

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



**Štúdium vplyvu zloženia na sypné a konsolidačné
vlastnosti tabletoviny**

**Study of the influence of tablet mixture composition on the
flow and consolidation properties**

Diplomová práce

Daniela Ferechová

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

Hradec Králové 2021

Prehlásenie

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní práce čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové

Podpis:

Pod'akovanie

Na prvom mieste by som sa chcela pod'akovať mojej pani školiteľke doc. PharmDr. Zdeňke Šklubalovej, Ph.D. za odborné vedenie, užitočné rady, ochotu a priateľský prístup pri písaní mojej diplomovej práce. Ďalej by som chcela pod'akovať pánovi Ing. Oliverovi Machovi, PhD. zo Slovenskej Technickej Univerzity v Bratislave, Fakulta mechanického inžinierstva za odbornú pomoc pri meraní prístrojom Freeman. Pod'akovanie patrí tiež mojej konzultantke Mgr. Jane Brokešovej za jej pomoc a milý prístup a pani laborantkám Jane Fendrichovej a Lenke Svobodovej za asistenciu a pomoc pri meraniach. Taktiež ďakujem farmaceutickej spoločnosti za poskytnutie tabletoviny a pomocných látok použitých v diplomovej práci a za finančnú podporu grantu číslo *SVV 260 547* Grantové Agentury Univerzity Karlovy. Na záver by som sa chcela pod'akovať mojej rodine a priateľom, ktorí mi boli počas náročného štúdia veľkou oporou a dodávali mi nádej v najt'ažších chvíľach.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zoznam skratiek.....	8
4	Zadanie.....	10
5	Úvod.....	11
6	Teoretická časť.....	12
6.1	Tokové chovanie prášku	12
6.1.1	Typy tokového chovania.....	13
6.1.2	Tokové problémy	13
6.1.3	Riešenie problémov	17
6.2	Faktory ovplyvňujúce tokové chovanie látok	19
6.2.1	Vnútorne faktory.....	19
6.2.1.1	Granulometrické charakteristiky	19
6.2.1.2	Interpartikulárne sily	23
6.2.1.3	Trenie.....	25
6.2.2	Vonkajšie faktory.....	25
6.3	Metódy hodnotenia sypnosti	27
6.3.1	Hustota, index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer	27
6.3.2	Sypný uhol	29
6.3.3	Lavínové chovanie	31
6.3.4	Rýchlosť vytekania otvorom.....	32
6.3.5	Šmyková cela.....	32
6.3.6	Práškový reometer	34
6.4	Študované látky	36
7	Experimentálna časť	39
7.1	Použité suroviny.....	39
7.2	Použité prístroje	39
7.3	Použité metódy.....	40

7.3.1	Meranie veľkosti častíc	40
7.3.2	Príprava zmesí.....	40
7.3.3	Meranie sypného uhla	41
7.3.4	Meranie sypnej hustoty a hustoty po sklepaní	42
7.3.5	Meranie sypnej hustoty na volumetri.....	43
7.3.6	Meranie rýchlosti sypania prášku	43
7.3.7	Hodnotenie sypných vlastností na práškovom reometri Freeman	44
8	Výsledky a diskusia	49
8.1	Granulometrické a bulk vlastnosti študovaných látok	49
8.1.1	Granulometrické vlastnosti	49
8.1.2	Vlastnosti práškovej vrstvy.....	52
8.2	Sypný uhol	57
8.3	Rýchlosť toku.....	61
8.4	Hodnotenie reologických vlastností.....	62
8.4.1	Stlačiteľnosť.....	62
8.5	Štandardný dynamický test	63
8.6	Šmykové testy	67
9	Závery	70
9.1	Sypné vlastnosti	70
9.2	Reologické vlastnosti (FT4 reometer).....	71
10	Použitá literatúra	72

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia

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

Konzultant: Mgr. Jana Brokešová

Posluchač: Daniela Ferechová

Název diplomovej práce: Štúdium vplyvu zloženia na sypné a konsolidačné vlastnosti tabletoviny

Dobré tokové vlastnosti tabletoviny sú významným predpokladom kvalitnej výroby tabliet. V tejto diplomovej práci boli študované sypné vlastnosti komerčne vyrábanej tabletoviny s nevyhovujúcim tokovým správaním. Pozornosť bola zameraná na hľadanie alternatívnych plnív, ktoré by potencionálne mohli tok tabletoviny zlepšiť. Boli vyhodnotené granulometrické charakteristiky celkom ôsmich laktóz a mikrokryštalických celulóz a ich binárnych zmesí a špecifikované ich sypné vlastnosti. Navrhnutá modifikovaná tabletovina, v ktorej boli zamenené obe originálne plnivá za iné, vykazovala v porovnaní s originálnou tabletovinou výrazne lepšie tokové vlastnosti s plynulým tokom otvorom násypky s priemerom 10 mm. Výsledky boli potvrdené na práškovom reometri, kde bola zaznamenaná približne 72 krát nižšia hodnota kohézie a na iniciovanie toku pri rôznom normálovom napätí bolo treba nižšie šmykové napätie ako u originálnej tabletoviny.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Supervisor: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant: Mgr. Jana Brokešová
Student: Daniela Ferechová
Title of Thesis: Study of the influence of tablet mixture
 composition on the flow and consolidation
 properties

Good flow properties of a tableting mixture play an important role in the manufacturing of tablets. Flow behaviour of the commercial (original) tableting mixture with poor flowability was evaluated in this thesis. The main aim was to find alternative fillers that may improve its flow. The granulometric characteristics and flowability of eight types of lactose and microcrystalline cellulose and their binary mixtures were studied. In comparison to the original tableting mixture, the proposed modified one with both original fillers were replaced with new ones showed significantly better flow properties with steady state flow through the hopper orifice having a diameter of 10 mm. The results were confirmed using powder rheometer. The lower shear stress necessary to achieve flow under different normal loads as well as approximately 72 times lower cohesion value were detected for the modified tableting mixture.

3 Zoznam skratiek

Skratka	Jednotka	Význam
AA	°	Lavínový uhol (avalanche angle)
AIF	°	Uhol vnútorného trenia (angle of internal friction)
AOR	rad	Sypný uhol (angle of repose)
AOR _E	°	Sypný uhol (angle of repose)- Erweka
AOR _P	°	Sypný uhol (angle of repose)- prototyp
API		Účinná látka (active pharmaceutical ingredient)
BE	mJ/kg	Energia k vyvolaniu lavíny (break energy)
BFE	mJ	Základná energia toku (basic flowability energy)
C	kPa	Kohézia
CI		Index stlačiteľnosti (Compressibility index)
cot		Funkcia kotangens
CPS	%	Stlačiteľnosť (compressibility)
d _b	g/ml	Sypná hustota (bulk density- volumeter)
d _c	g/ml	Sypná hustota- valec (bulk density- cylinder)
d _p	g/ml	Sypná hustota- kužeľ (density of pile)
d _t	g/ml	Hustota po sklepaní (tapped density)
E		Označenie merania na prístroji Erweka GT
EP		Excipress TM GR 150 (ArmorPharma)
FF		Toková funkce (flow function)
FRI		Index rýchlosti toku (flow rate index)
h	cm	Výška
HR		Hausnerov pomer
LANF		Bezvodná laktóza NF DT (Foremost)
LAST		Bezvodná laktóza Supertab [®] 21AN (DMV)
m	g	Hmotnosť
MCC		Mikrokryštalická celulóza
MCC 101		Mikrokryštalická celulóza Avicel [®] PH 101 (Dupont)
MCC 112A		Mikrokryštalická celulóza Avicel [®] PH 112 (FMC)
MCC 112V		Mikrokryštalická celulóza VIVAPUR [®] type 112 (JRS)

MCC 200		Mikrokryštalická celulóza Avicel [®] PH 200 (FMC)
MCC 301		Mikrokryštalická celulóza VIVAPUR [®] type 301 (JRS)
MT		Modifikovaná tabletovina
MTA		Priemerný čas na vznik lavíny (mean time to avalanche)
N		Počet sklepnutí
NF		Netečie (no flow)
OT		Originálna tabletovina
P		Označenie merania na prístroji prototyp
Q	g/s	Rýchlosť toku (mass flow)
r	cm	Polomer základne
R ²		Koeficient determinancie
rpm		Otáčky za minútu (revolutions per minute)
SD		Smerodajná odchýlka
SE	mJ/g	Špecifická energia (specific energy)
SI		Index stability
SSA	m ² /kg	Špecifická plocha povrchu (specific surface area)
tan		Funkcia tangens
V	ml	Objem
		Rozmer častíc odpovedajúci 10 % alebo 90 %
x10, x90	μm	kumulatívnej početnosti
		Rozmer častíc odpovedajúci 50 % kumulatívnej
x50	μm	početnosti (medián)
π		Pí (Ludolfovo číslo)
σ	Pa	Normálové (konsolidačné) napätie
σ c	Pa	Medzné napätie
σ ₁	Pa	Hlavné základné napätie
σ ₂	Pa	Vedľajšie základné napätie
σ _t	Pa	Pevnosť v ťahu
τ	Pa	Šmykové napätie (trajektória klzu)

4 Zadanie

Diplomová práca je zameraná na štúdium sypných a konsolidačných vlastností reálnej tabletoviny s problematickým sypným chovaním a jej jednotlivých zložiek.

Teoretická časť sa preto zaoberá faktami ovplyvňujúcimi tokové chovanie a metódami hodnotenia sypných vlastností, vrátane šmykového testu.

V experimentálnej časti budú využité štandardné liekopisné postupy hodnotenia sypných vlastností, ako je sypná hustota a hustota po sklepaní, sypný uhol a rýchlosť sypania otvorom násypky. Tieto vlastnosti budú nasledovne hodnotené tiež pre vybrané zmesi pomocných látok, v ktorých budú niektoré zložky nahradené chemicky rovnakou, ale technologicky upravenou pomocnou látkou. Finálne práškové zmesi a kompletná modifikovaná tabletovina, budú hodnotené pomocou práškového reometra. Na základe výsledkov hodnotenia sa očakáva návrh modifikovaného zloženia s lepšími sypnými vlastnosťami.

5 Úvod

Tablety ako typický zástupca pevných liekových foriem majú v terapii široké uplatnenie. Vyrábajú sa v rôznych veľkostiach a tvaroch. Príslušnú dávku liečivej látky obsahujú s veľkou presnosťou. Ich výroba nie je nákladná a sú lacnejšie ako ostatné liekové formy.¹ Predpokladom ich úspešnej farmaceutickej výroby je dobrá sypnosť prášku (tabletoviny). Sypnosť môže ovplyvniť širokú škálu farmaceutických procesov ako mletie, plnenie foriem v tabletovacích lisoch, plnenie kapsúl, poťahovanie a ďalšie. Mnohé z týchto procesov vyžadujú dobrý, konzistentný a predvídateľný tok, aby sa zaistila požadujúca kvalita produktu.

Tokové vlastnosti majú komplexný charakter a závisia na mnohých vonkajších i vnútorných faktoroch, akými sú distribúcia veľkosti častíc, tvar častíc, vlhkosť, interpartikulárne sily, povrchové vlastnosti častíc, či podmienky prostredia. Taktiež metódy zaobchádzania sú významné, preto je chovanie práškov len ťažko predvídateľné a vo veľkovýrobe sa často využívajú empirické skúsenosti, pričom celkový proces je náročný na materiál, čas i financie.²

Tokové vlastnosti prášku môžu byť charakterizované širokou škálou metód. Rozdielne metódy charakterizácie kvantifikujú tok prášku odlišne, vzhľadom na rozdiely v povahe a stupni stresu, ktorý pôsobí na látku počas merania. Medzi základné a najčastejšie používané metódy patrí sypný uhol, sypná hustota a hustota po sklepaní, vytekanie otvorom a šmyková cela. Niektoré metódy boli navrhnuté pre určitý typ prášku. Napríklad šmyková cela sa hodí viac pre kohézne prášky, naopak sypný uhol pre voľne tečúce prášky. Medzi metódy náročnejšie na operátora patrí šmyková cela, alebo FT4 práškový reometer Freeman.^{3,4}

Vďaka komplexnej, na podmienkach prostredia závisiacej a často multidimenzionálnej povahe práškov je však nepravdepodobné, že niektorý test poskytuje kompletný popis správania prášku pri dynamických podmienkach.⁵

Táto práca sa zaoberá hodnotením sypnosti a konsolidačného chovania komerčnej tabletoviny a štúdiom vplyvu zmeny kompozície na tieto vlastnosti.

6 Teoretická časť

6.1 Tokové chovanie prášku

Mnoho farmaceutických procesov zahrňujúcich mletie, prenos, uskladnenie, plnenie, lisovanie, či fluidizáciu, znamená prácu s práškom. Prášok je dvojfázový systém pozostávajúci z pevných častíc, ktoré sú v kontakte s plynom. Podiel plynnej fázy v prášku významne ovplyvňuje jeho chovanie. Farmaceutický priemysel sa v značnej miere spolieha na dobré tokové vlastnosti látok.

Hlavným dôvodom merania sypnosti prášku je vzťah medzi sypnosťou a chovaním prášku v procese výroby. Dobrá sypnosť udeľuje finálnemu produktu kvalitu, čo sa týka hmotnostnej a obsahovej rovnomernosti. Tiež má vplyv na dobu miešania, silu kompresie, efektivitu výrobného procesu, určuje aký typ zariadenia sa použije. Tok prášku môže tiež ovplyvniť výber pomocnej látky, typ granulácie, či spôsob lisovania. V extrémnych prípadoch môže sypnosť látky určiť úspech, či neúspech výroby produktu. Tokové vlastnosti látky sa využívajú počas vývoja pre predpoveď tokového správania látky v prístroji.⁶

Sypnosť alebo tok prášku je zjednodušene schopnosť prášku tiecť. Všeobecne je definovaná ako relatívny pohyb častíc pomedzi susediace častice alebo pozdĺž určitého povrchu.⁵ V liekopisoch sa často hodnotí sypnosť prášku na škále od voľne tečúcich po netečúce. Jedná sa však o multifaktorové chovanie. Sypnosť spolu so schopnosťou konsolidovať sa reprezentuje komplexnú charakteristiku voľne nasypného prášku a je závislá na fyzikálno- chemicko- mechanických vlastnostiach častíc ovplyvňujúcich tok prášku a vlastnostiach meriaceho zariadenia.⁷ Presnejšia definícia je teda schopnosť daného prášku tiecť požadovaným spôsobom v určitom zariadení, vychádza z pozorovaní a mala by odkazovať na popis toku (tečie alebo netečie) v tomto zariadení.⁶

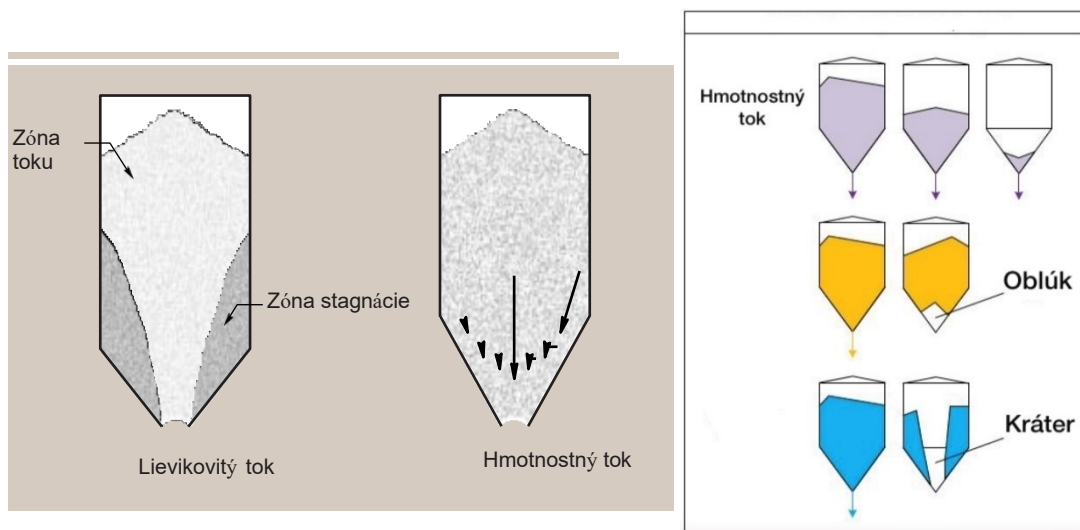
Špecifické sypné vlastnosti a vlastnosti prášku, ktoré ovplyvňujú tok a sú merateľné, sa nazývajú tokové vlastnosti. Patrí medzi ne hustota, kohézne sily a trenie o steny. Tokové vlastnosti sa vzťahujú na sypký materiál. Jeho správanie vyplýva z kohéznych síl pôsobiacich na jednotlivé častice, ako van der Waalsove, elektrostatické sily, povrchové napätie, trenie a podobne.⁶

6.1.1 Typy tokového chovania

Existujú dva hlavné typy tokového chovania závisiace na geometrii násypky a tokových vlastnostiach prášku, ktoré majú významný vplyv na správanie prášku počas sypania otvorom z násypky.⁶

Pri lievikovitom toku (*first in- last out*) sa nad otvorom násypky vytvára v strede aktívny kanál (zóna toku) s netečúcim práškom po bokoch násypky (mŕtva zóna, či zóna stagnácie). Ako hladina prášku v násypke klesá, vrstvy netečúceho prášku po bokoch môžu, či nemusia klzať do aktívneho kanála v strede, čo vedie k vytvoreniu stabilného krátera.⁵

V hmotnostnom toku (*first in- first out*) je pri vypúšťaní násypky vždy všetok prášok v pohybe. Prášok zo stredu aj z okraja sa pohybuje smerom k otvoru. Hmotnostný tok poskytuje stály prietok s konštantnou objemovou hustotou, ktorý je jednotný a dobre kontrolovaný. Základné požiadavky pre dosiahnutie hmotnostného toku zahŕňujú použitie dostatočne širokého otvoru násypky, aby sa zabránilo tvorbe oblúka a zabezpečenie dostatočne strmých a hladkých stien násypky, aby bol podporený tok pozdĺž nich.⁶



Obrázok 1 Lievikovitý a hmotnostný tok prášku. Tvorba oblúka a krátera. Upravené podľa citácie.^{6,8}

6.1.2 Tokové problémy

Existuje niekoľko typov problémov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri prechode prášku zariadením. Tieto problémy sú spojené so stavom zavzdušnenia prášku, či zmenami

hustoty.⁶ Súvisia najmä priamo s procesom vyprázdnenia prášku z násypky. Sú známe tým, že spôsobujú značné komplikácie pri priemyselnej, či laboratórnej manipulácii s práškami. Príklady tokových problémov zahrňujú tvorbu oblúka (*arching*), lievikovitý tok (*funnel flow*), tvorbu krátera (*ratholing*), nepravidelný tokový vzorec (*erratic flow pattern*), pulzné chovanie (*flooding*) a segregáciu. Tieto problémy sa môžu objaviť ako výsledok charakteristík prášku alebo nevhodnou konštrukciou procesného zariadenia. Výsledkom môže byť blokáda potrubia počas transportu, či závažná aglomerácia alebo spekanie.⁵

Príčinou tokových problémov sú často častice o veľkosti do 20 μm , ktoré vykazujú značné povrchovo aktívne sily. Tie zvyšujú adhéziu medzi časticami navzájom a časticami a povrchom steny násypky. Tvorba krátera a oblúka je výsledok konsolidácie prášku počas prenosu v zariadení. Toto správanie súvisí s kohéznymi silami prášku, ktoré sú funkciou pôsobiaceho konsolidačného tlaku. Van der Waalove, kapilárne a elektrostatické sily sú známe tým, že prispievajú ku kohézii voľne nasypaného prášku v závislosti na veľkosti, tvare častíc, drsnosti ich povrchu, ako aj na podmienkach procesu, ako je vlhkosť okolia, teplota a tlak.⁹

Odhladnuc od príčiny, tokové problémy prášku môžu spôsobiť hmotnostnú a dávkovú nerovnomernosť výslednej liekovej formy, a tým zastavenie kontinuálnej produkcie či ekonomické straty výrobcu.⁵

Klenba (*arching*)

Klenba je forma tokovej obštrukcie, ktorá vzniká ako výsledok tvorby oblúka pri otvore z násypky.⁵ Vyskytne sa, ak sa častice prášku vzájomne zablokujú a sformujú stabilnú štruktúru v oblasti otvoru násypky. Zúženie otvoru, či pasáže cez hrdlo násypky môže viesť k tvorbe klenby v prípade kohéznych aj voľne tečúcich práškov.¹⁰ Klenba potom nesie váhu celého obsahu zásobníka a zabraňuje jeho vyprázdneniu.⁶ Spôsobí kompletnú blokáciu toku prášku, pokým sa na násypku neaplikuje vonkajšia sila, ako vibrácie, či klepanie. V násypke to môže viesť k prerušovanému toku prášku, či dokonca k jeho úplnému zastaveniu.¹⁰

Existujú dva typy klenby. Klenba môže byť spôsobená mechanickou obštrukciou (*interlocking arching*) pri výstupe z násypky, ak sú častice prášku príliš veľké vzhľadom k otvoru násypky alebo sú častice hrubozrnné. V takomto prípade sa oblúk

vytvorí aj pri voľne tečúcich materiáloch vďaka mechanickej blokácii a zakliesneniu medzi časticami.

