7-13
 46. Carr RL. Evaluating flow properties of solids. *Chem Eng J.* 1965;72:163-168
 47. Grey RO, Beddow JK. On the Hausner Ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technol.* 1969;2(6):323-326. doi:10.1016/0032-5910(69)80024-0
 48. Espinal L. Porosity and Its Measurement. In: *Characterization of Materials.* John Wiley & Sons, Inc.; 2012. doi:10.1002/0471266965.com129
 49. LOWELL S, SHIELDS JE, THOMAS MA, THOMMES M. *Characterization of Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density.* 4th editio. New York: Springer; 2004
 50. Prescott JK, Barnum RA. On Powder Flowability. *Pharm Technol.* 2000;24:60-84
 51. Lavoie F, Cartilier L, Thibert R. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharm Res.* 2002;19(6):887-893. doi:10.1023/A:1016125420577
 52. Alexander AW, Chaudhuri B, Faqih AM, Muzzio FJ, Davies C, Tomassone MS. Avalanching flow of cohesive powders. *Powder Technol.* 2006;164(1):13-21. doi:10.1016/j.powtec.2006.01.017
 53. Zhou YC, Xu BH, Yu AB, Zulli P. An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres. *Powder Technol.* 2002;125(1):45-54. doi:10.1016/S0032-5910(01)00520-4
 54. Cheng N-S. Angle of Repose. In: *Encyclopedia of Engineering Geology. Encyclopedia of Earth Sciences Series.* Bobrowsky. Springer, Cham; 2018:23-25. doi:10.1007/978-3-319-73568-9_15
 55. Khanal M, Elmouttie M, Adhikary D. Effects of particle shapes to achieve angle of repose and force displacement behaviour on granular assembly. *Adv Powder*

- Technol.* 2017;28(8):1972-1976. doi:10.1016/j.appt.2017.04.016
56. Geldart D, Abdullah EC, Hassanpour A, Nwoke LC, Wouters I. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology.* 2006;4(3-4):104-107. doi:10.1016/s1672-2515(07)60247-4
 57. Macho O, Demková K, Gabrišová L, et al. Analysis of static angle of repose with respect to powder material properties. *Acta Polytech.* 2020;60(1):73-80. doi:10.14311/AP.2020.60.0073
 58. Rastogi S, Klingzing GE. Characterizing the Rheology of Powders by studying dynamic avalanching of the powder. *Part Part Syst Charact.* 1994;11(6):453-456. doi:10.1002/ppsc.19940110608
 59. Hancock BC, Vukovinsky KE, Brolley B, et al. Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;35(5):979-990. doi:10.1016/j.jpba.2004.02.035
 60. Davies CE, Tallon SJ, Fenton K, Brown N, Williams' A, Williams A. A New Approach to Monitoring the Movement of Particulate Material in Rotating Drums. *Dev Chem Eng Miner Process.* 2004;12:263-265
 61. Spierings AB, Voegtlin M, Bauer T, Wegener K. Powder flowability characterisation methodology for powder-bed-based metal additive manufacturing. *Prog Addit Manuf.* 2016;1(1-2):9-20. doi:10.1007/s40964-015-0001-4
 62. Nalluri VR, Kuentz M. Flowability characterisation of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;74(2):388-396. doi:10.1016/j.ejpb.2009.09.010
 63. Hurychová H. Studium statických a dynamických sypných vlastností farmaceutických excipientů. Disertační práce, UK, Farmaceutická fakulta v HK, 2018
 64. Henein H, Brimacombe JK, Watkinson AP. The modeling of transverse solids motion in rotary kilns. *Metall Trans B.* 1983;14(2):207-220. doi:10.1007/BF02661017
 65. Trpělková Ž, Hurychová H, Kuentz M, Vraníková B, Šklubalová Z.

- Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technol.* 2020;375:33-41. doi:10.1016/j.powtec.2020.07.095
66. Morrison AJ, Govender I, Mainza AN, Parker DJ. The shape and behaviour of a granular bed in a rotating drum using Eulerian flow fields obtained from PEPT. *Chem Eng Sci.* 2016;152:186-198. doi:10.1016/j.ces.2016.06.022
 67. Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2013
 68. Tangri H, Guo Y, Curtis JS. Hopper discharge of elongated particles of varying aspect ratio: Experiments and DEM simulations. *Chem Eng Sci X.* 2019;4:100040. doi:10.1016/j.cesx.2019.100040
 69. Baserinia R, Sinka IC. Mass flow rate of fine and cohesive powders under differential air pressure. *Powder Technol.* 2018;334:173-182. doi:10.1016/j.powtec.2018.04.041
 70. Tan G, Morton DA V., Larson I. On the Methods to Measure Powder Flow. *Curr Pharm Des.* 2015;21(40):5751-5765. doi:https://doi.org/10.2174/1381612821666151008125852
 71. Nedderman RM, Tüzün U, Savage SB, Houlsby GT. The flow of granular materials—I: Discharge rates from hoppers. *Chem Eng Sci.* 1982;37(11):1597-1609. doi:10.1016/0009-2509(82)80029-8
 72. Davidson JF, Nedderman RM. The hour-glass theory of hopper flow. *Trans Instn Chem Engrs.* 1973;51:29-35
 73. Tighe BP, Sperl M. Pressure and motion of dry sand: translation of Hagen's paper from 1852. *Granul Matter* 2007 93. 2007;9(3):141-144. doi:10.1007/S10035-006-0027-X
 74. Liu Y, Lu H, Guo X, Gong X, Sun X, Zhao W. An investigation of the effect of particle size on discharge behavior of pulverized coal. *Powder Technol.* 2015;284:47-56. doi:10.1016/j.powtec.2015.06.041
 75. Crewdson BJ, Ormond AL, Nedderman RM. Air-impeded discharge of fine particles from a hopper. *Powder Technol.* 1977;16(2):197-207. doi:10.1016/0032-5910(77)87007-1
 76. GUNDOGDU MY. Discharge Characteristics of Polydisperse Powders through

- Conical Hoppers. Part 1: Predictions for Fine, Granular, Free Flowing Powders. <http://dx.doi.org/10.1080/02726350490501565>. 2010;22(4):339-353. doi:10.1080/02726350490501565
77. Capece M, Silva KR, 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):178-189. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.06.059
78. Schulze D. *Powders and Bulk Solids*. Berlin Heidelberg NewYork: Springer; 2008
79. Freeman T. Evaluating the Traditional Powder Testing Toolkit: Shear Testing. <https://www.linkedin.com/pulse/evaluating-traditional-powder-testing-toolkit-shear-tim-freeman> (accessed 17.2.2021)
80. Hildebrandt C, Gopireddy SR, Fritsch AK, Profitlich T, Scherließ R, Urbanetz NA. Evaluation and prediction of powder flowability in pharmaceutical tableting. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(1):35-47. doi:10.1080/10837450.2017.1412462
81. Slanina O. Syné vlastnosti jemých partikulárních materiálů jako funkce vybraných látkových parametrů, Diplomová práce, VUT v Brně, Fakulta chemická, 2014
82. Carson JW, Wilms H. Development of an international standard for shear testing. *Powder Technol.* 2006;167(1):1-9. doi:10.1016/j.powtec.2006.04.005
83. Jaeda H, Knop K, Kleinebudde P. Powder flow measurement – Comparison between two ring shear testers. *Pharm Ind.* 2009;71:1221-1228
84. Kuentz M, Schirg P. Powder flow in an automated uniaxial tester and an annular shear cell: A study of pharmaceutical excipients and analytical data comparison. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(9):1476-1483. doi:10.3109/03639045.2012.728228
85. Sun CC. Quantifying effects of moisture content on flow properties of microcrystalline cellulose using a ring shear tester. *Powder Technol.* 2016;289:104-108. doi:10.1016/j.powtec.2015.11.044
86. Schulze D. Round robin test on ring shear testers. *Adv Powder Technol.* 2011;22(2):197-202. doi:10.1016/j.appt.2010.10.015

