



Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Žofie Jarolímové

Předložená disertační práce Mgr. Jarolímové si klade za cíl v obecné rovině studovat sypné chování partikulárních látek a jejich směsí širokým spektrem metod a definovat souvislosti mezi výsledky jednotlivých skupin těchto metod. Rovněž si klade za cíl u vybraných binárních směsí studovat konsolidační a kompaktační charakteristiky a popsat je empirickými matematickými modely. V aplikační rovině pak sleduje jednak cíle doporučení vhodných metod pro charakterizaci sypného chování a zcela konkrétně se zaměřuje na posouzení zpracovatelnosti směsí celet a mikrokrytalické celulózy (MCC) v procesu přímého lisování se zvláštním zřetelem na dvouvrstvé tablety.

Zvolené téma směřuje do aplikačně zajímavé oblasti a jeho vyřešení může usnadnit formulační vývoj léčivých přípravků. Z vědeckého pohledu slibuje především přemostění dosud poměrně izolovaných oblastí poznání a má potenciál přispět jak k lepšímu uchopení poměrně obtížně interpretovatelných výsledků charakterizace reologických vlastností prášků moderními metodami, tak i k prohloubení stavu poznání v oblasti sypného chování binárních směsí.

Práce pojednává předmětné téma na 109 stranách vlastního textu, doplněných přibližně 15 stranami podpůrných informací a seznamu použité literatury. Práce je psaná klasickou formou uceleného pojednání, a i když některé z kapitol jsou vystavěny na bázi autorčiných publikací, není patrný žádný nesoulad mezi nimi a zbytkem práce, nebo jiné rušivé vlivy typické pro soubory komentovaných publikací. Přesto autorka v závěru každé kapitoly uvádí seznam svých prací, na nichž je kapitola postavena, a jelikož se jedná především o prvoautorské práce, je tím dostatečně dokumentována i původnost popisovaných výsledků a závěrů.

Teoretická část představuje poměrně důkladné uvedení čtenáře do dané problematiky. Kombinuje uvedení základních pojmů, tradičních i modernějších metod, s popisem zobecněných výstupů předchozích studií a zprostředkovává tak představu o soudobých postupech a jejich aplikovatelnosti. Velmi přínosné je např. kritické shrnutí rozdílů mezi testy konsolidačního chování založenými na kompresi a na sklepávání v kapitole 6.3, která přispívá k pochopení omezené vzájemné kompatibility výsledků některých běžně užívaných charakterizačních metod. Souhrnně, přes určitá zjednodušení, poskytuje dobré východisko pro další části práce.

Experimentální část práce je precizně zpracovaná. Všechny použité techniky jsou popsány s vysokou mírou podrobností, která poskytuje přesnou představu o tom, jak byla data získána. Drobné doplňující dotazy na techniky uvádím dále (dotaz 3 a 4).

Výsledková část svědčí o značném objemu odvedené experimentální práce, a zahrnuje v první řadě výsledky měření studovaných vzorků nejrůznějšími technikami. Tyto výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulkách, většinou s údajem o chybě měření, a proto poskytují poměrně bohaté možnosti vlastního rozboru. Tuto skutečnost hodnotím jednoznačně pozitivně. Data jsou křížově porovnávána, podrobena korelační a regresní analýze a výsledky těchto operací jsou komentovány. Osobně postrádám zejména v kapitole 8.1 a 8.2 obrázky, které by podložily konstatované závěry o porovnání trendů a korelací. Prezentované komentáře datům odpovídají, ale bez grafické prezentace je čtenář stavěn před volbu, zda bude závěrům důvěřovat, nebo se pustí do pracného porovnávání údajů v tabulkách. Další kapitoly jsou v tomto mnohem čtivější vzhledem k obr. 15 apod. Z konkrétních výsledků považuji vedle obecného přínosu, spočívajícího v komplexním zhodnocení látek i binárních směsí, za hodnotné zejména hodnocení metodikou gravitační konsolidace, její rozpracování a její porovnání s jinými metodami. Neméně hodnotná je diskuse výsledků analýzy lavinového chování, která ukazuje tuto méně rozšířenou techniku

jako velmi perspektivní. V diskusi jsou naznačeny korelace jejích výstupů s výsledky jiných technik a zejména obr. 17 dokumentuje, že by se mohlo jednat o velmi efektivní způsob určení koheze. Pozitivně hodnotím využití prvků perkolační teorie pro hodnocení výsledků binárních směsí, protože tento přístup je schopný postihnout neproporcionální chování směsí v závislosti na složení, které je v těchto případech typické. To se odráží v diskusi dilučního potenciálu, který je rozebrán velmi podrobně a v Tab. 12 představuje kompletní formulační mapu. V závěrečné fázi se pozornost obrací ke dvouvrstvým tabletám. Ačkoliv z textu nevyplývá, zda byly nějaké dvouvrstvé tablety připravovány, interpretace klíčových charakteristik ze záznamu síla-dráha je přesvědčivá.