Naopak kohézna klenba vzniká ako výsledok konsolidačných síl a kohézie prášku, najmä takých, ktoré sa skladajú z veľmi jemných častíc. Kohézne sily súvisia s neobmedzenou medzou klzu (*unconfined yield strength*), uhlom vnútorného trenia a tokovou funkciou prášku. Určením týchto parametrov (pomocou šmykového testu) je možné odhadnúť minimálny uhol sklonu násypky a veľkosť otvoru násypky pre dosiahnutie hmotnostného toku a zníženie pravdepodobnosti vzniku klenby, vypočítané pre daný prášok.

V oboch prípadoch je tvorba klenby ovplyvnená geometriou otvoru násypky a povahou meraného prášku. Zväčšenie priemeru otvoru násypky zvyčajne vyrieši oba typy tvorby klenby, pretože čím je väčší priemer otvoru násypky, tým je vyššia pravdepodobnosť, že sa oblúk destabilizuje.^{5,10}

Kráter (*ratholing*)

Kráter je stabilná dutina, ktorá sa vytvára priamo nad otvorom násypky. Materiál po stranách stagnuje a po aplikácii vonkajšej sily sa uvoľní. Ak dôjde ku kolapsu krátera, padajúce častice strhávajú so sebou vzduch a stávajú sa prevzdušenými.⁶

Príčinou tvorby krátera je lieviovitý tok (**Obrázok 1**). V tomto prípade dochádza k vyprázdneniu prášku iba v mieste zóny toku, kde je prášok relatívne voľne tečúci. Prášok v zóne stagnácie sa môže vyprázdniť z násypky iba ak je zóna toku už vyprázdnená. Ak je prášok kohézny, môže sa po čase v zóne stagnácie konsolidovať a zostať po bokoch násypky ako stabilná štruktúra vytvárajúca kráter. Ten sa tiahne od otvoru násypky až navrch práškovej vrstvy.

K lieviovému toku dochádza vtedy, ak prášok nemôže sklznúť dole pozdĺž stien násypky, kvôli veľkej trecej sile, alebo v prípade, ak steny násypky nie sú dostatočne strmé.⁵ Pravdepodobnosť vzniku stabilného krátera sa zvyšuje, ak je medza klzu materiálu väčšia ako obvodové tlakové napätie, ktoré pôsobí na prášok v blízkosti stien krátera. I v tomto prípade môže pomôcť šmykové testovanie, najmä hodnotenie stenového trenia.¹¹

Segregácia

Ďalším významným problémom heterogénnych častíc je segregácia zložiek. Môže sa objaviť aj napriek tomu, že vzorka je pôvodne homogénna, a je spôsobená rôznymi vlastnosťami materiálov. Segregácia sa objavuje ako pri plnení násypky, tak i pri jej vyprázdňovaní. Napríklad ak nasypeme častice na vrch hromady prášku alebo do násypky, väčšie a hustejšie častice s väčšou zotrvačnosťou budú mať tendenciu sa kotúľať po hornej časti hromady prášku smerom k okraju. Naopak jemné častice budú hromadou prášku ľahšie zastavené a umiestnené v strede násypky. Táto spontánna segregácia vedie k rozdeleniu jemných častíc a veľkých častíc do vrstiev pripomínajúcich vianočný stromček.¹²

Pri segregácii častíc voľne nasypaného prášku dochádza k redistribúcii častíc prášku, ktorá je založená na fyzikálnych charakteristikách prášku ako je veľkosť a tvar častíc, hustota a/alebo drsnosť povrchu. Tento proces sa vyskytuje s väčšou pravdepodobnosťou u voľne nasypaného materiálu, ktorý je voľne tečúci alebo má nízku kohéziu, čo znamená, že sily medzi časticami sú slabé. Naopak zle tečúce prášky vykazujú vysokú kohéziu a tým aj silnejšie medzičasticové sily, ktoré znižujú tendenciu častíc segregovať znižujú. Segregácia môže mať negatívny vplyv na kvalitu produktu, pretože ak sa v násypke objaví lievikovitý tok, jemnejšie častice sa môžu vypúšťať prednostne pred hrubšími časticami.⁵

Pulzný tok (*flooding*)

Vypúšťanie jemných zavzdušnených práškov z násypky môže spôsobiť pulzný tok.⁶ Jeho príčinou je, že prášok naplnený do násypky nemá dostatočný čas na odzdušnenie a tlak vzduchu zadržaného vo vrstve prášku pôsobí pri vypúšťaní z násypky ako hnacia sila.^{5,6,13} Ak počas vyprázdňovania násypky dôjde k náhlemu uvoľneniu väčšieho množstva prášku, vzniká pulzné chovanie. Tento tok často vzniká vo fluidnej vrstve, v lavínach, či toku veľmi jemných materiálov z násypky.^{14,15}

Nepriavidelný tok môže vzniknúť ako výsledok striedajúcich sa typov tokovej obštrukcie. Ak dochádza k striedavému vzniku klenby a krátera, tok prášku z násypky sa môže kedykoľvek nepredvídateľne zastaviť a znovu spustiť.⁵ Pri kolapse krátera

strhávajú padajúce častice so sebou vzduch a stávajú sa dočasne tečúcimi, následne sa znovu objaví obštrukcia.^{5,6}

Chovanie pri odvzdušňovaní v násypke (napr. maximálny tlak vzduchu) sa môže vypočítať na základe priepustnosti a stlačiteľnosti prášku, ako aj rýchlosti privádzania prášku a geometrie násypky. Tieto parametre sa môžu použiť na určenie potenciálu pre pulzný tok a segregáciu, čo napríklad umožňuje práškový reometer.^{5,6}

Hoci väčšina problémov je špecifická, najmä pre jemné a kohézne prášky. Voľne tečúce granuláty sú tiež náchylné k niekoľkým problémom a ani u voľne tečúcich látok v násypke so strmými stenami nie je vždy garantovaný vznik hmotnostného toku.¹²

6.1.3 Riešenie problémov

Z pohľadu technológie sa môže zdať násypka ako jednoduché zariadenie, avšak pre úspešnú prácu musia byť splnené určité kritéria. Ideálna násypka musí byť schopná na určitý čas uchovať požadované množstvo materiálu a zaistiť pravidelný tok behom vyprázdňovania so žiadúcou rýchlosťou toku.¹⁶

Priebeh vypúšťania prášku z násypky úzko závisí na **geometrii násypky**. Definícia geometrie je všeobecne založená na kompromise medzi veľkou úložnou kapacitou a pravidelným tokom častíc. V priemysle sa pracuje so širokou paletou geometrií násypiek, ktoré sa líšia vzájomne podľa tvaru koncovky, tj. časti pre vypúšťanie. Je zrejmé, že násypky s plochým dnom poskytujú maximálnu kapacitu, ale na druhú stranu môžu byť dôvodom vzniku lievikovitého toku a zóny stagnácie. Násypky so strmými stenami (kónické) sa skladajú obvykle z hornej valcovej a dolnej kónickej časti, viac či menej hlbokaj, či strmej. Zlepšujú tok, ale úložný objem majú menší.

Hlavným cieľom pre dosiahnutie spoľahlivého toku je zabrániť vzniku klenby a krátera. Dostatočná veľkosť otvoru násypky pre prekonanie kohéznej tvorby klenby a väčší aktívny kanál, ako je kritický rozmer krátera sú dve základné podmienky pre zaistenie bezproblémového toku.¹⁶

Najpoužívanejšie geometrie prierezu otvoru násypky sú kruhové a obdĺžnikové. K aktivácii toku prášku v násypke sa dá použiť aj **špeciálna vložka (insert)**.^{6,12} Matematickým popisom závislosti rýchlosti sypania na priemere otvoru, veľkosti častíc a hustote materiálu sa zaoberajú tiež napríklad rovnice sypania.¹⁷

Vzniku krátera je možné predísť tiež **úpravou steny násypky**, alebo zmenou jej konštrukcie. Vhodnou úpravou je možné dosiahnuť nižšie trenie steny (*wall friction*). Trenie steny môže byť vyjadrené pomocou uhlu trenia steny, alebo pomocou koeficientu klzného trenia. Čím je väčší koeficient klzného trenia, tým musia byť steny násypky strmšie, aby pozdĺž nich mohol prášok tiecť.⁶

Tok môže byť tiež podporený pridaním určitých pomocných látok uľahčujúcich sypanie alebo redukujúcich trenie.⁹ **Mazadlá** sú zvyčajne pridávané, aby redukovali trenie o stenu a v matrici tabletovacieho lisu. Môžu tiež absorbovať vlhkosť z povrchu častíc, čím vzniknú suchšie a lepšie tečúce častice. Množstvo pridaného mazadla, rozsah a dĺžka miešania majú vplyv na výsledné vlastnosti zmesi, najmä tok prášku a deformačné správanie, ale ovplyvňujú tiež pevnosť výsledných tabliet a rýchlosť uvoľňovania liečiva. So zvyšujúcim sa množstvom mazadla vo formulácii sa pevnosť a rýchlosť disolúcie znižuje. V mnohých komerčných prípravkoch sa ako mazadlá používajú napríklad magnéziu stearát, kyselina stearová, fumarát a sulfát sodný. Množstvo mazadla v tabletovine sa pohybuje okolo 0,5-1,0 %. Vyšší obsah nemá väčší benefit a spája sa s výskytom vyššie zmienených problémov.

Klzné látky (mastenec, koloidný oxid kremičitý) sú zväčša inkorporované za účelom zlepšenia tokových vlastností granulátu alebo prášku. Mechanizmom účinku klzných látok je vytvorenie súvislej vrstvy na častici, ktorá redukuje nerovnosti na jej povrchu, čo zníži trecí odpor medzi nimi. Vrstva tiež pôsobí ako fyzická bariéra medzi časticami, redukujúca ich vzájomné príťažlivé pôsobenie.¹⁸

Podobný efekt majú metódy modifikácie povrchu, ako je **suché pot'ahovanie**. Suché pot'ahovanie upravuje povrch častice tým, že na makročastice prášku sa nechajú prilnúť nanočastice, ktoré vytvárajú súvislý povlak. Zväčšujú vzdialenosť medzi časticami a obmedzujú kontakt plôch dvoch susediacich častíc. Nano-pot'ah (*nano-coating*) sa správa ako umelé povrchové výbežky, ktoré efektívne redukujú van der Waalove sily, čo zlepšuje synnosť prášku.¹⁹

Vo farmaceutickej technológii je ďalším možným riešením nevhodného toku prášku zväčšenie veľkosti častíc v procese granulácie.

6.2 Faktory ovplyvňujúce tokové chovanie látok

Tok prášku je priamo ovplyvnený charakteristikami jednotlivých častíc ako je ich veľkosť, tvar, hustota, veľkosť povrchu, obsah vlhkosti a vlastnosti voľne nasýpaného prášku. Dôležitým faktorom je tiež schopnosť prášku rozptýliť zachytený vzduch a história prášku, čiže ako sa s práškom pred meraním manipulovalo, či je voľne nasýpaný (prevzdušnený) alebo je sklepaný (konsolidovaný). Podmienky vonkajšieho prostredia ako vlhkosť, teplota, podmienky procesu, typ zariadenia a doba skladovania môžu tiež značne ovplyvniť výsledky merania. Iné vplyvy zahrňujú elektrostatické, magnetické sily, či lepivosť, ale aj keď to sú relatívne menej významné faktory, v kombinácii s vyššie zmienenými faktormi, môžu prispieť k ovplyvnení sypného chovania.^{3,20}

6.2.1 Vnútorne faktory

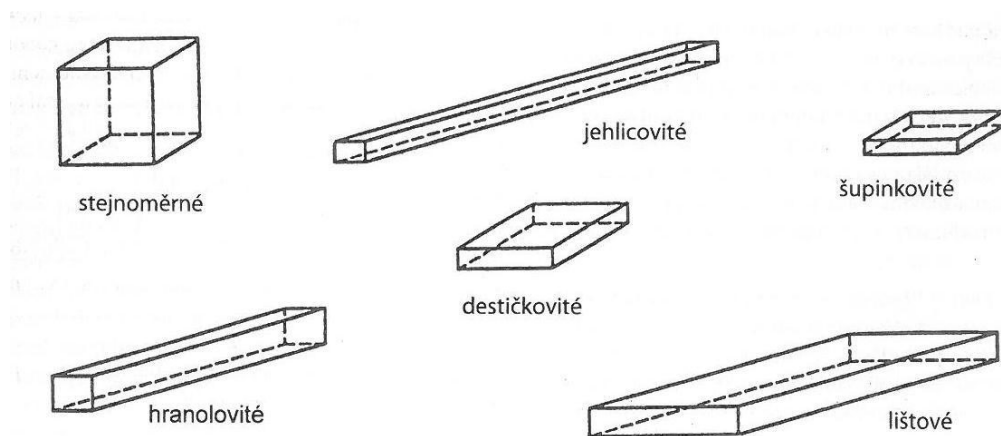
6.2.1.1 Granulometrické charakteristiky

Veľkosť, tvar častíc a povrchu patria medzi kľúčové determinanty sypnosti prášku. Pre charakteristiku tvaru častíc sa často používajú obrázky získané zo skenovacej elektrónovej mikroskopie, alebo mikroskopie. Veľkosti je možné sledovať tiež pomocou laserovej difrakcie.¹³

Tvar a veľkosť častíc

Napriek veľkej snahe charakterizovať častice prášku, je v praxi značná medzera medzi sofistikovaným popisom tvaru častice a chovaním voľne nasýpaného prášku.¹³ Vo všeobecnosti sa dá ale povedať, že tokové chovanie je primárne funkcia guľatosti a distribúcie veľkosti častíc.

Tvary častíc sa líšia od ihlicovitého tvaru cez doštičkový k sférickému. Pre charakterizáciu tvaru častíc sa používa niekoľko termínov, ktoré uvádza napríklad *Český liekopis 2017*.²¹



Obrázok 2 Popis tvaru častíc podľa Českého liekopisu 2017.²¹

Z ďalších granulometrických charakteristík je treba zmieniť **sféricitu**, ktorá je definovaná ako priemer guľovitej častice, ktorá má rovnaký objem ako skúmaná častica. Častice, ktoré sú takmer guľovitého tvaru majú hodnotu sféricity blízku nule.¹³ Vo všeobecnosti platí, že väčšie a guľatejšie častice vykazujú lepší tok ako malé a nepravidelné. Častice o veľkosti nad 150 μm tečú voľne, zatiaľ čo častice menšie ako 20 μm sú považované za kohézne. So zmenšením častíc sa zvyšuje kohézia, čo vedie k horšej sypnosti: obvykle sa uvádza, že sypnosť prášku je nepriamo úmerná tretej mocnine priemeru častíc.⁴ V praxi využívame stredné hodnoty, kde patrí stredný rozmer medián a modus. Pre symetrickú distribúciu sú všetky stredné hodnoty zhodné. Naopak pre asymetrickú distribúciu budú všetky tri hodnoty odlišné.

Medián je stredná hodnota, ktorá rozdeľuje distribúciu na dve rovnaké polovice veľkosti častíc. Je označovaný ako D_{50} alebo x_{50} . Určuje sa z kumulatívnej distribučnej krivky. D_{v50} alebo $D_{v0.5}$ je medián pre objemovú distribúciu.

Modus je maximum frekvencie distribúcie. Zjednodušene sa jedná o najvyšší bod na distribučnej krivke. Modus reprezentuje najčastejšie sa vyskytujúcu veľkosť častíc, respektíve rozmedzie veľkostí v distribúcii.

Ďalej sa používa pojem objemovo **ekvivalentný priemer**, čo je priemer sférickej častice s rovnakým objemom a podobne **povrchovo ekvivalentný priemer** je priemer sférickej častice s rovnakým povrchom ako meraná častica.

Okrem toho je možné vyjadriť **plošne ekvivalentný priemer**, čo je priemer obvodu kruhu s rovnakou projekčnou plochou ako má premietnutá častica.¹³

Aj keď analýza veľkosti častíc je najlepší spôsob ako charakterizovať určitý materiál, iba priemerná veľkosť častíc meranej látky nie je postačujúca. Najčastejším spôsobom vyjadrenia výsledkov granulometrie je distribučná krivka, kumulatívna krivka a vyjadrenie hodnôt x_{10} , x_{50} a x_{90} (μm). Široká distribúcia a obzvlášť vysoký podiel malých častíc v objeme prášku tokové vlastnosti značne zhoršuje. Pre vyjadrenie šírky distribúcie je najčastejšie používaný výpočet spanu. V rovnici (1) hodnota x_{50} je medián, x_{90} a x_{10} charakterizujú okraj distribúcie.^{3,22}

$$Span = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \qquad \text{Rovnica 1}$$

Ako už bolo uvedené, vo všeobecnosti väčšie častice vykazujú lepšie tokové vlastnosti, ako následok účinku gravitácie, ktorý preváži nad príťažlivými silami medzi časticami, ako sú van der Waalove sily. So zmenšujúcou sa veľkosťou častíc sa van der Waalove sily stávajú dominantnejšie, čo prispieva k zvýšeniu kohéznych síl, najmä ak sú častice menšie ako 20 μm . Pre častice veľkosti do 10 μm dochádza k vyrovnaniu pôsobenia kohéznych síl a gravitácie. Mikronizáciou sa teda významne zvýšia interpartikulárne sily a častice majú tendenciu mať zlý tok s vysokým sklonom k aglomerácii.³

Štruktúra povrchu

Okrem granulometrických charakteristík možno za prediktor tokového chovania prášku považovať aj nepravidelnosť povrchu častíc.