87. Freeman Technology. <https://www.freemantech.co.uk/powder-testing/ft4-powder-rheometer-powder-flow-tester> (accessed 3.5.2021)
88. Tomas J, Kleinschmidt S. Improvement of Flowability of Fine Cohesive Powders by Flow Additives. *Chem Eng Technol.* 2009;32(10):1470-1483. doi:10.1002/ceat.200900173
89. Osorio JG, Muzzio FJ. Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(9):1464-1475. doi:10.3109/03639045.2012.728227
90. E Silva JPS, Splendor D, Gonçalves IMB, Costa P, Sousa Lobo JM. Note on the measurement of bulk density and tapped density of powders according to the European pharmacopeia. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(3):1098-1100. doi:10.1208/s12249-013-9994-5
91. Lumay G, Boschini F, Traina K, et al. Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technol.* 2012;224:19-27. doi:10.1016/j.powtec.2012.02.015
92. Kawakita K, Ludde KH. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol.* 1971;4(2):61-68
93. Yamashiro M, Yuasa Y, Kawakita K. An experimental study on the relationships between compressibility, fluidity and cohesion of powder solids at small tapping numbers. *Powder Technol.* 1983;34(2):225-231. doi:10.1016/0032-5910(83)87054-5
94. Denny PJ. Compaction equations: A comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.* 2002;127(2):162-172. doi:10.1016/S0032-5910(02)00111-0
95. Peciar P, Eckert M, Fekete R, Hrnčiar V. Analysis of pharmaceutical excipient MCC avicel PH102 using compaction equations. *Stroj Cas.* 2016;66(1):65-82. doi:10.1515/scjme-2016-0012
96. Zatloukal Z. Kinetika konsolidace velikostních frakcí práškových pomocných látek. *Česká a Slov Farm.* 1998;47(3):115-118
97. Varthalis S, Pilpel N. Anomalies in some properties of powder mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1976;28(5):415-419. doi:10.1111/j.2042-7158.1976.tb04645.x

98. Adeoye O, Alebiowu G. Flow, packing and compaction properties of novel coprocessed multifunctional directly compressible excipients prepared from tapioca starch and mannitol. *Pharm Dev Technol.* 2014;19(8):901-910. doi:10.3109/10837450.2013.840843
99. Govedarica B, Ilić I, Šibanc R, Dreu R, Srčić S. The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technol.* 2012;225:43-51. doi:10.1016/j.powtec.2012.03.030
100. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME.* 1961;221(4):671-675
101. Sun CC. Microstructure of Tablet—Pharmaceutical Significance, Assessment, and Engineering. *Pharm Res.* 2017;34(5):918-928. doi:10.1007/s11095-016-1989-y
102. Kuentz M, Leuenberger H. Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation. *J Pharm Sci.* 1999;88(2):174-179. doi:10.1021/js980369a
103. Ilić I, Kása P, Dreu R, Pintye-Hódi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(10):1271-1280. doi:10.1080/03639040902932945
104. Lamešić D, Planinšek O, Lavrič Z, Ilić I. Spherical agglomerates of lactose with enhanced mechanical properties. *Int J Pharm.* 2017;516(1-2):247-257. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.040
105. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;63(3):270-277. doi:10.1016/j.ejpb.2005.10.012
106. Roberts RJ, Rowe RC. The Young's modulus of pharmaceutical materials. *Int J Pharm.* 1987;37(1-2):15-18. doi:10.1016/0378-5173(87)90004-4
107. Ragnarsson G. Pharmaceutical powder compaction technology. In: Alderborn G, Nystrom C, eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York: Mercel Dekker; 1996:77-97
108. Vachon MG, Chulia D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int J Pharm.*