V závěrech práce autorka shrnuje dosažené konkrétní poznatky a pokouší se o určité zobecnění. V oblasti hodnocených sypných vlastností přináší několik obecně využitelných závěrů. V oblasti lisování jsou zobecnění prezentována realisticky s určitou dávkou opatrnosti s ohledem na složitost vzájemného ovlivňování složek binární směsi a autorka správně uvádí nutnost ověření na dalších systémech.

Autorka se při sepisování práce musela mimo jiné vypořádat s poměrně širokou odbornou terminologií, která zdaleka není jednotná, tím spíše že téma má přesah do mechaniky partikulárních látek a zvyklosti v různých oblastech, které ji využívají, nejsou kompatibilní. Přesto by asi bylo vhodnější upřednostnit jeden z termínů „sypné“ a „tokové“ a nepoužívat je střídavě. V některých případech se autorce nepodařilo nalézt vhodný český ekvivalent a uvádí anglický termín kurzívou. V případě řídkce používaných termínů, jako je např. *break energy* je to pochopitelné, jinde *span* (mezikvantilové rozpětí) to působí rušivě. Vzhledem k aplikacím matematického modelování je důležitá i formální stránka práce s označením proměnných a matematickými symboly. Zde lze pochválit důsledné oddělení symbolů pro konkrétní veličiny pomocí indexů a jejich přehledné uvedení v seznamu včetně příslušných jednotek. Méně nadšený jsem z používání zkratk místo symbolů pro některé z měřených ukazatelů, zejména u smykového testování (*AIF* místo φ pro úhel vnitřního tření, *UYS* místo σ_y pro prostou mez kluzu, či tlakovou pevnost, apod.), případně z pojmenování konstanty *FF* jako „tokové funkce“ (jedná se pouze o směrnici její lineární aproximace). Jsem si nicméně vědom toho, že autorka uvedené používá v dobré víře, neboť je to nešvar hojně přítomný v manuálech k měřícím přístrojům. Používání symbolu pro vektorový součin „ \times “ v rovnicích pro vyjádření operace násobení je zcela nepatřičné, ale lze je omluvit s ohledem na to, že práce nevyužívá nástroje, kde by to mohlo čtenáře uvést v omyl.

Po formální stránce je práce sepsána konzistentně, s minimem překlepů, které se vyskytují zejména v úvodní části práce. Je zřejmé, že kontrole textu byla věnována odpovídající péče.

Vzhledem ke všemu výše uvedenému konstatuji, že předložená disertační práce splňuje požadavky na takové dílo kladené a **doporučuji ji k obhajobě.**

Vzhledem k tomu, že jsem práci studoval s velkým zájmem, vyvstalo během jejího čtení větší množství dotazů. Tyto předkládám jako námět do diskuse při obhajobě:

1. Na str. 31 uvádíte, že pro hodnocení rychlosti sypání otvorem se obecně preferuje válcová násypka, která potlačuje vliv stěny na měřenou hodnotu. Existují nějaké studie, které by se zabývaly rozdílem hodnot v kuželové/válcové násypce, jako ukazatelem vlivu stěnových efektů na tok?
2. Energie elastické deformace E_E a energie elastického zotavení E_{ER} se mohou lišit v důsledku tření v matici. Byla měřena ejekční síla tablety pro posouzení míry této nepřesnosti? Jaký vliv může mít na zjištěnou hodnotu faktoru elastického zotavení?