Mapovanie povrchu (topografia) je metóda detailného popisu povrchu častíc, od ktorého závisia sily medzi časticami. Na tento účel sa používajú rôzne metódy štatistickej distribúcie so zreteľom na priemernú veľkosť výčnelkov na povrchu častíc, nazývaných asperity, a na ich distribúciu. Povrch môže byť tiež charakterizovaný svojou fraktálnou dimenziou, či častejšie fraktálnou dimenziou projekčnej plochy. Použitie lavínových experimentov poskytuje dobrú koreláciu medzi fraktálnou dimenziou a sypnosťou pomocných látok. Pokiaľ je povrch častíc zväčša nepravidelný, ich hodnota fraktálnej dimenzie pre projekčnú plochu sa blíži číslu 2. Platí, že čím je vyššia hodnota fraktálnej dimenzie, tým je tok prášku horší.^{7,13}

Hustota a porozita

Ako bolo vyššie spomenuté, prášok je dvojfázový systém pozostávajúci z pevnej a plynnej fázy.⁶ Dôležitou charakteristikou prášku je ich porozita. Prítomnosť pórov, ich veľkosť a priestorové usporiadanie riadi vlastnosti prášku, ako je pevnosť, rozpúšťanie, či dezintegrácia v kvapalnom médiu.²³

Póry je možné popísať ako dutiny a kanáliky, ktoré sú súčasťou častice. Označuje sa pojmom intrapartikulárna porozita, ktorá ovplyvňuje hustotu jednotlivých častíc. Póry môžu ale tiež predstavovať voľný priestor medzi časticami vo vrstve prášku, v aglomerátoch, alebo výliskoch, kedy sa jedná o interpartikulárnu porozitu. Tá ovplyvňuje hustotu práškového lôžka.²³ Z toho dôvodu rozlišujeme pravú, zdanlivú a sypnú hustotu práškov podľa toho, či ide o pravý objem častíc, alebo objem zahŕňajúci intrapartikulárne, prípadne intra- aj interpartikulárne priestory.¹ Porozita prášku teda úzko súvisí s pojmami **hustota** voľne nasýpaného prášku a hustota po sklepaní.²⁴

Hustota pevných častíc môže dosahovať rôzne hodnoty v závislosti na metóde použitej k meraniu ich objemu. Existujú tri hlavné spôsoby vyjadrovania hustoty pevných častíc. **Pravá hustota** zahrňuje iba pevnú frakciu materiálu. Pravá hustota látky je pomer hmotnosti k objemu najmenej stavebnej jednotky kryštálu s výnimkou všetkých dutín, ktoré nie sú základnou časťou molekulového usporiadania. Jedná sa o vnútornú vlastnosť špecifickej kryštálovej štruktúry látky a mala by byť nezávislá na metóde stanovenia. Pravá hustota sa stanovuje výpočtom za použitia kryštalografických údajov, napr. z röntgenovej difrakcie.²⁵

Hustota častíc zahrňuje aj objem pórov medzi časticami (uzavreté alebo experimentálne nedostupné otvorené póry, ktoré sú izolované od vonkajšieho povrchu a do ktorých nie sú schopné prenikať kvapaliny), čiže berie do úvahy pravú hustotu aj porozitu častíc. Hustota častíc závisí na zmeranom objeme, ktorého hodnota je závislá na metóde merania.²⁵ Vo väčšine prípadov je hustota častice hustotou voľne nasýpaného materiálu, z ktorého pochádza. V praxi sa pri meraní dané množstvo suchého prášku odváži a určí sa jeho objem objemom tekutiny, ktorú vytlačí. Ak je tekutinou kvapalina, alebo plyn, nazývame túto techniku kvapalinová alebo plynová pyknometria.²⁴ Pri meraní hustoty plynovým pyknometrom určený objem nezahrňuje objem otvorených pórov, avšak zahrňuje objem uzavretých pórov alebo pórov

nedostupných pre plyn. Vďaka vysokej difúznej schopnosti (difuzivity) hélia, ktoré sa pre meranie používa prednostne, je väčšina pórov pre plyn dosiahnuteľná. Hustota jemne rozmlätého prášku meraná plynovým pyknometrom sa teda všeobecne príliš nelíši od pravej hustoty.²⁵

Pomer objemov dostupných pórov k celkovému objemu, ktorý zaberá dané množstvo pevnej látky vyjadruje **porozita**. Porozitu významne ovplyvňujú interpartikulárne sily. Tie sú ovplyvnené veľkosťou častíc, ich distribúciou a ich tvarom. Pre jemné, suché prášky sú najdominantnejšie van der Waalove príťažlivé sily. Tie môžu podobne obmedziť pohyb jemných, suchých častíc (všeobecne pod 100 μm) a formovať aglomeráty, čím zvyšujú porozitu. Kapilárne sily sú dominantnejšie u vlhkých systémov a zvyšujú porozitu obmedzením pohybu častíc. U hrubých, suchých častíc môžu mať interpartikulárne kapilárne, či van der Waalove sily tiež značný vplyv.

Bežné metódy charakterizujúce štruktúru pórov zahŕňajú vyššie zmienené techniky adsorpcie plynov alebo ortuťová porozimetria.²⁴

Sypná hustota zahrňuje aj prázdny objem vzniknutý medzi časticami usporiadanými vo vrstve prášku. Sypná hustota prášku je pomer hmotnosti voľne nasypanej vzorky prášku k jeho objemu. Keďže zahrňuje aj voľný objem medzi časticami, závisí sypná hustota ako na hustote samotných častíc, tak aj na priestorovom usporiadaní častíc a prevzdušnení prášku v lôži. Sypné vlastnosti prášku závisia na príprave, spracovaní a uchovaní vzorky, čiže na spôsobe zachádzania s ním. K zmene hustoty môže viesť i veľmi slabé narušenie lôže prášku v priebehu konsolidácie. Z toho vyplýva, že sypná hustota je často ťažko merateľná s dobrou reprodukovateľnosťou a pri uvedení výsledkov je preto potrebné špecifikovať za akých podmienok bolo meranie uskutočnené.²⁶

6.2.1.2 Interpartikulárne sily

Mnoho farmaceutických práškov vykazuje zlú sypnosť, čím sú nevhodné pre výrobný proces. To je spôsobené pevnými kohéznymi silami pôsobiacimi medzi časticami vo vzájomnom kontakte. Ak sa dve častice dostanú blízko seba, začínajú sa uplatňovať kapilárne, elektrostatické a van der Waalove sily.

Kapilárne sily sú spôsobené kondenzáciou vlhkosti na povrchu častíc. Pre suché materiály môžu byť tieto sily zanedbateľné v porovnaní s ďalšími dvoma

spomínanými. Zvýšený podiel vlhkosti vo vzduchu môže tiež viesť k tvorbe kapilárnych síl formovaním kvapalinových mostov medzi časticami.

Elektrostatické sily závisia na prítomnosti nábojov v časticách. Jedná sa o triboelektrickú vlastnosť. Ak sú častice rôznych materiálov v kontakte, sú schopné vymieňať si medzi sebou náboje. Tie sú následne zachytené v nevodivých časticách, čo spôsobí nabíjanie izolovaných častíc. V prášku, ktorý je celkovo neutrálny je distribúcia pozitívnych i negatívnych nábojov v rovnováhe. Častice majú však tendenciu sa vzájomne preskupovať, aby sa elektrostatická energia medzi nimi minimalizovala. Preto je vždy predpoklad existencie príťažlivých elektrostatických síl. Vo všeobecnosti je akceptované, že u suchého, neutrálneho, jemného prášku sú elektrostatické sily zanedbateľné v porovnaní s van der Waalsovými.

Van der Waalove sily medzi časticami majú svoj medzimolekulárny pôvod a sú známe tým, že molekuly sa vzájomne priťahujú, aj keď sú úplne neutrálne. Ich pôvod môže byť vysvetlený nasledovne: v akejkoľvek molekule dáva okamžitá pozícia elektrónov okolo protónov jadra vznik konečnému elektrickému dipólu, ktorý následne vytvorí elektrické pole. To polarizuje susediace molekuly a spôsobí na nich vznik dipólu. Tieto dva dipóly vedú k vzniku príťažlivých síl medzi oboma molekulami.^{13,19}

Všeobecne platí, čím menšie sú častice prášku, tým väčší majú povrch a tým silnejšie je pôsobenie síl medzi časticami. Pri absencii kapilárnych, alebo elektrostatických síl sa môžu stať van der Waalove sily prevládajúcimi interakciami medzi molekulami dvoch častíc. Tieto sily sú účinné na krátke vzdialenosti. Keďže van der Waalove sily sú príťažlivé, jemné častice majú tendenciu tvoriť aglomeráty a sú označované ako **kohézne**. U práškov s vysokým podielom malých častíc sa kohézne sily stávajú dominantným faktorom kontrolujúcim tok častíc. Ak majú zrná vyššiu hmotnosť, prekonajú príťažlivé sily medzi nimi, môžu sa po sebe kotúľať a postupne sa zbalia do pevnejších štruktúr a tečú ľahšie. Elektrostatické sily sa stávajú dominantnejšími najmä za dynamických podmienok.^{7,19,27}

Jemné prášky sú výhodné pre mnoho použití, ale vďaka svojej kohézii nevykazujú ideálne vlastnosti pre spracovanie. Typická je zlá sypnosť, nízka porozita a vysoká stlačiteľnosť (kompresibilita). Preto je rozhodujúce pre ich efektívne zaobchádzanie a spracovanie zlepšiť ich vlastnosti. Predpokladajúc, že veľkosť častíc a tvar nemôže

byť zmenený, jedinou metódou je modifikácia povrchu. Vlastnosti povrchu častíc ako drsnosť povrchu a povrchová voľná energia môžu byť modifikované a kontrolované pomocou suchého poťahu za účelom redukcie van der Waalsových síl medzi dvoma časticami pri vzájomnom kontakte,¹⁹ ako bolo zmienené v kapitole 6.1.3.

6.2.1.3 Trenie

Vo vrstve prášku sú častice vo vzájomnom kontakte. Pri pohybe dochádza k ich treniu, ktoré je ovplyvnené troma hlavnými faktormi. Patrí sem kontaktná plocha medzi časticami, typ a sila príťažlivých síl medzi kontaktnými plochami a klzné správanie v oblasti kontaktných bodov. Ďalšie faktory sú veľkosť, tvar a elasticita povrchu materiálu. U práškov bez klznej látky je pozorovaný pokles trenia od ihlicovitých, kubických a hranatých častíc po guľovité. Taktiež vo všeobecnosti väčšie častice s elastickejšim povrchom vykazujú nižšie trenie.⁷

6.2.2 Vonkajšie faktory

Na tokové vlastnosti má vplyv aj **skladovanie prášku** (časový faktor). Dlhodobé vystavenie prášku vzdušnej vlhkosti, či tlaku z vlastnej váhy spôsobí, že častice sú vzájomne v tesnejšej blízkosti. Tým sú zosilnené väzby medzi časticami, čo spôsobí zmeny vlastností častíc a celého prášku. Môže to viesť k dramatickému nárastu kohéznych síl, aglomerácií menších častíc vo väčšie, či k spekaniu. Zmeny **teplôt** môžu vyústiť podobne k zvýšenej konsolidácií, pretože nárastom teploty dochádza k povrchovému topeniu častíc prášku, čo prispieva k zvýšenej lepivosti, tvorbe kvapalinových mostov a ku kohézií. Ako výsledok pôsobenia týchto faktorov, môže byť vyprázdnenie násypky mimoriadne ťažké, až nemožné.⁶

Počas manipulácie s materiálom a počas výrobného procesu dochádza k vibráciám, ktoré vedú k **sklepávaniu** prášku, čo negatívne ovplyvní procesy ako skladovanie, plnenie, či lisovanie. Príčinou problému sú malé častice v prášku, ktorých aglomeráty zachytia veľké množstvo vzduchu. Ako materiál konsoliduje, vzduch sa môže nepredvídateľne uvoľniť. Výsledkom je značná objemová redukcia prášku, dochádza k vzájomnému preusporiadaniu častíc a k redukcii pórov, pričom sa vytvoria väzby medzi časticami. Proces konsolidácie prášku pod gravitačnou silou je obvykle vyjadrený pomocou zmeny sypnej hustoty a teda hustoty po sklepaní. Odhliadnuc od

vyššie zmienených faktorov na časticovej úrovni, závisí konsolidácia prášku tiež na charakteristikách zariadenia ako je frekvencia vibrácií a amplitúda.⁷

Ako bolo vyššie uvedené, vzdušná **vlhkosť** má vplyv na sypnosť prášku, pretože jej pôsobením vznikajú medzi časticami kvapalinové mosty, ktoré sypnosť zhoršujú. Mnohé liečivé a pomocné látky majú tendenciu absorbovať vlhkosť zo svojho okolia, čiže sú hygroskopické. Obsah vlhkosti v látke úzko súvisí so stálosťou látky, ovplyvňuje tokové vlastnosti práškov, ich lisovateľnosť, ako aj tvrdosť a pevnosť granulátu a tabliet.¹ Relatívna vlhkosť prostredia môže ovplyvniť obsah vlhkosti v prášku počas skladovania.

Je známe, že vlhkosť má vplyv na tokové vlastnosti práškov svojou schopnosťou ovplyvniť statické i dynamické správanie granulárnych materiálov. Efekt vlhkosti nie je však ani zďaleka jednoznačný. Vlhkosť ovplyvňuje vodivosť (konduktivitu) povrchu častíc prášku, tvorbu kapilárnych mostíkov a relatívnu vzdušnú permitivitu. Pri nízkej relatívnej vlhkosti vzduchu sa zníži elektrická vodivosť potrebná na rozptyl náboja a relatívna permitivita sa blíži vákovej permitivite. Preto elektrické náboje vyvolané triboelektrickými účinkami vedú k nekontrolovanému elektrickému poľu, elektrostatickým silám medzi časticami alebo medzi časticami a nádobou. Pri vysokej relatívnej vlhkosti vzduchu sa zvyšuje elektrická vodivosť. Medzi susediacimi zrnami sa môžu vytvárať kvapalinové mostíky a zvyšuje sa relatívna priepustnosť vzduchu. V takejto situácii sa elektrické náboje ľahšie rozptyľujú. Prítomnosť kvapalinových mostíkov indukuje tvorbu kohéznych síl vnútri konsolidovaného prášku. Pri stredných hodnotách relatívnej vlhkosti sa očakáva zníženie kohézie. Okrem toho môže vlhkosť modifikovať chemické vlastnosti povrchu zrn, silu van der Waalsových interakcií a trenie v dôsledku lubrikačného efektu.²⁸

Pokusy dokázali, že už pri krátkom vystavení laktózy vyššej vzdušnej vlhkosti má vlhkosť silný vplyv na sypnosť prášku. Dynamika procesu je pomerne rýchla a zvýšenie kohézie je pozorované už do hodiny. Tento efekt súvisel najmä s rozpúšťaním najmenších častíc pokrývajúcich väčšie, čo viedlo k zmene povrchového stavu hrubej laktózy.²⁸

Vlhkosť všeobecne ovplyvňuje kohéziu. Ak je relatívna vzdušná vlhkosť nízka, trenie jednotlivých častíc vyvolá vznik elektrického náboja v prášku, ktorý navodí kohézne sily medzi zrnami. Pri vyššej relatívnej vlhkosti vzduchu dochádza ku kondenzáciám

vlhkosti a tvorbe kvapalinových mostov, čo vyvolá vznik kohéznych síl. Berúc do úvahy oba účinky (triboelektrické a kapilárne), kohézia je minimalizovaná pri stredných hodnotách relatívnej vlhkosti, čo znamená medzi 30 % a 50 %.²⁸

6.3 Metódy hodnotenia sypnosti

Chovanie prášku je veľmi rozličné, a preto je náročná aj charakterizácia prášku. Žiadna metóda nedokáže charakterizovať tokové vlastnosti farmaceutických práškov samostatne. Metódy charakterizácie kvantifikujú tok prášku odlišne, vzhľadom na rozdiely v povahe a stupni stresu, ktorý pôsobí na látku počas merania.

Metódy môžu preto byť rozdelené podľa niekoľkých kritérií. Podľa pohybu prášku počas merania delíme metódy na statické a dynamické. Pre statické metódy platí, že jednotlivé vrstvy v prášku sú počas testovania v minimálnom pohybe. Príkladom je meranie kompresibility pomocou technológie Freeman a šmykovej cely.

Dynamické testy sa vyznačujú tým, že jednotlivé vrstvy prášku testovanej vzorky sú pri meraní v pohybe, napríklad rýchlosť vytekania otvorom, či štandardný dynamický test technológie Freeman.²⁹

Český liekopis 2017 uvádza štyri metódy pre skúšanie toku prášku: sypný uhol, index stlačiteľnosti alebo Hausnerov pomer, rýchlosť vytekania otvorom a šmykovú celu.

Niektoré metódy boli navrhnuté pre určitý typ prášku. Napríklad šmyková cela sa hodí viac pre kohézne prášky, naopak sypný uhol alebo sypanie otvorom pre voľne tečúce prášky. Medzi metódy náročnejšie na operátora patrí šmyková cela, alebo Freemanov práškový reometer.^{29,30,31}

6.3.1 Hustota, index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer

Sypné vlastnosti prášku závisia na príprave, spracovaní a uchovávaní vzorky, čiže na spôsobe zaobchádzania s ňou. Ak je prášok voľne nasypaný do nádoby, zaberá určitý objem, ktorý nazývame sypný objem. Tento objem závisí na priestorovom usporiadaní jednotlivých častíc. To znamená, že vrstva prášku obsahuje častice prášku a voľný priestor. Výsledný objem závisí tiež na niekoľkých faktoroch, ako sú trecie a interpartikulárne sily, ako už bolo popísané v predchádzajúcich kapitolách.

Podiel hmotnosti prášku k jeho objemu sa nazýva **sypná hustota**⁵ a vyjadruje sa v gramoch na mililiter. Hodnota sypnej hustoty je často ťažko presne

reprodukovateľná a závisí na použitej metóde. K jej určeniu sa používa niekoľko metód využívajúcich nádoby s definovaným objemom, napr. odmerný valec, volumeter, či meranie v odmernej nádobe.

Ak je na nádobu aplikovaná dostatočná vonkajšia energia, dôjde k prerušeniu síl pôsobiacich medzi časticami a k ich preusporiadaniu. Výsledkom je vznik konsolidovanejšieho prášku s vyššou hustotou (**hustota po sklepaní**), so zvyšujúcim sa počtom sklepnutí hustota prášku rastie.^{5,15} Objem danej hmotnosti prášku zahŕňajúceho voľné priestory je meraný pomocou odmerného valca po určenom počte sklepnutí za definovaných podmienok (výška, rýchlosť). Takéto meranie poskytuje konzistentnejšie hodnoty hustoty prášku ako sypná hustota. Pre meranie hustoty po sklepaní sa používa automatický sklepvací prístroj.¹⁵

Pre horšie tečúce látky platí, že interpartikulárne sily prevažujú nad gravitačnými silami. Keďže je potrebné vynaložiť väčšiu energiu na rozrušenie síl medzi časticami, kohézne prášky majú obvykle nižšiu hustotu po sklepaní. Naopak u voľne tečúcich látok prevažujú gravitačné sily nad interpartikulárnymi a takéto prášky majú vyššiu hustotu po sklepaní.

Sypná hustota a hustota po sklepaní ale nie sú samostatné indikátory toku prášku. V roku 1967 vyjadril Carr vzťah medzi sypnou hustotou, hustotou po sklepaní a tokovými vlastnosťami prášku. Tento vzťah popisuje mieru interakcií častíc daného prášku, ako stlačiteľnosť známou pod pojmom Carr index (CI), čiže index stlačiteľnosti, ktorý je definovaný nasledujúcim vzťahom:

$$CI = \frac{d_t - d_b}{d_t} \quad \text{Rovnica 2}$$

Rovnako ako Carr, Hausner si v roku 1967 odvodil podobný vzťah a definoval ho ako kvocient hustoty po sklepaní a sypnej hustoty známy ako Hausnerov pomer (HR):

$$HR = \frac{d_t}{d_b} \quad \text{Rovnica 3}$$

kde d_t je hustota po sklepaní a d_b je sypná hustota. Alternatívne je možné miesto hustôt použiť objem.

Index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer sú použiteľné na nepriame, rýchle a jednoduché vyhodnotenie relatívnej sily interpartikulárnych a trecích síl voľne nasýpaného prášku.