- 1999;177(2):183-200. doi:10.1016/S0378-5173(98)00347-0
109. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharm Res.* 2007;24(1):111-124. doi:10.1007/s11095-006-9129-8
110. Picker-Freyer KM, Brink D. Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(3):E152. doi:10.1208/pt070375
111. Veronica N, Liew CV, Heng PWS. Insights on the role of excipients and tablet matrix porosity on aspirin stability. *Int J Pharm.* 2020;580:119218. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119218
112. Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.* 2002;122(2-3):188-198. doi:10.1016/S0032-5910(01)00415-6
113. Sun CC. Quantifying errors in tableting data analysis using the Ryshkewitch equation due to inaccurate true density. *J Pharm Sci.* 2005;94(9):2061-2068. doi:10.1002/jps.20421
114. Nokhodchi A, Rubinstein MH, Larhrib H, Guyot JC. The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *Int J Pharm.* 1995;118(2):191-197. doi:10.1016/0378-5173(94)00354-8
115. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J Pharm Sci.* 1970;59(5):688-691. doi:10.1002/jps.2600590523
116. Grdešič P, Vrečer F, Ilić I. Flow and compaction properties of hypromellose: new directly compressible versus the established grades. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(11):1877-1886. doi:10.1080/03639045.2016.1181079
117. Sher H, Zallen R. Critical Density in Percolation Processes. *J Chem Phys.* 1970;53:3759-3761
118. Armstrong NA, Haines-Nutt RF. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Powder Technol.* 1974;9(5-6):287-290. doi:10.1016/0032-5910(74)80054-9
119. Koynov A, Romanski F, Cuitiño AM. Effects of particle size disparity on the compaction behavior of binary mixtures of pharmaceutical powders. *Powder*

- Technol.* 2013;236:5-11. doi:10.1016/j.powtec.2012.07.046
120. Muñoz-Ruiz A, Perales MCM, Velasco Antequera MV, Villar TP, Muñoz-Muñoz N, Jiménez-Castellanos MR. Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients. *Int J Pharm.* 1993;95(1-3):201-207. doi:10.1016/0378-5173(93)90407-7
 121. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *Int J Pharm.* 2014;473(1-2):64-72. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.06.055
 122. Rabišková M. Pelety – moderní perorální léková forma – Lékové formy – Články – Remedia – farmakoterapeutický časopis. <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Pelety-moderni-peroralni-lekova-forma/6-H-h8.magarticle.aspx> (accessed 8.12.2020)
 123. German RM. “Parking” and packing problems in particulate materials processing. *Powder Metall.* 2007;50(3):260-270. doi:10.1179/174329007X189577
 124. Maganti L, Çelik M. Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *Int J Pharm.* 1993;95(1-3):29-42. doi:10.1016/0378-5173(93)90387-U
 125. Edge S, Steele DF, Tobyn MJ, Staniforth JN, Chen A. Directional Bonding in Compacted Microcrystalline Cellulose. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27(7):613-621. doi:10.1081/DDC-100107317
 126. Gamble JF, Chiu WS, Tobyn M. Investigation into the impact of sub-populations of agglomerates on the particle size distribution and flow properties of conventional microcrystalline cellulose grades. *Pharm Dev Technol.* 2011;16(5):542-548. doi:10.3109/10837450.2010.495395
 127. Vraníková B, Gajdziok J, Vetchý D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(7):839-844. doi:10.3109/10837450.2014.926921
 128. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9(1):250-258. doi:10.1208/s12249-008-9046-8
 129. Chowhan ZT, Yang IC. Powder flow studies IV. Tensile strength and orifice flow rate relationships of binary mixtures. *Int J Pharm.* 1983;14(2-3):231-242.

doi:10.1016/0378-5173(83)90096-0

130. Anthony Royal by T, Carson JW. Fine Powder Flow Phenomena in Bins, Hoppers and Processing Vessels. 2000. www.jenike.com. (accessed 21.7.2021)
131. Leung LY, Mao C, Srivastava I, Du P, Yang C-Y. Flow Function of Pharmaceutical Powders Is Predominantly Governed by Cohesion, Not by Friction Coefficients. *J Pharm Sci.* 2017;106:1865-1873. doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.012
132. 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.* 2020;15(3):380-391. doi:10.1007/s12247-019-09387-3
133. Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L, Yliruusi J. Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999;48(3):199-206. doi:10.1016/S0939-6411(99)00051-X
134. Kuentz M, Leuenberger H. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;49(2):151-159. doi:10.1016/S0939-6411(99)00078-8
135. Habib Y, Augsburger L, Reier G, Wheatley T, Shangraw R. Dilution potential: A new perspective. *Pharm Dev Technol.* 1996;1(2):205-212. doi:10.3109/10837459609029895
136. Mcgeary RK. Mechanical Packing of Spherical Particles. *J Am Ceram Soc.* 1961;44:513-522
137. Liu ZR, Ye WM, Zhang Z, Wang Q, Chen YG, Cui YJ. Particle size ratio and distribution effects on packing behaviour of crushed GMZ bentonite pellets. *Powder Technol.* 2019;351:92-101. doi:10.1016/J.POWTEC.2019.03.038
138. Almaya A, Aburub A. Effect of Particle Size on Compaction of Materials with Different Deformation Mechanisms with and without Lubricants. *AAPS PharmSciTech* 2008 92. 2008;9(2):414-418. doi:10.1208/S12249-008-9059-3
139. Leuenberger H, Ineichen L. Percolation theory and physics of compression. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997;44(3):269-272. doi:10.1016/S0939-6411(97)00130-6
140. Picker-Freyer KM. Tablet Production Systems. In: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.;