3. Dotazy na upřesnění údajů a postupů: Při použití Mieho teorie pro vyhodnocení statického rozptylu světla je třeba znát index lomu materiálu a přibližně i jeho absorpční index. Jaké hodnoty byly použity? Údaj o složení směsi M10-M90 je uváděn v %. Jedná se o hmotnostní procenta?
4. Měření energie E_1 může být velmi citlivé na standardizaci výchozího stavu prášku v matici, protože závisí na určení počátku kompresní křivky. Jakou používáte proceduru pro zajištění reprodukovatelnosti (sklepání vzorku v matici, předstlačení velmi nízkým tlakem)?
5. Heliová hustota celet C100 byla změřena jako $1,477 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, což je poměrně málo oproti MCC, z níž se převážně skládají. Není v celetách přítomna uzavřená pórovitost, která by vedla k odchylce heliové a pravé (skeletální) hustoty?
6. Na základě vyhodnocení dat v Tab. 6 a rovnice (18) na str. 78 uvádíte, že AIF lze odhadnout z dynamiky skleпávání. Domnívám se, že to nelze jednoznačně tvrdit jen na základě $R^2 = 0,825$, které ukazuje korelaci, ale nezaručuje přesnost predikce pro jednotlivé případy. Zde např. pro LPA je predikce AIF bezmála o polovinu menší než údaj ze smykového testování. Vzhledem k tomu, že principiální rozdíl mezi gravitační a tlakovou konsolidací je v tom, zda aplikované normálové napětí je konstantní nebo úměrné hustotě materiálu, domnívám se, že by uvedený závěr bylo vhodné nějak úžeji vymežit.
7. Na str 80 uvádíte závěry o zjištěné kohezi. Jaká je přesnost vypočítaných údajů o kohezi? Umožňuje spolehlivé porovnání?
8. Na str. 89 konstatujete, že nízké hodnoty BE pro NUS2 jednoznačně potvrzují empiricky pozorované vynikající sypané vlastnosti. V kontextu toho, že měřené sypané vlastnosti jsou v konečném důsledku vždy jen indikátorem pro technologickou aplikaci by mne zajímalo, zda máte informace o chování NUS2 v operacích, které jsou na dobré sypané vlastnosti citlivé (např. hmotnostní stejnoměrnost tablet vyrobených na rotačním tabletovacím lisu).
9. V komentáři na obr. 18 uvádíte, že je evidentní, že se nejrychleji přeskupují celety. Jak je definována rychlost přeskupování? Pokud bych za ni považoval např. derivaci dHR/dN , tak její hodnota bude na počátku pro C100 pouze průměrná.
10. Nakolik jsou výsledky dilučního potenciálu zobecnitelné? Jak by se projevilo na hodnotách použití Avicel PH101 místo Avicel PH102, tedy změna velikosti částic jedné složky?

V práci jsem našel několik formulací, které považuji za problematické. Níže k nim připojuji komentář se zdůvodněním svého názoru, nicméně zdůrazňuji, že ve všech případech není interpretace autorky ojedinelá a stejná zjednodušení volí i další autoři. Tyto body slouží pouze pro informaci autorky a není třeba na ně odpovídat, ani je diskutovat při obhajobě.

- Na straně 19 se uvádí, že „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.“ To není zcela správné, protože průměrné hodnoty, např. Sauterův průměr $D(3,2)$ nebo De Brouckereho $D(4,3)$ momentové průměry mají své nezastupitelné místo v inženýrské praxi a software běžných přístrojů je standardně uvádějí. Taktéž pojem „kumulativní objemová četnost“ obsahuje vnitřní rozpor a znesnadňuje pochopení, zda se vztahuje k početní či objemové distribuci.

- Na straně 33 definujete mez toku, jako přímku, tečnou k napěťovým kružnicím. Jedná se o zjednodušení, z něhož se odvozuje linearizovaný úhel vnitřního tření ϕ_{lin} , a používá se z důvodu zrychlení měření. Obecně je mez toku konkávní křivka a použití její lineární aproximace může vést u kohezních materiálů ke značným nepřesnostem v extrapolaci kohezivity. Více např. Schultze D.: Powders and bulk solids, Springer (2008), str. 61, obr. 3.20.
- Kritika neschopnosti Heckelovy rovnice na str. 43 popsat konsolidaci za nízkých tlaků je sice fakticky správná, ale v širším kontextu neodůvodněná. Heckelova rovnice byla odvozena na základě experimentů s kovovými prášky a je určena právě jen k popisu plastické deformace. Odchylka reálných dat od její predikce v oblasti nízkých (pouze přeuspořádávání) a velmi vysokých tlaků (pouze elastická deformace) je spíše logický důsledek než problém a tuto skutečnost lze využít k experimentálnímu určení rozsahu tlaků s převažující plastickou deformací.

V Praze dne 29.8.2021

Prof. Ing. Petr Zámotný, Ph.D.
Ústav organické technologie
VŠCHT Praha