Pre slabo tečúce látky je rozdiel medzi sypnou hustotou a hustotou po sklepaní väčší ako u voľne tečúcich látok a majú vyšší index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer. Za hranicu medzi voľne tečúcimi a slabo tečúcimi látkami sa považuje hodnota $CI = 20 \%$, čo zodpovedá ekvivalentne hodnote HR okolo 1.25. (**Tabuľka 1**).^{5,31}

Tabuľka 1 Popis tokových vlastností v závislosti na indexe stlačiteľnosti a Hausnerovom pomere.³¹

Index stlačiteľnosti (%)	Charakter toku	Hausnerov pomer
1-10	výborný	1,00- 1,11
11- 15	dobrý	1,12- 1,18
16-20	primeraný	1,19- 1,25
21- 25	priemerný	1,26- 1,34
26- 31	zlý	1,35- 1,45
32- 37	veľmi zlý	1,46- 1,59
nad 38	veľmi, veľmi zlý	nad 1,60

Problémom je meranie veľmi zle tečúcich práškov, ktoré potrebujú príliš veľkú energiu na rozrušenie príťažlivých síl medzi časticami a trecími silami medzi časticami a stenou nádoby. V takom prípade sa môže stať, že energia pri sklepaní môže byť nedostatočná na rozrušenie týchto síl a rozdiel medzi sypnou hustotou a hustotou po sklepaní je falošne nízky.⁵

6.3.2 Sypný uhol

Meranie sypného uhla je jednoduchou metódou pre odhad vlastností práškov. Pri sypaní prášku na rovný, horizontálny povrch základne, sa formuje kužeľ prášku, ktorý zvierá s plochou základne určitý uhol, **sypný uhol** (AOR). Jedná o uhol, ktorý má praktický dopad, pretože stena kónickej násypky musí tento uhol presiahnuť, aby došlo k toku prášku.¹⁵

Sypný uhol je nepriamy indikátor proti sebe pôsobiacich síl. Jedná sa o gravitačné sily, ktoré sprostredkujú tok, inter-partikulárne sily a trenie medzi časticami, ktoré mu bránia. Súvisí teda s rezistenciou prášku k pohybu medzi susediacimi časticami.

Hodnota sypného uhlu je tiež závislá na tvare a veľkosti častíc prášku, vrátane distribúcie veľkosti častíc. Hrubé prášky, alebo sférickejšie častice vykazujú vo všeobecnosti nižšie hodnoty sypného uhlu, čo je spojované s lepším tokom.^{5,29}

Tabuľka 2 obsahuje uvedený kvalitatívny opis tekutosti prášku v závislosti na veľkosti sypného uhla.

Existuje niekoľko druhov experimentálnych metód merania sypného uhla, ktoré sa delia na základe dvoch dôležitých premenných:

- výšky medzi násypkou a základňou: výška môže byť konštantná alebo sa môže merať podľa toho, ako sa tvorí kužeľ materiálu.
- priemeru základne: základňa môže byť fixná alebo sa môže meniť podľa toho, ako sa kužeľ tvorí.

K ďalším metódam patrí stanovenie odtokového sypného uhla, či dynamického sypného uhla.³¹ Dynamický sypný uhol dostal svoje meno podľa dynamickej povahy experimentu. Najčastejšie využívaná je metóda lavínového chovania prášku meraná pomocou rotačného valca (popísaná nižšie).⁵

Tabuľka 2 Charakterizácia tokových vlastností prášku podľa hodnoty sypného uhla.³¹

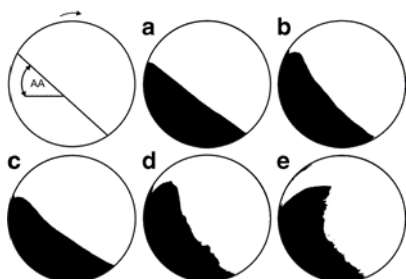
Tok	Sypný uhol (v stupňoch)
výborný	25- 30
dobrý	31- 35
primeraný (nie je nutná pomoc)	36- 40
priemerný (môže sa zadržiavať)	41- 45
zlý (nutné trepanie, vibrácie)	46- 55
veľmi zlý	56- 65
absolútne nevyhovujúci	nad 66

Meranie sypného uhla nie je príliš vhodné pre meranie vysoko kohéznych práškov. Metódy tiež neberú ohľad na konsolidačný efekt prášku a na jeho tokové vlastnosti, čím dochádza k segregácii, hlavne u vzoriek so širokou distribúciou veľkosti častíc. Sypný uhol tiež závisí na faktoroch, ako sú nastavenia experimentu, operátor a metóda. Napriek tomu zostáva sypný uhol stále jednou z najrýchlejších a najjednoduchších metód pre vyhodnotenie toku práškov.⁵

6.3.3 Lavínové chovanie

Lavínové chovanie prášku sa najčastejšie testuje v zariadení typu rotačného valca, ktorý je zaopatrený fotobunkou alebo digitálnou kamerou pre detekciu lavín. Počas rotácie zostáva prášok uložený do uzavretého valca statický vzhľadom ku stenám valca. Ako sa valec otáča, prášok prilnutý k stene sa pohybuje smerom hore až kým nedosiahne kritický bod stability. V tomto bode si ešte prášok zachováva svoj tvar. Uhol, ktorý zvierá voľný povrch masy prášku s vodorovnou osou sa nazýva lavínový uhol (maximálny uhol stability, *avalanche angle, AA*). Pri ďalšej rotácii valca sa prášok pôsobením gravitačnej sily zrúti ako lavína a zaujme novú stabilnú pozíciu. Ak valec rotuje ďalej, prášok dosiahne nový kritický stabilný stav pred tým, ako sa znovu lavínovo zosunie.⁵

Chovanie práškovej lavíny sa popisuje niekoľkými tokovými vzorcami. Kľzavý tok sa objavuje ak sa vrstva prášku ako celok sklízne pozdĺž kontaktnej steny valca. Ak sa pri transporte prášku nahor určitá vrstva prášku stane nestabilná, sklízne či zosunie sa pozdĺž steny, hovoríme o zosuvnom toku. V oboch prípadoch sú medzičasticové sily medzi práškom väčšie ako trenie o stenu kontaktného povrchu valca. Pre zle tečúce prášky je typické tiež kaskádovanie a katarakcia.⁵



Obrázok 3 Príklady lavínových tokových vzorcov. Zosuvný (a), kaskádový (b, c) a perejový (d, e).¹⁴

Vďaka chaotickej povahe lavínového chovania práškového lôžka, nie je možné predpovedať veľkosť každej lavíny. Namiesto toho sa využíva napr. už zmienený uhol (AA). Alebo priemerný čas na vznik lavíny (MTA, *mean time to avalanche*) či sa vypočíta hmotnosť každej lavíny.⁵

Pre vyhodnotenie tokových vlastností farmaceutických práškov bola predstavená hodnota energie potrebná k spustení lavíny (*break energy, BE*, mJ). Na základe

poznatkov o inter-partikulárnych silách pôsobiacich v práškovom lôžku, vedúcich ku kohézii a potrebe prerušiť ich za účelom spustenia lavíny, sa BE považuje za výborný parameter pre popis kohézie práškov na rozdiel od vyššie spomenutých parametrov. Platí, že prášky s nízkou hodnotou BE vykazujú nízku mieru kohézie a dobrý tok. Naopak so zvyšujúcou sa kohéziou vzorky sa zvyšuje aj hodnota BE.³² Limitáciou lavínového hodnotenia je, že tokový vzorec prášku v otáčajúcom sa valci môže byť ovplyvnený rýchlosťou otáčania valca a tým, že prášok je náchylný k segregácii, aglomerácii a zavzdušneniu, čo môže potencionálne meniť správanie prášku počas merania. Napriek tomu meranie poskytuje výborné výsledky i tam, kde sa iné dynamické metódy (rýchlosť sypania násypkou) nedajú použiť.^{5,14}

6.3.4 Rýchlosť vytekania otvorom

Meranie rýchlosti vytekania otvorom sa môže použiť iba pre materiály s určitou schopnosťou tiecť, nie je vhodná pre kohézne materiály. Rýchlosť vytekania otvorom je ovplyvnená priemerom a tvarom otvoru násypky, materiálom násypky (kov, sklo, plast), priemerom a výškou lôžka prášku, čiže jeho vrstvy.³¹ Rýchlosť toku prášku sa obvykle meria ako čas potrebný na vyprázdnenie určitého množstva vzorky z násypky. Menej presné je meranie množstva prášku, ktoré pretieklo výstupným otvorom za 10 sekúnd. K charakterizácii látok sa môže tiež určiť minimálny priemer otvoru, ktorým prášok voľne preteká.

Aby sa experiment viac priblížil podmienkam v rotačných tabletovacích lisoch, môže sa použiť zariadenie zaisťujúce pohyb výtokového otvoru. K uľahčeniu toku materiálu z násypky sa niekedy použije vibrátor. To však môže komplikovať interpretáciu výsledkov.

Rýchlosť prietoku je kriticky závislá na použitej metóde a zrovnávanie publikovaných výsledkov je obťažné.³¹ Ako ale ukázala rada štúdií s pomocnými látkami, je užitočná pri hodnotení vlastností a použiteľnosti práškových materiáloch aj ich zmesí.¹⁴

6.3.5 Šmyková cela

Na rozdiel od kvapalín, majú prášky majú lepšiu schopnosť udržať šmykové sily ako kvapaliny a vykazujú dilatáciu. Jednou z laboratórnych metód charakterizácie mechanických vlastností konsolidovaného prášku je šmyková cela.³³

Princípom, ktorý sa uplatňuje pri šmyku je dilatácia. Ak sú častice poukladané jedna na druhej, vrstva prášku v určitej rovine musí byť najprv posunutá vertikálne nahor, aby sa mohla pohnúť horizontálne. Tým, ako sa rovina pohne, častice sa od seba vzdialia a porozita vrstvy prášku sa zvýši. Hodnota porozity, pri ktorej dôjde k posuvu, čiže šmyku sa nazýva kritická porozita.¹⁵

Šmyková cela sa skladá z troch základných častí. Stacionárna cela, ktorá tvorí základňu, šmykový prsteneц umiestnený priamo na základni a veko, ktoré môže byť rôzne zaťažené pre vytvorenie normálového napätia o známej veľkosti. Základňa s prstencom tvoria systém oddelených buniek. Existuje niekoľko druhov šmykových ciel, ako napríklad Jenikeho translačná cela, prstencová a kruhová, ktoré sa líšia smerom pôsobenia sily.

Základňa so šmykovým prstencom sa naplní mierne stlačeným testovaným práškom a naň sa položí konsolidačné veko. Za účelom konsolidácie testovaného prášku sa na veko položí záťaž o známej hmotnosti (vertikálna normálová sila). Na konsolidovaný prášok potom pôsobí horizontálna šmyková sila a zaznamená sa minimálna sila (šmykové napätie) potrebná na horizontálny posun vrstvy prášku, umiestneného v hornej časti šmykovej cely. Experiment je následne opakovaný za pôsobenia rôznych síl normálového napätia.

Z grafického záznamu závislosti šmykového napätia τ (Pa) na normálovom napätí σ (Pa) sa pomocou Mohrovej analýzy zistí rada charakteristík popisujúcich mechanické vlastnosti prášku. Najdôležitejšie z nich sú: kohézia, uhol vnútorného trenia (*angle of internal friction, AIF*), efektívny uhol vnútorného trenia (*effective angle of internal friction, AIFE*) a toková funkcia (*Flow function, FF*). Z experimentálne získaných dát je potom možné vypočítať kľúčové parametre zariadenia: vhodný design násypky, maximálny uhol sklonu násypky pre dosiahnutie hmotnostného toku, či optimálna veľkosť otvoru násypky pre zabránenie tvorby oblúka.³³ Informácia o trení medzi práškom a stenou násypky, čiže konštrukčným materiálom, tj. uhol trenia o steny (*angle of wall friction*), môže byť určená výmenou jednej časti šmykovej cely za materiál, ktorý predstavuje stenu. Určitou nevýhodou tradičnej šmykovej cely je potreba použitia väčšieho množstva čerstvého prášku.⁵

6.3.6 Práškový reometer

Alternatívnym prístupom pre stanovenie toku je meranie reologických vlastností práškov pomocou práškového reometra. V praxi sú najpoužívanejšie automatické komerčné práškové reometre ako je Powder Flow Analyser (Stable Micro Systems) a FT4 práškový reometer Freeman.⁵

Práškový reometer umožňuje merať hustotu, stlačiteľnosť, permeabilitu a kvantifikovať efekt vonkajších premenných ako sú prevzdušnenie, vlhkosť, elektrostatický náboj a doba skladovania. FT4 meria aj šmykové vlastnosti prášku v konsolidovanom stave a trenie o steny.

Prístroje sa skladajú z nádoby naplnenej práškom a čepele pripojenej k motoru, ktorý je schopný otáčať čepel v oboch smeroch (v smere aj v protismere hodinových ručičiek), pričom sa pri prieniku do práškového lôžka tiež pohybuje nahor a nadol. Otáčaním a pohybom nahor a nadol sa vrstva prášku kondicionuje. Vzájomné interakcie častíc prášku sú príčinou rezistencie voči toku a meranie odporu krútiaceho momentu pri prechode vzorkou prášku odráža sypné vlastnosti prášku. V súčasnosti je možné merať rezistenciu voči toku aj veľmi kohéznych práškov. Reometer je zároveň schopný merať odpoveď prášku za pôsobenia, či bez pôsobenia normálového napätia.^{3,5,34,35}

Test stlačiteľnosti

Alternatívou k jednoduchšej metóde merania hustoty po sklepaní je test stlačiteľnosti. Pri meraní pôsobí na vzorku od vzdušňovací piest zvyšujúcim sa normálovým napätím za súčasného merania zmeny objemu vzorky v percentách.^{36,37} Čím viac sa zvýši hustota vzorky v priebehu merania, tým je vzorka viac stlačiteľná. Stlačiteľnosť je vypočítaná zo zvyšujúcej sa hustoty vzorky ako funkcie vertikálneho napätia. Vo všeobecnosti sú najviac stlačiteľné kohézne prášky pozostávajúce hlavne z častíc menších ako 20 μm , najmenej stlačiteľné sú naopak granulované prášky. Existujú však aj výnimky v prípade, kedy ľahko stlačiteľné prášky pozostávajú z veľkých, ale veľmi elastických častíc.³⁸

Štandardný dynamický test

Rotácia čepele zostupne aj vzostupne umožňuje merať chovanie prášku v ohraničenom i neohraničenom priestore. Takýto princíp merania sa uplatňuje pri testovaní stability prášku. Meranie v 11 cykloch sa skladá z dvoch častí. Prvá časť prebieha za konštantnej rýchlosti lopatky (test 1- 7), druhá pri variabilnej rýchlosti (test 8- 11).

Pri zostupnom smere rotácie, tlačí čepeľ prášok smerom dole do ohraničeného priestoru, čím prášok konsoliduje. Z toho sa predpokladá zvýšená práca potrebná pre rotáciu čepele. Táto práca sa tiež označuje ako **základná energia toku** (*basic flowability energy, BFE*) a zodpovedá testu 1 až 7. BFE je definovaná ako energia zodpovedajúca stabilizovanému toku. Reprezentuje energiu potrebnú na vytvorenie takých podmienok, aby prášok o presnom objeme počas testu tiekol.³⁹ Vo všeobecnosti platí, že látky s dobrými tokovými vlastnosťami (a veľkými časticami) majú nižšiu hodnotu BFE a zle tečúce látky (najmä s vysokým obsahom malých častíc) majú vysokú hodnotu BFE.⁴⁰ Opačne, ak čepeľ rotuje vzostupne rýchlosťou 100 mm/s, prášok je naddvihovaný do otvoreného, čiže neohraničeného priestoru. K tejto práci je potrebná menšia sila, ktorá sa označuje ako **špecifická energia** (SE, mJ/g). SE popisuje tok prášku v prostredí so žiadnym, či nízkym napätím. Pri posuve prášku nahor dochádza k prevzdušneniu prášku, čo spôsobí vymazanie histórie vzorky. SE sa vypočíta z energie v kondicionačných cykloch 6 a 7.⁴¹ O slabú kohéziu sa jedná, ak je hodnota $SE < 5$. Pri hodnotách $5 < SE < 10$ sa jedná o priemernú kohéziu a ak je $SE > 10$, prášok je vysoko kohézny.⁴²

Ďalšou výstupnou hodnotou testu stability je **index stability** (SI), ktorý je automaticky vypočítaný ako podiel energie testu 7 a energie testu 1 a nadobúda hodnoty okolo čísla 1. Hodnoty SI 0,9- 1,1 sú typické pre stabilný prášok, ktorého stabilita nie je ovplyvnená uvedením prášku do pohybu (toku), naopak hodnoty pod 0,9 a nad 1,1 naznačujú, že stabilita prášku je ovplyvnená tokom.⁴³

Bezprostredne po teste stability, pri ktorom je rýchlosť lopatky konštantná, nasleduje **meranie pri variabilnej rýchlosti toku** s cieľom vyhodnotiť citlivosť prášku k zmene rýchlosti. Tento test využíva 4 kompletne cykly prebiehajúce za konštantného znižovania rýchlosti lopatky (100, 70, 40, a 10 mm/s). **Index rýchlosti toku** (*flow rate index, FRI*) zodpovedá pomeru energie toku pri rýchlosti pohybu lopatky 10 mm/s

(test číslo 11) a 100 mm/s (test číslo 8). Platí, že kohézne prášky s nepravidelnými časticami sú viac citlivé k zmene rýchlosti toku a je pre ne typická vysoká hodnota FRI (> 3.0). Pri hodnotách v rozmedzí $1.5 < \text{FRI} < 3.0$ vykazuje prášok priemernú citlivosť. Spadá sem väčšina práškov. Ak je výsledná závislosť priamka, hodnota FRI je približne okolo čísla 1, prášok nie je citlivý voči zmenám rýchlosti.⁴⁴

Šmykové testy

Šmykový test predstavuje analógiu k šmykovej cele (kapitola 6.3.5). Pomocou vertikálneho normálového napätia sa prášok konsoliduje a následne sa meria horizontálne šmykového napätia na uvedenie prášku do pohybu, čiže šmyku.

Záznam hodnôt normálového napätia a šmykového napätia umožňuje získať graf (σ - τ diagram) a skonštruovať Mohrove kružnice a z nich odčítať väčšie hlavné napätie (*major principal stress*, σ_1) a menšie vedľajšie hlavné napätie (σ_2).^{45,46}

Z meraní a analýzy kružníc je možné získať trajektóriu klzu (*yield trajectory*), hodnotu kohézie, uhol vnútorného trenia a pevnosť v ťahu práškového lôžka. Tá reprezentuje schopnosť prášku odolávať plastickej deformácii.⁴⁶

Tok práškov charakterizuje najmä jeho medzné napätie (*unconfined yield strength*, σ_c) ako funkcia konsolidačného napätia, resp. prvého hlavného napätia (σ_1). Táto závislosť vyjadruje graf tokovej funkcie (*Flow function*, *FF*), ktorý je rozdelený troma priamkami, označovanými FF 10, FF 4, FF 2 na tri časti. Látky nachádzajúce sa pod úrovňou FF 10 v dolnej časti grafu, vykazujú veľmi dobrý tok za daného napätia, látky medzi FF 4 a FF 10 v strednej časti vykazujú priemerný tok a látky v hornej časti grafu medzi FF 2 a FF 4 zlý tok.⁴⁶

Napriek určitej miere kritiky súvisiacej s tým, že stres pôsobiaci na prášok počas merania nie je celkom definovaný, práškové reometre naplňajú rastúcu potrebu merania sypných vlastností práškov za dynamických podmienok.^{5,34}

6.4 Študované látky

Laktóza je disacharid zložený z molekuly glukózy a galaktózy. Získava sa z frakcie srvátky z mlieka. Jedná sa o voľne tečúci, biely prášok veľmi často využívaný ako

plnivo a pojivo pre priame lisovanie. Bezvodné laktózy sú nehygroskopické a výhodné pre formuláciu liečiv náchylných na vlhkosť.⁴⁷

Na trhu existuje veľké množstvo komerčne vyrábaných laktóz. V mojej diplomovej práci som využila nasledovné:

Bezvodná laktóza NF DT má niekoľko výhod oproti ostatným priamo lisovateľným laktózam: poskytuje vyššiu pevnosť tabliet pri nižších lisovacích tlakoch, nízku drobivosť, dobrú disolúciu a zlepšenú stabilitu pri zvýšenej vlhkosti.⁴⁷

Bezvodná laktóza SuperTab® 21AN sa skladá prevažne zo zhlukov mikrokryštálov beta laktózy.⁴⁸ Vyrába sa sušením roztoku laktózy pri vysokých teplotách za vytvorenia bezvodnej laktózy, ktorá sa následne melie a situje na požadovanú distribúciu veľkosti častíc.⁴⁹

EXCIPRESS™ GR 150 je sprejovo sušená granulovaná laktóza. Skladá sa z aglomerátov primárnych jemných častíc alfa monohydrátu laktózy spojených v matici s neamorfnou laktózou. Medzi hlavné benefity granulovanej laktózy patrí veľmi dobrá stlačiteľnosť, dobré tokové vlastnosti, stabilita v priebehu skladovania a dobré chovanie počas miešania.^{7,14,50}

Mikrokryštalická celulóza (MCC) je biely prášok bez chuti a zápachu. Vyrába sa z čistenej, čiastočne depolymerizovanej alfacelulózy kyslou hydrolyzou špeciálnej drevnej buničiny. MCC je ideálne plnivo pre priamo lisovateľné tablety a pojivo pre vlhkú granuláciu. Vďaka širokému spektru chemických, technických a ekonomických benefitov je MCC jedno z najpoužívanejších pojív a plnív pri výrobe tabliet. Výhodou je vysoká kompaktilita, robustnosť tabliet, nízka drobivosť, dobré tokové vlastnosti, inertnosť a kompatibilita s väčšinou API.^{51,52}

Pre vlastný experiment boli využité nasledovné komerčne vyrábané MCC:

AVICEL® PH- 101 je najčastejšie používaná celulóza pre priame lisovanie tabliet, vlhkú granuláciu, sféronizáciu a proces plnenia kapsúl. Napriek nižšiemu mediánu veľkosti častíc je táto MCC popisovaná výrobcom ako dobre tečúci prášok s nízkym indexom kompresibility a vysokými hodnotami šmyku.