- 2007:1053-1098. doi:10.1002/9780470259818.ch26
141. Maghsoodi M. How spherical crystallization improves direct tableting properties: A review. *Adv Pharm Bull.* 2012;2(2):253-257. doi:10.5681/apb.2012.039
 142. Nimmo JR. Porosity and Pore Size Distribution. *Ref Modul Earth Syst Environ Sci.* January 2013. doi:10.1016/B978-0-12-409548-9.05265-9
 143. Bridgwater J. Fundamental powder mixing mechanisms. *Powder Technol.* 1976;15(2):215-236. doi:10.1016/0032-5910(76)80051-4
 144. Leuenberger H, Puchkov M, Leu-Marseiler R, Bonny J-D, Leuenberger MN. Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* 2nd ed. Informa Healthcare; 2011:358
 145. Kuentz M, Leuenberger H. Modified Young's modulus of microcrystalline cellulose tablets and the directed continuum percolation model. *Pharm Dev Technol.* 1998;3(1):13-19. doi:10.3109/10837459809028475
 146. Kása P, Bajdik J, Zsigmond Z, Pintye-Hódi K. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chem Eng Process Process Intensif.* 2009;48(4):859-863. doi:10.1016/j.cep.2008.11.002
 147. Hurychová H, Ondrejček P, Šklubalová Z, Vraníková B, Svěrák T. The influence of stevia on the flow, shear and compression behavior of sorbitol, a pharmaceutical excipient for direct compression. <https://doi.org/101080/1083745020171315132>. 2017;23(2):125-131. doi:10.1080/10837450.2017.1315132
 148. Garr JSM, Rubinstein MH. Direct compression characteristics of xylitol. *Int J Pharm.* 1990;64(2-3):223-226. doi:10.1016/0378-5173(90)90272-6
 149. Reier GE, Shangraw RF. Microcrystalline Cellulose in Tableting. *J Pharm Sci.* 1966;55(5):510-514. doi:10.1002/JPS.2600550513
 150. Stamm A, Mathis C. Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm Technol.* 1976;22:7-16
 151. Svačinová P, Vraníková B, Dominik M, et al. Comprehensive study of co-processed excipients F- Melts®: Flow, viscoelastic and compacts properties.

- Powder Technol.* 2019;355:675-687. doi:10.1016/j.powtec.2019.07.048
152. Bellini M, Mathias W, Bodmeier R. Evaluation of manufacturing process parameters causing multilayer tablets delamination. *Int J Pharm.* 2019 Oct 30;570:118607. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118607
 153. Bolhuis GK, Holzer AW. Lubrication issues in direct compaction. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2nd ed. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc.; 2011:205-234
 154. NEWTON JM, ROWLEY G, FELL JT, PEACOCK DG, RIDGWAY K. Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure. *J Pharm Pharmacol.* 2011;23(Supplement_1):195S-201S. doi:10.1111/J.2042-7158.1971.TB08789.X
 155. Belousov VA. Choice of optimal pressure values in tableting medicinal powders. *Khim Farm Zh.* 1976;10:105-111
 156. Busignies V, Mazel V, Diarra H, Tchoreloff P. Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets. *Int J Pharm.* 2013;457(1):260-267. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.09.009
 157. Nguyen T-T, Park HR, Cho CH, Hwang KM. Investigation of critical factors affecting mechanical characteristics of press-coated tablets using a compaction simulatorTitle. *Int J Pharm.* 2020;582
 158. Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčić S. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *Int J Pharm.* 2013;446(1-2):6-15. doi:10.1016/J.IJPHARM.2013.02.001