AVICEL® PH- 112 má na rozdiel od MCC 101 nižší podiel vlhkosti a používa sa pre liečivá vysoko senzitivne na vlhkosť.

AVICEL® PH- 200 má vďaka veľkej veľkosti častíc zlepšený tok. Používa sa na redukciu hmotnostnej variability a pre zlepšenie obsahovej uniformity tabliet pri priamom lisovaní a vlhkej granulácii.⁵³

VIVAPUR® 112 obsahuje strednú veľkosť častíc štandardného stupňa MCC. Je vhodná pre väčšinu priamo lisovateľných liečiv, kombinuje vlastnosti dobrého toku a vysokú kompatibilitu. Okrem toho má nízky obsah vlhkosti (pod 1,5 %) pre prácu s liečivami náchylnými na hydrolýzu.

VIVAPUR® 301 obsahuje častice o veľkosti jemného štandardného stupňa MCC. Je zvlášť vhodná pre vlhkú granuláciu, zhutňovanie valcov a sféronizáciu. Tiež vykazuje veľmi vysokú kompatibilitu. Má zvýšenú sypnú hustotu a zlepšené tokové vlastnosti.⁵²

7 Experimentálna časť

7.1 Použité suroviny

Bezvodná laktóza NF DT – Lactose anhydrous (Foremost, USA)

Bezvodná laktóza SuperTab® 21AN – Lactose anhydrous (DMV)

Excipress™ GR 150 – Lactose (ArmorPharma:Technological Lactose Excipients, Francúzsko)

AVICEL® PH- 101 – Microcrystalline cellulose (Dupont)

AVICEL® PH- 112 – Microcrystalline cellulose (FMC Biopolymer, Írsko)

AVICEL® PH- 200 LM – MCC200 – Microcrystalline cellulose (FMC Biopolymer, Írsko)

VIVAPUR® 112 – Microcrystalline cellulose (JRS, Nemecko)

VIVAPUR® 301 – Microcrystalline cellulose (JRS, Nemecko)

7.2 Použité prístroje

Laboratórne váhy KERN 440-47 (presnosť 0,1 g, maximum 1200 g, KERN & Sohn GmbH, Nemecko)

Analytické váhy BBI-32 (presnosť 0,0001 g, maximum 110 g, BOECO, Nemecko)

Prístroj pre miešanie látok TURBULA (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švajčiarsko)

Prototyp zariadenie pre meranie sypného uhla (AOR), FaF UK HK

Prístroj na stanovenie sypného uhla ERWEKA Granulate Flow Tester: GTB (Erweka GmbH, Nemecko)

Prístroj na stanovenie objemu po sklepaní ERWEKA SVM 102 (Erweka GmbH, Nemecko)

Volumeter SCOTT VOLUMETER (Copley Scientific, Veľká Británia)

MASTERSIZER 3000 (Malvern Instruments Ltd., Veľká Británia)

Práškový reometer FREEMAN (Micromeritics Company, Veľká Británia)

7.3 Použité metódy

Experimentálne meranie na Farmaceutickej fakulte UK HK bolo uskutočnené za nasledujúcich laboratórnych podmienok: teplota miestnosti v rozmedzí 22 ± 2 °C a vlhkosti v rozmedzí 30 ± 5 %.

Meranie na Slovenskej technickej univerzite v Bratislave bolo uskutočnené za teploty miestnosti v rozmedzí 28 ± 3 °C a vlhkosti 45 ± 5 %.

V práci som hodnotila vlastnosti originálnej tabletoviny komerčného produktu (OT), jednotlivé pomocné látky (plnivá), ich binárne zmesi a pripravenú modifikovanú tabletovinu (MT).

7.3.1 Meranie veľkosti častíc

K meraniu veľkosti častíc bola použitá metóda laserovej difrakcie a prístroj Mastersizer 3000.

Použila som celu Aero S unit pre meranie suchého vzorku, ktorej súčasťou je násypka. Pred meraním som otvorila kryt cely a do násypky som vložila doporučené množstvo vzorky prášku pomocou odmerky. Po nastavení prístroj postupne zmeral pozadie a následne samotnú vzorku. Pomocou softvéru (*Mastersizer application software*) som zaznamenala zmerané údaje: veľkosť častíc zodpovedajúcich kumulatívnej početnosti 10 %, 50 %, 90 % (D_{V10} , D_{V50} , D_{V90}) a hodnoty špecifickej plochy povrchu (*specific surface area*, SSA, m^2/kg). Jednotlivé hodnoty veľkosti častíc som použila pre výpočet spanu a vytvoreniu krivky objemovej distribúcie veľkosti častíc a kumulatívnej krivky v Exceli. S každou látkou som vykonala dve merania.

7.3.2 Príprava zmesí

V miesiči Turbula som si pripravila zmesi pomocných látok (laktózy a mikrokryštalickej celulózy), v pomere odpovedajúcom originálnej tabletovine, tak, že do nádoby s objemom 1000 ml som naplnila cca 333,33 g vzorky. Každú zmes som zhomogenizovala pri rýchlosti 34 rpm po dobu 7 minút.

V miesiči Turbula som tiež pripravila modifikovanú tabletovinu (MT). Čiastkové zmesi som nechala miešať pri rýchlosti 34 rpm a použila som nasledovné poradie miešania pomocných látok: 1. laktóza a kyselina stearová; 2. mikrokryštalická

celulóza: 3. liečivá látka (API): 4. glykolát škrobu: 5. farbivo. V každom čiastkovom kroku som zmes miešala a nechala homogenizovať 7 minút.

7.3.3 Meranie sypného uhla

Sypný uhol (AOR) som stanovila za použitia dvoch prístrojov: prototyp a Erweka GT. Pre optimalizáciu podmienok pri meraní sypného uhla bola potrebná výmena otvorov násypky u jednotlivých vzoriek, aby sa kužeľ tvoril čo najpomalšie, za účelom zachovania prirodzených väzieb medzi časticami prášku. Pre jednotlivé vzorky boli použité nasledujúce priemery otvorov:

1. Sypný uhol (hustota kužeľa) meraný prístrojom prototyp:
 - **6 mm:** MCC 200, EP
 - **10 mm:** MCC 101, MCC 112A, MCC 112V, MCC 301, LANF, LAST, LANF+MCC 200, EP+MCC 101, EP+MCC 200, OT, MT
2. Sypný uhol (hustota kužeľa) a rýchlosť toku meraná prístrojom Erweka:
 - **10 mm:** MCC 200, EP, EP+MCC 101, EP+MCC 200, MT
 - **15 mm:** MCC 101, MCC 112A, MCC 112V, MCC 301, LANF, LAST, LANF+MCC 200, OT

- **Prototyp**

Pre meranie sypného uhlu (AOR) som použila prototyp, ktorý sa skladá zo základne s polomerom (r) 5.0 cm, nerezovej kónickej násypky s objemom 200 ml s vymeniteľným otvorom s priemerom 6- 15 mm a záchytnej nádoby. Pripravila som si základňu. Nasypala som do nej dostatočné množstvo meranej tabletoviny a opatrne som povrch uhladila, aby tvoril vodorovnú vrstvu prášku. Skontrolovala som vodorovnú polohu základne. Následne som posunula nerezovú násypku na prístroji smerom dole tak, aby bola v tesnej blízkosti základne a skontrolovala, či je vo vodorovnej polohe.

Do plastovej misky som si odvážila cca 60 g tabletoviny (približne potrebnej na vytvorenie kužeľa). Opatrne som naplnila násypku. Zapla som mikrometrické meradlo a pomaly som pomocou kľučky posúvala násypku smerom hore. Sledovala som, ako sa formuje kužeľ. Meranie bolo ukončené v bode, keď okraje kužeľa prepadli cez okraj

základne zo všetkých strán a vrchol kužeľa tvoril špičku. Odčítala som výšku v milimetroch na meradle.

Následne som kužeľ prášku opatrne zhrnula do vytárovej plastovej misky a odvážila som ho. Meranie som opakovala s jednou vzorkou päťkrát a potom som pokračovala s čerstvou vzorkou. Celkový počet meraní bol päť, u tabletovín desať. Vypočítala som priemer a smerodajnú odchýlku (SD).

Z nameranej výšky a polomeru základne som si vypočítala objem, ktorý som spriemerovala. Podľa vzorca:

$$V = \frac{1}{3}\pi r^2 h \quad \text{Rovnica 4}$$

za použitia údajov o výške kužeľa h (mm) som vypočítala objem kužeľa V (ml) a pomocou jeho hmotnosti aj hustotu kužeľa d_p (g/ml). Výsledky som uviedla do tabuľky.

- **Erweka**

Na druhú metódu merania sypného uhla AOR_E bol použitý prístroj Erweka GT, ktorý sa skladá z nerezovej kónickej násypky s objemom 200 ml s vymeniteľným otvorom s priemerom 6- 15 mm, plastovej základne s priemerom 10.0 cm a plastovej záchytnej nádoby. Pre meranie som použila cca 80 g tabletoviny, aby vzorka vytvorila na plastovej základni kužeľ, ktorého okraje sa presypali cez okraje základne. Tabletovinu som opatrne pomocou nerezovej lyžičky nasypala do násypky a po nastavení parametrov na zariadení som začala meranie. Po vysypaní a vytvorení kužeľa, prístroj zmeral automaticky pomocou lasera sypný uhol AOR_E , a tiež hmotnosť kužeľa. Obe hodnoty som si zapísala a pomocou funkcie kotangens ($\cot_{AOR} = \frac{r}{h}$) som si vypočítala výšku kužeľa a nasledovne jeho objem podľa **rovnice 2** a hustotu kužeľa d_{pE} (g/ml). Po troch meraniach som vymenila vzorku za čerstvú.

Celkový počet meraní bol päť, u tabletovín desať. Vypočítala som priemer a smerodajnú odchýlku (SD). Výsledky sú uvedené v tabuľkách.

7.3.4 Meranie sypnej hustoty a hustoty po sklepaní

K meraniu bolo použité zariadenie Erweka SVM 102 a odmerný valec s objemom 100 ml. Prázdny a suchý valec som vytárovala na váhe a veľmi opatrne som doňho nasypala 100 ml vzorky, hmotnosť som si zapísala. Následne som valec upevnila na

zariadenie a nastavila som príslušné hodnoty sklepnutí. Po každom počte zadaných sklepnutí som odčítala objem tabletoviny vo valci. Po troch meraniach som vymenila tabletovinu za čerstvú. Celkový počet meraní bol desať.

Pre hodnotenie dynamiky sklepvania som zaznamenala jednotlivé objemy odpovedajúce počtu sklepnutí N (0 až 1250) a z hmotností navážok tabletoviny som si vypočítala počiatočnú sypnú hustotu d_c (g/ml) a hustotu tabletoviny po sklepaní d_N (g/ml). Z priemerov hodnôt sypného objemu a finálneho objemu V_{1250} (ml) po sklepaní som si spočítala Hausnerov pomer.

Vypočítala som priemer a smerodajnú odchýlku (SD). Výsledky sú uvedené v tabuľkách a v grafoch.

7.3.5 Meranie sypnej hustoty na volumetri

Pre meranie sypnej hustoty tabletoviny d_b (g/ml) som použila volumeter Copley, ktorý sa skladá z hornej nerezovej kónickej násypky, plniacej nálevky, komory so sklenenými prepážkami, dolnej násypky (výsyvky), stojanu, záchytnej nádoby s deklarovaným objemom 25,00 ml.

V prvom kroku som si zvažila na analytických váhach hmotnosť záchytnej nádoby. Pomocou nerezovej lyžičky som postupne do hornej násypky nasypala dostatočné množstvo vzorku na sitko s priemerom ϕ 2,0 mm tak, aby sa vzorka voľne sypala do záchytnej nádoby. V momente, kedy sa na záchytnej nádobe vytvoril kužeľ a materiál sa presypal cez okraj, som meranie ukončila, opatrne zhrnula prebytočnú vzorku kartou. Pomocou štetca som odstránila prebytočný prášok na vonkajších stenách nádoby. Nádobu so vzorkou som odvážila na analytických váhach. Meranie som opakovala celkovo päťkrát, u tabletovín desaťkrát, pričom po troch meraniach som vzorku vymenila za čerstvú.

Z hmotnosti vzorky a objemu som vypočítala sypnú hustotu tabletoviny d_b (g/ml) pre jednotlivé merania a ich výsledok som spriemerovala, vyjadrila som smerodajnú odchýlku (SD). Výsledky meraní sú zahrnuté v tabuľke.

7.3.6 Meranie rýchlosti sypania prášku

Pre meranie rýchlosti sypania som použila prístroj Erweka GT, na ktorý som pripevnila nerezovú kónickú násypku s objemom 200 ml a otvorom s priemerom 15 mm, prípadne 10 mm. Na začiatku každého merania som si odvážila 80 g

tabletoviny, ši zmesi, u pomocných látok som použila 100 g vzorky. Vzorku som opatrne nasypala nerezovou lyžičkou do násypky. Zadala som príslušné parametre merania do prístroja. Stlačením tlačidla Start a zároveň spustením stopiek som začala meranie. Odčítala som čas potrebný na vyprázdnenie násypky. Z hmotnosti navážky a času potrebného na vyprázdnenie násypky som vypočítala hmotnostnú rýchlosť sypania tabletoviny Q_{10} (g/s), resp. Q_{15} u látok, ktoré netiekli menším otvorom. Po troch meraniach som vymenila tabletovinu za čerstvú. Celkový počet meraní bol päť, u tabletovín desať. Vypočítala som priemer a smerodajnú odchýlku (SD). Výsledky sú uvedené v tabuľkách.

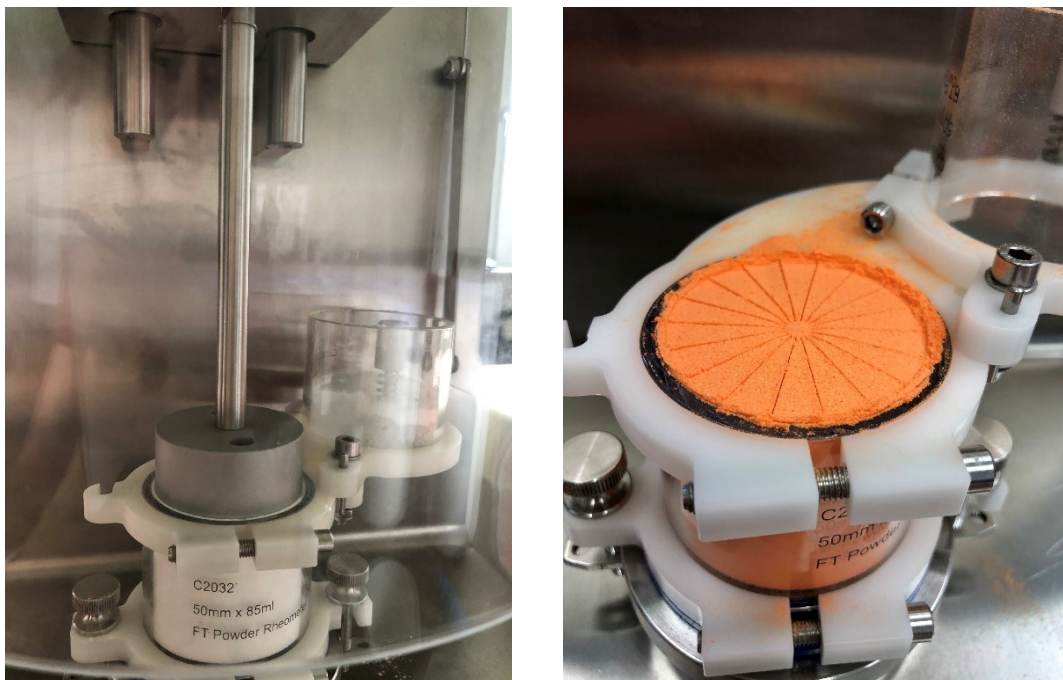
7.3.7 Hodnotenie sypných vlastností na práškovom reometri Freeman

Získané údaje boli vyhodnotené pomocou softwaru Freeman Technology- Data Analysis v4.

Konsolidačný test

Stlačiteľnosť bola meraná pomocou dvojdielnej sklenenej nádoby, ktorej obe valcové časti spojené prstencom majú priemer kruhovej základne 50 mm a objem 85 ml. Ďalej bola k meraniu potrebná 48 mm lopatka, prevzdušňovací piest a plastový lievik.

Pred meraním som vytárovanú nádobu naplnila vzorkou tak, aby prášok zasahoval do jednej tretiny hornej nádoby. Následne som vykonala kondicionáciu vzorky. Po uplynutí troch cyklov som odstránila lievik, vymenila lopatku za prevzdušňovací piest a odrezala som hornú časť vzorky otočením prstenca a hornej nádoby. Na začiatku vlastného merania sa piest posunul smerom dole a pôsobil určitým tlakom na prášok v nádobe. Pre meranie bol použitý štandardný program pre 50 mm nádobu, ktorý sa skladá z deviatich kompresných cyklov v rozmedzí 0,5 kPa až 15 kPa. Pri každom kompresnom cykle piest udržal danú hodnotu tlaku po určitý čas (v priemere 60 s), ktorý umožnil prášku stabilizovať sa. Každú vzorku som merala trikrát s čerstvým práškom. Miera stlačiteľnosti (%) v závislosti na normálovom napätí (kPa) bola vyhodnotená pomocou softvéru. Výsledky sú uvedené v príslušnej tabuľke.



Obrázok 4 Vzorka MCC počas testu stlačiteľnosti a OT v sklenenej nádobe po oddelení hornej časti a po konsolidačnom teste.

Stabilita sypných vlastností

Stabilitná metóda a metóda pri variabilnej rýchlosti toku zahŕňa použitie dvojdielnej sklenenej nádoby spojenej prstencom. Dolná nádoba má priemer kruhovej základne 50 mm a objem 160 ml, horná má priemer základne opäť 50 mm a objem 85 ml. Ďalšie príslušenstvo obsahuje lopatku s priemerom 48 mm a lievnik. Po zostavení a upevnení nádoby s lievnikom a lopatkou som vytváranú nádobu naplnila vzorkou tak, aby prášok vyplňal jednu tretinu hornej nádoby. Od použitej látky, či zmesi sa toto množstvo líšilo: pri celulózach som použila 70 g látky, pri LANF 130 g, EP 140 g, pri LANF+MCC 200 100 g, ostatné zmesi 110 g a pri tabletovinách 130 g.

Vykonala som kondicionáciu vzorky. Následne som oddelila pomocou otočného prstenca hornú časť nádoby so vzorkou, čím v dolnej časti nádoby vznikol prášok o presnom objeme. Prázdnu hornú časť nádoby som otočila späť nad dolnú nádobu a pomocou prstenca som ich upevnila. Potom nasledovalo stabilitné meranie, ktoré sa skladá zo siedmych cyklov, kde sa opakuje kondicionácia a testovací cyklus. Nasledujúce meranie pri striedavej rýchlosti toku sa skladá zo štyroch cyklov. Počas merania sa lopatka otáča a pohybuje vrstvou prášku smerom hore a dole. Rýchlosť

pohybu lopatky je pri stabilnom meraní konštantná a to 100 mm/s. Počas merania pri variabilnej rýchlosti toku sa rýchlosť postupne znižuje zo 100 na 70, 40 a nakoniec 10 mm/s. Prístroj detekuje závislosť celkového množstva energie, ktorá bola spotrebovaná lopatkou pre dosiahnutie toku prášku a rýchlosti pohybu lopatky. Meranie som opakovala s čerstvou vzorkou trikrát. Výsledky sú uvedené v príslušnej tabuľke.



Obrázok 5 Oddelenie hornej časti nádoby od spodnej časti počas testu stability. Hore lopatka.

Šmykový test

Šmykové testy pozostávajú z dvoch krokov. Prvý krok predstavuje kondicionáciu pomocou lopatky a následne odvzdušňovací piest odstráni zachytený vzduch v práškovom lôžku. V druhom kroku nasleduje samotné meranie šmyku pomocou šmykovej hlavy.⁴⁵

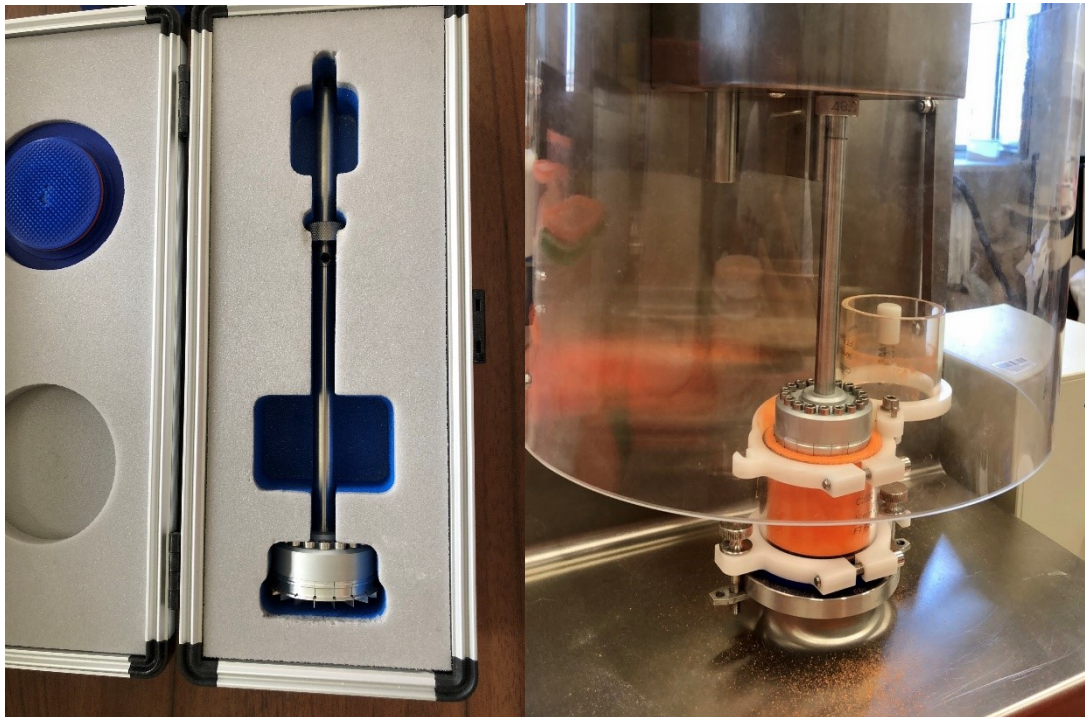
Rotačná šmyková cela sa skladá z dvojdielnej sklenenej nádoby obsahujúcej vzorku a šmykovej hlavy s čepeľami, ktorá je schopná vyvolať vertikálne aj rotačné napätie. Na začiatku merania som si zostavila aparatúru pozostávajúcu z nádoby, lievika, lopatky s priemerom 48,0 mm, prevzdušňovacieho piestu a šmykovej hlavy, pričom posledné tri súčasti som vymieňala postupne počas merania. Pre vlastné meranie som použila valcovú nádobu, ktorá sa skladala z dvoch rovnako veľkých oddeliteľných častí s priemerom základne 50 mm a objemom 85 ml spojených prstencom, ktorý umožní otáčanie nádob a vysypanie vzorky. Do vytárovanej nádoby som nasypala také

množstvo vzorky, aby zapĺňala hornú nádobu približne do jednej tretiny. Toto množstvo sa líšilo od použitej látky, či zmesi. Pri celulózach som použila 45 g látky, pri laktózach 80 g, pri zmesiach 70 g a pri tabletovinách 80 g.

Zvolila som hodnotu normálového napätia, pri ktorom sa meralo šmykové napätie. Štandardne som používala tlaky 3, 6 a 9 kPa. Pre lepšie tečúce látky bolo potrebné použiť nižšie napätie o veľkosti 0,5 a 1 kPa. Na začiatku merania som vždy vykonala kondicionáciu vzorky pomocou lopatky, za účelom vymazania histórie prášku a tvorbe homogénnej vzorky. Následne som lopatku vymenila za prevzdušňovací piest za účelom navodenia konsolidácie. Potom som zo zariadenia odobrala násypku, piest som vymenila za šmykovú hlavu a oddelila som hornú časť nádoby so vzorkou, pričom prášok z hornej časti som vysypala do zbernej nádoby. Týmto úkonom sa zaistilo, že vzorka prášku bola primárne konsolidovaná pôsobením šmykovej hlavy.

Po dosiahnutí požadovaného normálového napätia (σ) som zaznamenala šmykové napätie (τ). V priebehu merania som merala niekoľko medzných napätí (*yield points*) pre určitý počet znižujúcich sa normálových napätí. Zo závislosti medzi hodnotami jednotlivých normálových napätí a k tomu náležiacich medzných napätí som zostrojila medznú krivku (*yield locus*).

Meranie som opakovala s každou látkou trikrát, pričom som použila vždy novú vzorku. Výsledky sú uvedené v príslušnom grafe a tabuľkách.



Obrázok 6 Šmyková hlava s čepeľami (vľavo) a vzorka OT v rotačnej šmykovej cele (vpravo).

8 Výsledky a diskusia

8.1 Granulometrické a bulk vlastnosti študovaných látok

V procese výroby tabliet je veľmi dôležité, aby tabletovina vykazovala dobré tokové a konsolidačné vlastnosti za účelom dosiahnutia požadovaných a reprodukovateľných vlastností tabliet.⁴ Tieto vlastnosti nie sú vnútornou charakteristikou látok a sú významne závislé na spôsobe zaobchádzania s danou látkou.²

Vo svojej diplomovej práci som sa venovala charakteristike granulometrických, sypných a konsolidačných („bulk“) vlastností originálnej tabletoviny (OT) s účinnou látkou hydralazín, jednotlivých pôvodných a alternatívnych pomocných látok (ďalej označovaných ako primárne excipienty): laktóz (Lactose anhydrous NF DT, Lactose anhydrous SuperTab[®] 21AN a Excipress[™] GR 150) a mikrokryštalických celulóz (MCC Avicel[®] PH- 101, MCC Avicel[®] PH- 112, MCC Avicel[®] PH- 200, MCC Vivapur[®] 112, a MCC Vivapur[®] 301) a tiež vlastnostiam binárnych zmesí laktóz a celulóz a finálne navrhutej modifikovanej tabletoviny (MT). Chránené názvy nie sú v ďalšom texte používané z dôvodu zjednodušenia.

8.1.1 Granulometrické vlastnosti

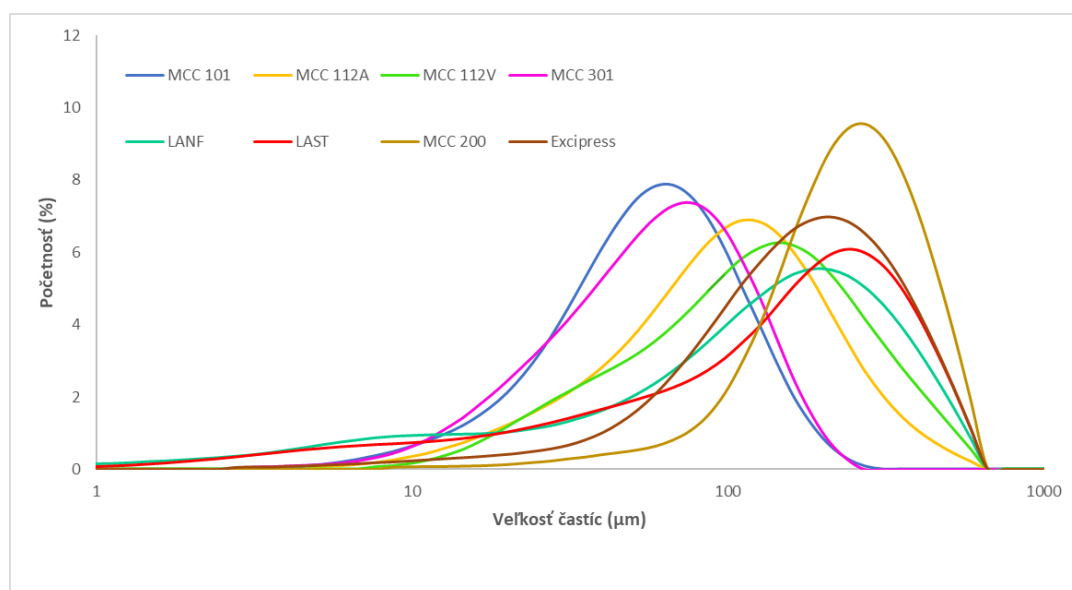
Medzi základné determinanty sypných vlastností prášku patrí veľkosť a tvar ich častíc. Vo všeobecnosti nepravidelný a hranatý tvar prispieva k zhoršenému toku, zatiaľ čo väčšie a sférickejšie častice vykazujú lepšie tokové vlastnosti. Taktiež vysoký podiel malých častíc pod 20 μm , ktoré sú považované za kohézne, má negatívny vplyv na tok prášku.² Také častice majú vyššiu špecifickú plochu povrchu.⁴ Častice o veľkosti nad 150,0 μm sú naopak považované za dobre tečúce. U špecifickej plochy povrchu platí, že čím je častica menšia, tým má vyššiu hodnotu SSA.⁴

V priebehu experimentu som merala veľkosť častíc, distribúciu ich veľkosti a špecifický povrch častíc (SSA, m^2/kg) jednotlivých pomocných látok pomocou prístroja Mastersizer. Výnimkou boli niektoré údaje pre MCC 200 a Excipress, ktoré boli z časových dôvodov prevzaté z diplomovej práce Kýhosovej⁵⁴ a z článku Hurychová a kol.¹⁴

Tabuľka 3 Distribúcia veľkosti častíc (μm), špecifický povrch (SSA) a span primárnych pomocných látok.

Látka	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)	SSA (m^2/kg)	Span
MCC 101	23,0	61,1	131,0	91,00	1,77
MCC 112A	32,0	107,0	260,0	56,46	2,13
MCC 112V	35,1	129,0	333,0	50,28	2,31
MCC 301	21,4	63,8	138,0	93,60	1,83
MCC 200	115,0*	257,0*	469,0*	32,90*	1,38*
LANF	11,4	140,0	380,0	200,60	2,63
LAST	13,9	165,0	412,0	205,40	2,41
EP	58,5*	185,0*	415,0*	63,22*	1,93*

* Údaje prevzaté z diplomovej práce Kýhosovej⁵⁴ a článku Hurychová a kol.¹⁴



Obrázok 7 Objemová distribúcia veľkosti častíc pomocných látok.

V experimentálnej práci bolo hodnotených 5 druhov MCC a 3 typy laktózy. **Tabuľka 3** a **Obrázok 7** poskytujú kompletne zhrnutie meraných granulometrických vlastností primárnych excipientov. Výsledky sú komentované v porovnaní s údajmi výrobcu a vo vzťahu k obsahu prachovitých častíc a väčších častíc, podporujúcich tok.⁴

AVICEL PH 101 (MCC 101) má nepravidelné, hranaté až ihlicovité častice,⁵⁵ ale napriek nízkemu mediánu veľkosti častíc (50 µm) je považovaný za ľahko tečúci prášok.⁵³ Hodnota D_{v50} zistená meraním bola 61,10 µm. MCC 101 obsahuje 10 % častíc menších ako 20 µm, a distribúcia je vyjadrená hodnotou spanu 1,77.

AVICEL PH 112 (MCC 112A) má oproti MCC 101 menší obsah vlhkosti, častice sú nepravidelné a hranaté,⁵⁵ so stredným rozmerom častíc 100 µm.⁵³ Experimentálne zistená hodnota bola v súlade (D_{v50} 107 µm). Šírka distribúcie je vyššia ako u MCC 101, span má hodnotu 2,13. Približne 5 % častíc je menších ako 20 µm a približne 25 % väčších ako 150 µm.

Mikrokryštalická celulóza Vivapur 112 (MCC 112V) kombinuje podľa výrobcu vlastnosti dobrého toku a vysokej kompaktnosti.⁵² Tvar častíc je nepravidelný, hranatý,⁵⁵ so strednou veľkosťou častíc 130 µm, čomu odpovedala aj nameraná hodnota (129 µm), Približne 4 % častíc je menších ako 20 µm a približne 35 % častíc je väčších ako 150 µm. Šírka distribúcie je ale veľká (2,31), čo môže značiť o prítomnosti aglomerátov.

Nepravidelné a hranaté⁵⁵ častice má tiež **Vivapur 301** (MCC 301) výrobca udáva stredný rozmer 65 µm, zvýšenú sytnú hustotu a zlepšené tokové vlastnosti.⁵² To bolo potvrdené meraním (63,80 µm). MCC 301 obsahuje približne 11,5 % častíc s veľkosťou do 20 µm a iba 4 % častíc nad 150 µm. Napriek pomerne užšej šírke distribúcie (1,83), má MCC 301 podobnú veľkosť častíc s MCC 101.

AVICEL 200 (MCC 200) má viac zaoblený tvar a stredný rozmer častíc 180 µm.⁵³ Meraním pomocou laserovej difrakcie bola zistená omnoho vyššia hodnota 257 µm, so spanom 1,38. Pretože iba približne 0,7 % častíc má menšiu veľkosť ako 20 µm a naopak približne 25 % častíc je väčších ako 150 µm, má MCC 200 predpoklad k dobrému toku.

Výrobca udáva, že **bezvodná laktóza NF DT** (LANF) je navrhnutá pre priame lisovanie tabliet.⁴⁷ Jej tvar častíc je nepravidelný a hranatý.⁵⁵ Ako uvádza **Tabuľka 3**, má LANF strednú veľkosť častíc (D_{v50} je 140,0 µm) a širokú distribúciu (span je 2,64). Pri vlastnom meraní bolo zistené, že LANF obsahuje až 15 % malých častíc o veľkosti 20 µm.

Bezvodná laktóza SuperTab 21AN (LAST) sa skladá prevažne zo zhlukov mikrokryštalickej beta laktózy. Vyrába sa sprejovým sušením.⁴⁸ Má nepravidelný

a prevažne hranatý tvar častíc.⁵⁵ LAST má o niečo vyšší stredný rozmer častíc v porovnaní s LANF (D_{V50} je 165,0 μm), ale zrovnateľný span (2,41). Obsahuje 14 % častíc menších ako 20 μm .

Excipress GR 150 je granulovaná laktóza používaná pre priame lisovanie tvorená aglomerátmi primárnych jemných častíc monohydrátu laktózy spojených v matici s neamorfnou laktózou.⁵⁰ Vďaka výrobe sprejovým sušením má Excipress pravidelný sférický tvar častíc.⁵⁵ Má užšiu distribúciu častíc (span je 1,93) a vyššiu D_{V50} 185 μm , obsahuje iba malý podiel častíc do 20 μm a 52 % častíc má veľkosť nad 150 μm , čo spolu so sférickým tvarom častíc potencióálne prispieva k dobrému toku.^{4,14}

8.1.2 Vlastnosti práškovej vrstvy

Sypná hustota (g/ml) prášku je pomer hmotnosti voľne nasypanej vzorky prášku k jeho objemu. Keďže zahrňuje aj voľný objem medzi časticami, sypné vlastnosti prášku závisia na príprave, spracovaní a uchovaní vzorky, čiže na spôsobe zachádzania s ním. Prášky, ktoré majú slabšie medzičasticové sily odolávajú ľahšie zrúteniu častíc do spodných vrstiev a prášok má vyššiu sypnú hustotu. Naopak látky so silnejšími medzičasticovými silami majú nižšiu sypnú hustotu.^{26,56}

Pre detailný popis vlastností surovín a zmesí som vo svojej práci použila pre stanovenie sypnej hustoty použila tri rôzne metódy stanovenia: meranie vo volumetri (d_b), meranie v odmernom valci (d_c) a určenie hustoty kužeľa (d_p) získaného pri meraní sypného uhla. Výsledky sú uvedené v **Tabuľka 4** a **Tabuľka 5**. Komentár k hustote kužeľa bude zahrnutý v kapitole o meraní sypného uhla.

Tabuľka 4 Charakterizácia vlastností primárnych pomocných látok (SD sú uvedené v zátvorke).

Vzorka	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_t (g/ml)	HR	CI
MCC 101	0,283 (0,0016)	0,326 (0,0054)	0,436 (0,0059)	1,30 (0,0080)	25,36 (0,4457)
MCC 200*	0,342 (0,0040)	0,377 (0,0018)	0,423 (0,0026)	1,12 (0,0042)	10,88 (0,3347)
MCC 112A	0,303 (0,0013)	0,340 (0,0015)	0,457 (0,0026)	1,34 (0,0090)	25,62 (0,5003)
MCC 112V	0,318 (0,0013)	0,358 (0,0025)	0,487 (0,0090)	1,36 (0,0186)	26,64 (0,9995)
MCC 301	0,378 (0,0016)	0,415 (0,0017)	0,565 (0,0051)	1,36 (0,0084)	26,60 (0,4491)
LANF	0,543 (0,0018)	0,581 (0,0052)	0,758 (0,0017)	1,30 (0,0127)	23,33 (0,7416)
LAST	0,617 (0,0014)	0,680 (0,0053)	0,886 (0,0030)	1,30 (0,0061)	22,20 (0,3602)
EP*	0,619 (0,0036)	0,658 (0,0052)	0,773 (0,0037)	1,17 (0,0105)	14,64 (0,8295)

* Údaje prevzaté z diplomovej práce Kýhosovej⁵⁴ a článku Hurychová a kol.¹⁴

Tabuľka 5 Charakterizácia vlastností binárnych zmesí a tabletovín (SD sú uvedené v zátvorke).

Vzorka	d_b (g/ml)	d_c (g/ml)	d_t (g/ml)	HR	CI
LANF+MCC 200	0,483 (0,0022)	0,514 (0,0056)	0,644 (0,0052)	1,25 (0,0084)	20,16 (0,5324)
EP+MCC 101	0,514 (0,0016)	0,542 (0,0024)	0,670 (0,0017)	1,24 (0,0055)	19,12 (0,3297)
EP+MCC 200	0,542 (0,0010)	0,549 (0,0014)	0,638 (0,0070)	1,16 (0,0114)	14,00 (0,7650)
OT	0,559 (0,0016)	0,601 (0,0082)	0,777 (0,0079)	1,29 (0,0137)	22,70 (0,8233)
MT	0,581 (0,0027)	0,588 (0,0037)	0,694 (0,0072)	1,18 (0,0057)	15,22 (0,4671)

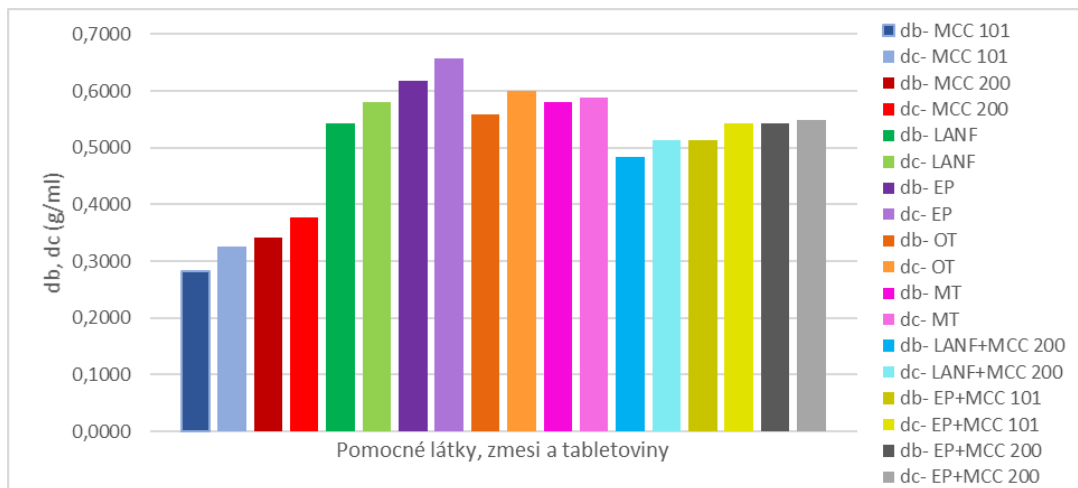
Pri meraní hustoty volumetrom sa látka sype cez sito a systém sklíčok a vrství sa do nádoby o definovanom objeme. Metóda je teda najmenej ovplyvnená operátorom. Počas merania som zaznamenala tvorbu aglomerátov častíc prášku, ktoré nemohli prejsť cez sito a tendenciu lepiť sa na sklíčka volumetra. Najviac sklíčka zanášali laktózy LAST a LANF, zatiaľ čo Excipress a celulózy zanášali sklíčka menej.

Z celulózy mala najvyššiu sypnú hustotu MCC 200 a najnižšiu MCC 101, z laktózy mala najvyššiu hodnotu Excipress a najnižšiu LANF. To odpovedá všeobecným poznatkom o vplyve veľkosti častíc a distribúcií na hustotu.²³

Najvyššiu hustotu teda logicky mala zmes EP+MCC 200, najnižšiu LANF+MCC 200. Z tabletovín mala vyššiu hustotu MT.

Pri meraní sypnej hustoty (d_c) v odmernom valci som vzorku opatrne vpravila do odmerného valca. Keďže je použitá odlišná technika vrstvenia prášku, výsledky korešpondujú s meraním sypnej hustoty vo volumetri iba čiastočne. Najvyššiu hustotu z celulózy mala opäť MCC 200 a najnižšiu MCC 101. Z laktózy mala najvyššiu hustotu LAST a najnižšiu LANF, u zmesí mala najvyššiu hustotu EP+MCC 200 a najnižšiu LANF+MCC 200. Z tabletovín mala naopak vyššiu hustotu originálna tabletovina

(OT). Porovnanie sypnej hustoty meranej vo volumetri a vo valci ilustruje **Obrázok 8**.



Obrázok 8 Porovnanie sypných hustôt primárnych pomocných látok, binárnych zmesí a tabletovín meraných prístrojom volumeter (d_b) a odmerným valcom (d_c).

Je evidentné, že výsledky merania sypnej hustoty dobre odpovedajú poznatkom o vplyve veľkosti a tvaru častíc.^{3,7}

Okrem sypnej hustoty je tiež dôležité sledovať chovanie práškoveho lôžka po sklepaní, kedy dochádza k prerušeniu medzičasticových síl, uvoľneniu vzduchu a k zníženiu trenia. Z celulózy má najvyššiu **hustotu po sklepaní** (d_t) MCC 112V a najnižšiu MCC 200, vďaka sférickým časticiam s väčšou veľkosťou a úzkej distribúcií. Z laktózy má najvyššiu hustotu LAST a najnižšiu LANF, u zmesí bola najvyššia hustota zaznamenaná pre EP+MCC 101 a najnižšia pre EP+MCC 200. Z tabletovín má vyššiu hustotu po sklepaní OT.

Sypná hustota a hustota po sklepaní nie sú samostatné indikátory toku prášku. Ich zrovnanie však pomáha predikovať sypné vlastnosti. Preto bol vyjadrený Hausnerov pomer (HR) a index stlačiteľnosti (CI). Výsledky sú zhrnuté v **Tabuľka 4** a **Tabuľka 5**.

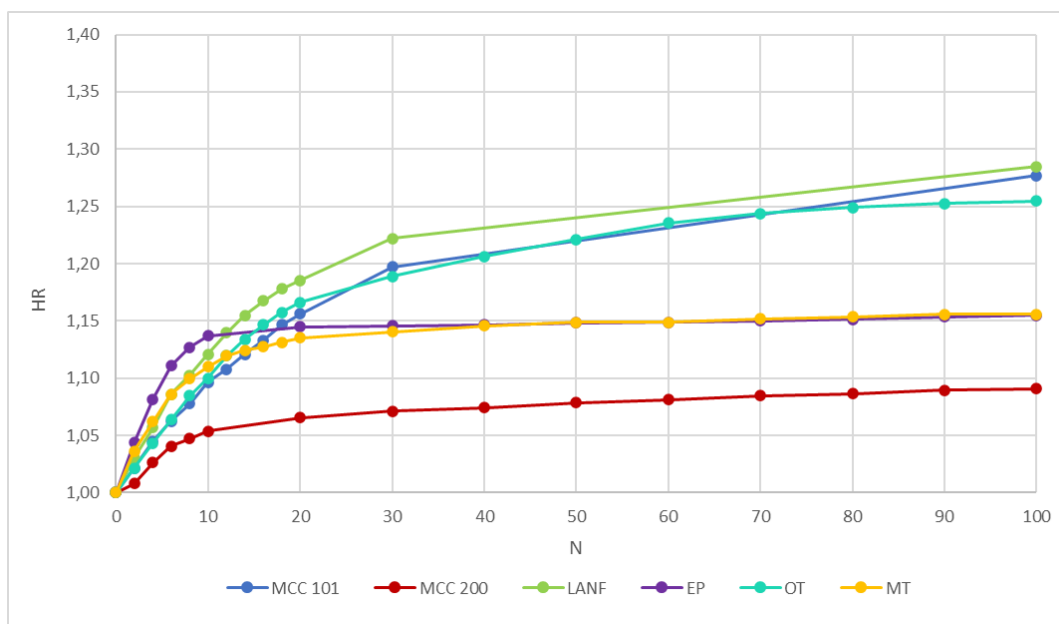
Hausnerov pomer som vypočítala podľa **rovnice 3**, ako podiel hustoty látky po sklepaní a sypnej hustoty. Z excipientov mali najvyšší HR MCC 112V a LANF, zatiaľ

čo najnižší MCC 200 a EP. To dobre odpovedá granulometrickým charakteristikám a premieta sa i do vlastností zmesí vrátane tabletovín.

V súlade so zaradením podľa **Tabuľka 1**³¹ spadajú vzorky do týchto kategórií toku:

- MCC 200, EP, EP+MCC200, MT- dobrý
- LANF+MCC 200, EP+MCC 101- primeraný
- MCC 101, MCC 112A, LAST, LANF, OT- priemerný tok
- MCC 112V, MCC 301- zlý

Pre slabo tečúce látky je rozdiel medzi sypnou hustotou a hustotou po sklepaní väčší ako u voľne tečúcich látok, v dôsledku zadržiavania vzduchu v práškovom lôžku. Za hranicu medzi voľne tečúcimi a slabo tečúcimi látkami sa považuje hodnota HR okolo 1,25 a hodnota CL 20 %.^{5,31}



Obrázok 9 Dynamika sklepania: závislosť Hausnerovho pomeru na počte sklepnutí pre vybrané pomocné látky a tabletoviny.

Okrem hodnotenia finálnej hodnoty HR sa ako prínosné ukázalo hodnotenie dynamiky konsolidácie gravitáciou v užšom rozsahu počtu sklepnutí⁷. **Obrázok 9** ukazuje, že látky s väčšími časticami a užším spanom (MCC 200, EP) a MT konsolidujú rýchlo a hodnota HR sa relatívne skoro ustáli, zatiaľ čo látky s jemnými časticami (LANF, MCC 101), prípadne ich zmesi (OT), ktoré obsahujú veľké množstvo vzduchu, konsolidujú pozvoľna. To opäť potvrdzuje vplyv granulometrických parametrov na

sypné chovanie. Dynamika sklepvania je zásadná pre pochopenie chovania excipientov alebo zmesí pri transportu v nádobách.

Index stlačiteľnosti vyjadruje zmenu objemu voľne nasypaného prášku a prášku po sklepaní, bol vypočítaný podľa **rovnice 2**. Výsledky sú zhrnuté v **Tabuľka 4** a **Tabuľka 5**. Najvyššiu hodnotu CI mali MCC 112V, LANF a LANF+MCC 200. Logicky najnižšiu hodnotu CI mala MT. Vo všeobecnosti platí, že čím je látka viac stlačiteľná, tým má horšie tokové vlastnosti.³¹ Podľa **Tabuľka 1** spadajú merané vzorky do týchto kategórií toku³¹:

- MCC 200- výborný
- EP, EP+MCC200, MT- dobrý
- LANF+MCC 200, EP+MCC 101- primeraný
- LAST, LANF, OT- priemerný tok
- MCC 101, MCC 112A, MCC 112V, MCC 301- zlý

Z výsledkov vyplýva, že hodnoty CI a HR poskytujú obdobné informácie o vlastnostiach práškových látok a korešponujú s empirickým pozorovaním pri manipulácii s látkami i granulometrickými charakteristikami. Vzorky s vyššími hodnotami HR a CI majú vyšší podiel častíc kohéznej veľkosti, širšiu distribúciu častíc, sú nepravidelného tvaru, čo prispieva k vyššej stlačiteľnosti a kohézii, a tým aj horším sypným vlastnostiam.

8.2 Sypný uhol

Meranie sypného uhla (AOR), ktorý je definovaný ako uhol, ktorý zvierá plocha základne s okrajom kužeľa prášku, je ďalší z relatívne jednoduchých metód pre odhad tokových vlastností práškov. Vo všeobecnosti platí, že čím je uhol sypnosti menší, tým má látka lepšie tokové vlastnosti.¹⁵

Sypný uhol som stanovila za použitia dvoch metód a prístrojov: prototypu pre meranie sypného uhla (AOR_P) a komerčne dostupného automatického prístroja *Granulate Flow Tester Erweka* (AOR_E). V oboch prípadoch bola použitá násypka o objeme 200 ml. V prípade prototypu sa na základňu s okrajom navrstvil prášok a na ňom sa tvoril kužeľ pri pohybe násypky nahor. V prípade Erweka testeru tvorí základňu teflonová doska a násypka je od základne v konštantnej vzdialenosti, približne 4,4 cm.

Pre optimalizáciu podmienok pri meraní sypného uhla bola potrebná výmena otvorov násypky u jednotlivých vzoriek, aby sa kužeľ tvoril čo najpomalšie, za účelom zachovania prirodzených väzieb medzi časticami prášku. U horšie tečúcich látok (s vyššou hodnotou HR a CI) boli použité otvory násypky s väčším priemerom pre zaistenie vhodnej rýchlosti a charakteru toku (viz. kapitola 7.3.3).

Tabuľka 6 Sypný uhol (AOR), hustota kužeľa (d_p) a rýchlosť toku (Q_{10}) primárnych pomocných látok (SD sú uvedené v zátvorke).

Vzorka	AOR-P (°)	AOR-E (°)	d_p -P (g/ml)	d_p -E (g/ml)	Q_{10} (g/s)
MCC 101	48 (0,82)	46 (0,46)	0,292 (0,0118)	0,256 (0,0021)	NF
MCC 200*	35 (0,59)	41 (0,61)	0,354 (0,0123)	0,274 (0,0052)	3,29 $_{Q_{10}}$ (0,25)
MCC 112A	40 (1,10)	43 (0,93)	0,336 (0,0065)	0,269 (0,0087)	NF
MCC 112V	44 (1,00)	41 (0,68)	0,355 (0,0102)	0,290 (0,0066)	NF
MCC 301	46 (0,61)	44 (0,94)	0,364 (0,0096)	0,364 (0,0096)	NF
LANF	57 (1,17)	51 (0,59)	0,596 (0,0142)	0,443 (0,0100)	NF
LAST	52 (0,60)	49 (1,33)	0,664 (0,0129)	0,507 (0,0314)	NF
EP*	35 (0,46)	45 (0,93)	0,664 (0,0082)	0,508 (0,0187)	4,78 $_{Q_{10}}$ (0,09)

* Údaje prevzaté z diplomovej práce Kýhosovej⁵⁴ a článku Hurychová a kol.¹⁴

NF Vzorky sa nesypali otvorom násypky s priemerom 10 mm

Q_{10} Vzorky sa sypali otvorom 10 mm

Tabuľka 7 Sypný uhol (AOR), hustota kužeľa (d_p) a rýchlosť toku (Q) zmesi a tabletovín (SD sú uvedené v zátvorke).

Vzorka	AOR-P (°)	AOR-E (°)	d_p -P (g/ml)	d_p -E (g/ml)	Q ₁₀ (g/s)
LANF+MCC 200	43 (1,15)	49 (1,00)	0,564 (0,0134)	0,388 (0,0141)	NF
EP+MCC 101	42 (0,74)	42 (0,36)	0,580 (0,0128)	0,413 (0,0040)	3,53 _{Q10} (0,14)
EP+MCC 200	40 (1,08)	40 (1,45)	0,601 (0,0141)	0,435 (0,0215)	5,87 _{Q10} (0,05)
OT	47 (1,91)	46 (1,30)	0,467 (0,0223)	0,583 (0,0322)	NF
MT	37 (0,85)	42 (0,76)	0,686 (0,0169)	0,496 (0,0129)	5,91 _{Q10} (0,14)

* Údaje prevzaté z diplomovej práce Kýchosovej⁵⁴ a článku Hurychová a kol.¹⁴

NF Vzorky sa nesypali otvorom násypky s priemerom 10 mm

Q₁₀ Vzorky sa sypali otvorom 10 mm

Sypný uhol študovaných vzoriek meraných na prístroji prototyp bol v rozmedzí 35-57° (**Tabuľka 6** a **Tabuľka 7**). Všetky vzorky boli merané otvorom s priemerom 10 mm okrem najlepšie tečúcej MCC 200 a Excipressu, tieto látky boli merané otvorom s priemerom 6 mm. Pre ostatné vzorky bolo občas nutné k uvoľneniu oblúka použiť mierne klepnutie. Podľa **Tabuľka 2** spadajú merané vzorky do nasledovných kategórii toku³¹:

- Excipress a MCC 200- dobrý tok.
- MCC 112A, EP+MCC 200, MT- priemerný (nie je nutná pomoc)
- MCC 301, MCC 112V, LANF+MCC 200 a EP+ MCC 101- priemerný (môže sa zdržiavať)
- LAST, MCC 101 a OT- zlý (nutné vibrácie)
- LANF- veľmi zlý tok

Pri meraní na prístroji **Erweka GT** som použila otvory s priermi 10 a 15 mm. U vzoriek MCC 101, LAST a OT bolo napriek použitiu väčšieho otvoru násypky

(15 mm) nutné použiť mierny poklep na steny násypky pre uvedenie prášku do pohybu. Tabuľka 2 spadajú merané vzorky do nasledovných kategórii toku³¹:

- Excipress+MCC 200- priemerný (nie je nutná pomoc)
- MCC 112V, MCC 200, Excipress+MCC 101, MT, MCC 112A, MCC 301, Excipress- priemerný (môže sa zdržiavať)
- LANF, LANF+MCC 200, LAST, MCC 101 a OT- zlý tok (nutné vibrácie)

Dôvodom vysokého sypného uhla látok sú opäť granulometrické charakteristiky: nepravidelný tvar častíc a ich malý rozmer, vysoký podiel častíc kohéznej veľkosti (pod 20 μm) a malý podiel častíc voľne tečúcich (nad 150 μm) (**Tabuľka 3**).

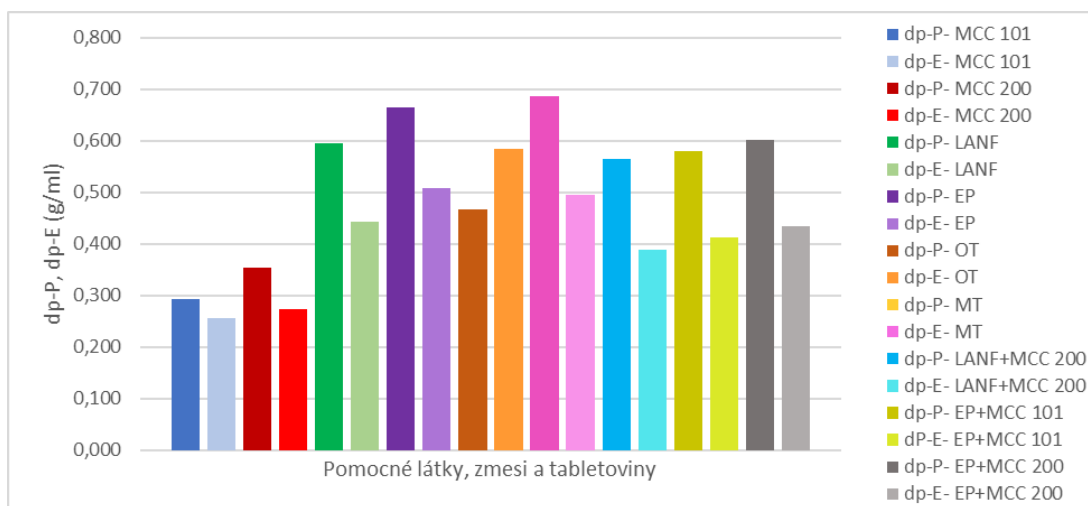


Obrázok 10 Porovnanie vzhľadu kužľa OT pri meraní AOR prístrojom prototyp a Erweka.

Rozdiely v hodnotách AOR pri použitých metódach a odlišné zaradenie do liekopisnej klasifikácie sú spôsobené odlišným spôsobom formovania kužľa počas merania a rýchlostí vrstvenia. Ako ukazuje **Obrázok 10**, dochádza pri meraní na prístroji Erweka k deformácii kužľa pádom poslednej hmoty vzorky z výšky na kužel. AOR získaný metódou prototypu lepšie korešponduje so skutočným tokovým chovaním sledovaných látok a zmesí.

Doplňkovým hodnotením je určenie sypnej hustoty vrstvy sformovanej do kužľa z jeho geometrie. Výsledky z **merania sypnej hustoty kužľa** získaného pri meraní

AOR prístrojom prototyp a Erweka GT porovnáva **Obrázok 11**. S výnimkou OT sú všetky hustoty $d_p\text{-E}$ nižšie. V prípade prototypu, kde sa kužeľ pomaly vrstvil na základni tvorenej vrstvou vlastného prášku vznikajú prirodzené väzby medzi časticami materiálu a sypaná hustota by mala byť blízka hodnotám získaným v odmernom valci. V prípade aerácie vzorky pri rýchlom sypaní z násypky na prístroji Erweka sa hustota znižuje.



Obrázok 11 Porovnanie sypaných hustôt kužeľa primárnych pomocných látok, binárnych zmesí a tabletovín meraných prístrojom prototyp ($d_p\text{-P}$) a Erweka ($d_p\text{-E}$).

8.3 Rýchlosť toku

Tok prášku je komplexná veličina, ktorej hodnota závisí na mnohých vnútorných a vonkajších faktoroch (vid'. teoretická časť). Rýchlosť toku (Q , g/s) som stanovila pomocou prístroja *Erweka* s nerezovou kónickou násypkou o objeme 200 ml. Napriek tomu, že boli pre hodnotenie použité otvory s priemerom 10 a 15 mm, pre účely klasifikácie materiálu bol ako rozlišovacie kritérium použitý otvor 10 mm. **Tabuľka 6** a **Tabuľka 7** označujú látky, ktoré sa týmto otvorom plynule nesypali ako NF (*no flow*). Dôvodom je nepravidelný tvar častíc, malý rozmer, široká distribúcia a veľká špecifická plocha povrchu častíc (**Tabuľka 3** a **Obrázok 7**). Vzorky sa sypali v poradí rýchlosti toku Q_{10} (g/s): MT > EP+MCC 200 > EP > EP+ MCC 101 > MCC 200. Pre zmes EP+MCC 101 bolo potrebné občas uvoľniť otvor poklepnom na násypku. Z výsledkov je zrejmé, že najrýchlejší tok vykazujú látky a zmesi, ktoré majú pravidelný, najlepšie sférický tvar častíc, dostatočnú veľkosť častíc a úzku distribúciu veľkosti častíc. Zo sledovaných pomocných látok mali najlepšie sypané vlastnosti

MCC 200 a Excipress. To odpovedá aj ich nižšej sypnej hustote, nižšiemu indexu stlačiteľnosti a menšiemu sypnému uhlu.

Rýchlosť sypania vzoriek, u ktorých bol použitý otvor s priemerom 15 mm klesala v poradí MCC 112A > MCC 112V > LANF > OT > LANF+MCC 200 > MCC 301 > LAST > MCC 101. Zo zmesí MCC a laktózu sa kombinácia zámenny jednej z látok neosvedčila a obe kombinácie mali porovnateľné sypné vlastnosti, pričom LANF+MCC 200 ani netiekla voľne otvorom s priemerom 10 mm.

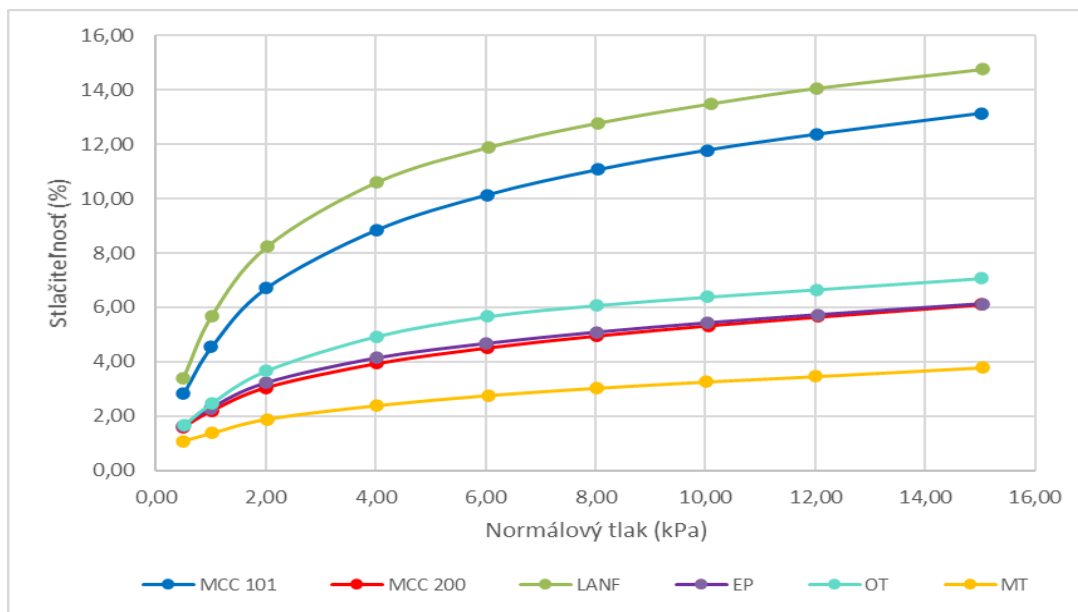
Výrazné zlepšenie v tokových vlastnostiach nastalo až použitím zmesi MCC 200 a Excipress, čo bol podnet pre namiešanie modifikovanej tabletoviny. Na rozdiel od OT, ktorá otvorom 10 mm vôbec netiekla, MT tiekla otvorom s priemerom 10 mm najrýchlejšie zo všetkých vzoriek. Okrem zloženia tabletoviny hrá rolu tiež prídavok kyseliny stearovej v množstve 1 % ako mazadla.

8.4 Hodnotenie reologických vlastností

Vzhľadom k technickej a časovej náročnosti boli pre meranie na Freemanovom práškovom reometri vybrané iba kľúčové látky, ich zmesi a tabletoviny. Meranie bolo realizované na Slovenskej technickej univerzite v Bratislave.

8.4.1 Stlačiteľnosť

Stlačiteľnosť bola meraná pri zvyšujúcom sa normálovom napätí v rozmedzí od 0,5 do 15 kPa po dobu 60 sekúnd. Stlačiteľnosť, ako redukcia objemu prášku (%) pri stlačení pôsobením normálového napätia (kPa) pre pomocné látky a tabletoviny je ilustrovaná na **Obrázok 12**.



Obrázok 12 Závislosť stlačiteľnosti (%) na normálovom tlaku (kPa) pre vybrané pomocné látky, zmesi a tabletoviny.

Pri maximálnom zaťažení 15 kPa bola stlačiteľnosť vzoriek v poradí LANF > MCC 101 > EP+MCC 101 > LANF+MCC 200 > OT > EP > MCC 200 > EP+MCC 200 > MT. Obdobné výsledky boli zaznamenané pri sklepaní, pri ktorom však pôsobí na vzorku iba gravitácia. Porovnanie priebehu gravitačnej konsolidácie umožňuje **Obrázok 9**. Výsledky a priebeh konsolidácie sú v súlade so všeobecným poznatkom, že kohézne prášky pozostávajúce hlavne z častíc menších ako 20 μm , sú najviac stlačiteľné, zatiaľ čo granulované prášky sú najmenej stlačiteľné. Výnimky predstavujú ľahko stlačiteľné, ale veľmi elastické prášky.³⁸ Zaujímavý je tiež fakt, že tabletoviny majú nižšiu mieru stlačiteľnosti ako zmesi laktózy a celulózy, čo môže byť zapríčinené prídavkom kyseliny stearovej ako klznej látky.

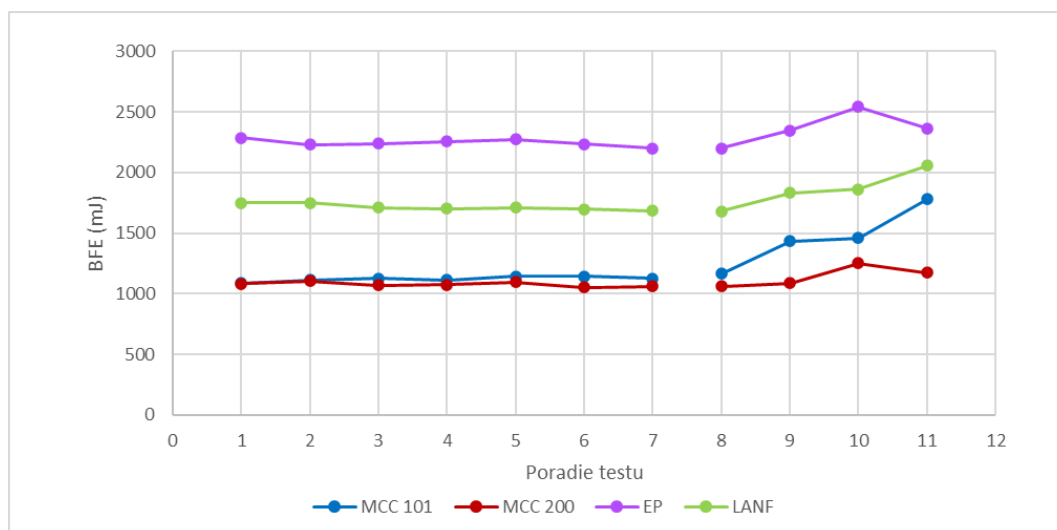
8.5 Štandardný dynamický test

Tokové vlastnosti prášku je možné vyhodnotiť pomocou dynamických testov, pri ktorých sa lopatka pohybuje vrstvou prášku po určitej dráhe. Štandardný dynamický test meria vývoj krútiaceho momentu a sily lopatky pohybujúcej sa smerom dole. Energia potrebná na uvedenie prášku do pohybu je vypočítaná integráciou závislosti krútiaceho momentu a sily. Zmena v tokových vlastnostiach prášku sa určuje ako

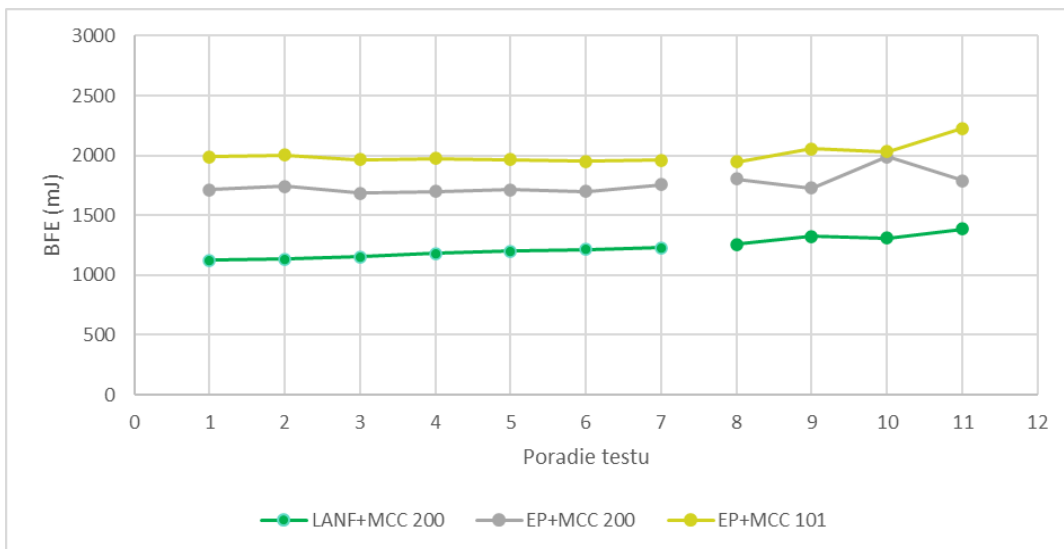
zmena energie toku.⁴³ Zvýšenie, či zníženie energie popisuje, ako veľmi je prášok za podmienok testu (ne)stabilný.

Štandardný dynamický test sa skladá z dvoch hlavných častí, spolu 11 testov. Testovanie za konštantnej rýchlosti toku (test stability) odpovedá testu 1- 7. Test číslo 8- 11 prebieha pri postupne klesajúcej rýchlosti toku.

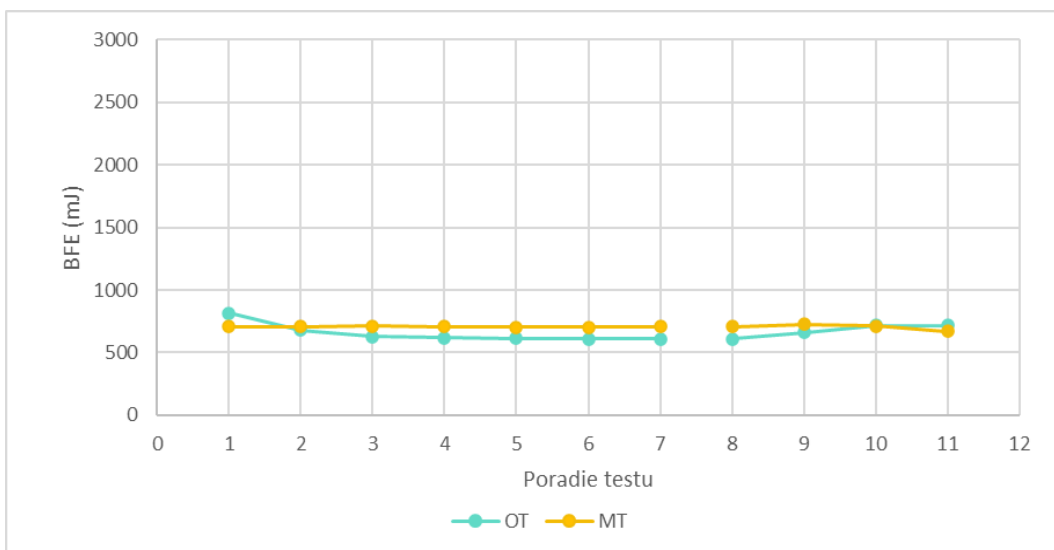
Behom **testu stability** sa lopatka pohybuje konštantnou rýchlosťou 100 mm/s. Pohyb lopatky smerom dole a v protismere hodinových ručičiek umožňuje dosiahnuť konsolidovaný stav, v ktorom je prášok voči toku rezistentný a dosiahne stabilné hodnoty energie. Táto tzv. základná energia stabilizovaného toku, BFE sa považuje za mieru reologických vlastností prášku a vyjadruje prácu vykonanú čepelou počas svojho pohybu práškovým lôžkom. Látky s dobrými tokovými vlastnosťami (a veľkými časticami) majú obvykle nižšiu hodnotu BFE, zatiaľ čo zle tečúce látky (najmä s vysokým obsahom malých častíc) majú hodnotu BFE vysokú. Hodnoty BFE v závislosti na poradí testu (1- 7) sú ilustrované na **Obrázok 13- Obrázok 15**. Okrem OT a zmesi LANF + MCC200 s miernymi odchýlkami dosahovali merané vzorky v priebehu siedmych testov stabilné (lineárne) hodnoty BFE. To potvrdzuje i hodnota **indexu stability (SI)**, vypočítaná ako podiel energie testu 7 a energie testu 1. S výnimkou OT ($SI = 0,84$), všetky vzorky spadali do rozmedzia $0.9 < SI < 1.1$ ⁴³, čiže vzorky sa dajú pokladať za stabilné. Možnou príčinou nestability OT môže byť deaglomerácia.⁴³



Obrázok 13 Základná energia toku (BFE) pri teste stability a teste variabilného toku vybraných pomocných látok.



Obrázok 14 Základná energia toku (BEF) pri teste stability a teste variabilného toku zmesí pomocných látok.



Obrázok 15 Základná energia toku (BEF) pri teste stability a teste variabilného toku tabletovín.

Tabuľka 8 Reologické charakteristiky vybraných pomocných látok, zmesí a tabletovín.

	BFE (mJ)	SE (mJ/g)	SI	FRI
MCC 101	1127,20 (84,33)	16,45 (1,06)	1,04 (0,05)	1,53 (0,01)
MCC 200	1060,66 (27,37)	10,31 (0,12)	0,98 (0,05)	1,11 (0,02)
LANF	1685,54 (18,15)	10,03 (0,04)	0,96 (0,01)	1,22 (0,02)
EP	2199,96 (39,58)	7,91 (0,10)	0,96 (0,02)	1,08 (0,01)
LANF+MCC 200	1229,85 (228,75)	8,43 (1,04)	1,11 (0,08)	1,10 (0,04)
EP+MCC 101	1959,68 (31,50)	9,79 (0,06)	0,99 (0,01)	1,14 (0,02)
EP+MCC 200	1756,80 (51,89)	8,17 (0,06)	1,03 (0,04)	0,99 (0,04)
OT	610,73 (8,45)	5,44 (0,11)	0,84 (0,30)	1,18 (0,04)
MT	707,68 (1,70)	4,64 (0,05)	1,00 (0,01)	0,95 (0,01)

Tabuľka 8 zahŕňa experimentálne zistené hodnoty BFE meraných vzoriek. Najvyššia hodnota BFE (2200 mJ) bola zistená pre Excipress. To môže byť zapríčinené tým, že má pomerne veľké častice s vyššou hustotou a prekonanie práškoveho lôžka vyžaduje viac energie. Ako ukazuje nasledujúci test, EP vykazuje nízku hodnotu SE, a teda nízku kohéziu medzi časticami.

Špecifická energia (SE) popisuje tok prášku v prostredí so žiadnym, či nízkym napätím.⁴¹ SE je najmä závislá na šmykových silách medzi časticami (kohézii). Vo všeobecnosti platí, že čím je hodnota SE nižšia, tým je prášok menej kohézny. Podľa akceptovanej stupnice môžeme merané vzorky rozdeliť do nasledujúcich skupín⁴²:

- $SE > 10$ (vysoko kohézny prášok): MCC 101
- $5 < SE < 10$ (priemerne kohézny): EP, OT, LANF+MCC 200, EP+MCC 101, EP+MCC 200
- MCC 200 a LANF sú na hranici medzi vysoko a priemerne kohéznymi práškami
- $SE < 5$ (slabo kohézny): MT

Meranie pri variabilnej rýchlosti toku (test 8- 11) prebieha za postupného znižovania rýchlosti lopatky (100, 70, 40, a 10 mm/s). V priebehu merania je určený

index rýchlosti toku (*flow rate index*, FRI) zodpovedajúci pomeru energie toku pri rýchlosti pohybu lopatky 10 mm/s (test číslo 11) a 100 mm/s (test číslo 8). V rozmedzí $1.5 < \text{FRI} < 3.0$ vykazuje prášok priemernú citlivosť voči zmene rýchlosti toku a do tejto oblasti iba mierne zasahuje MCC 101. Ostatné excipienty, zmesi i tabletoviny majú hodnotu FRI okolo 1 a nie sú citlivé voči zmenám rýchlosti.⁴⁴

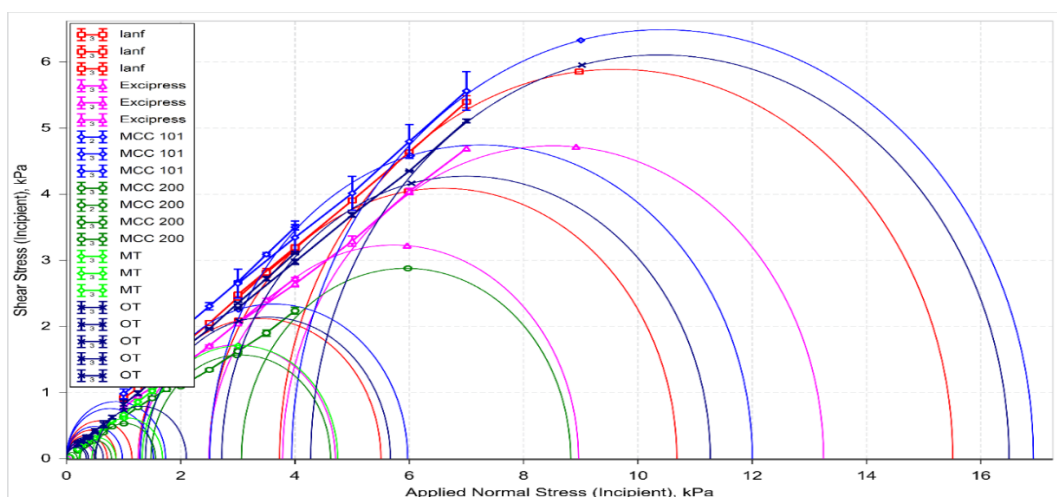
8.6 Šmykové testy

Pôsobením vertikálneho napätia v šmykovej cele dochádza ku konsolidácii prášku.⁴⁵ Následne šmyková hlava pôsobí na vzorku horizontálnym napätím až do bodu posuvu (šmyku) práškového lôžka, ktorý označujeme ako medzný bod.⁴⁶ V tomto kroku bola získaná hodnota kohézie a uhol vnútorného trenia (AIF). Výsledky sú uvedené v **Tabuľka 9**. Najvyššie hodnoty kohézie boli zaregistrované pre MCC 101 a LANF, čo je v súlade s predchádzajúcimi výsledkami konvenčných liekopisných metód (AOR, HR, CI). Naopak MCC 200, EP+MCC 200 a MT vykazovali nízku kohéziu, čo ukazuje na veľmi dobre tečúce prášky a je predpokladom dobrého plnenia matrice tabletovacieho lisu. Pomerne nízka hodnota (0,09 kPa) bola pozorovaná rovnako u OT, čo je dôsledok použitia lubrikantu.

Tabuľka 9 Kohézia a AIF vybraných pomocných látok, zmesí a tabletovín pri normálovom napätí 3kPa.

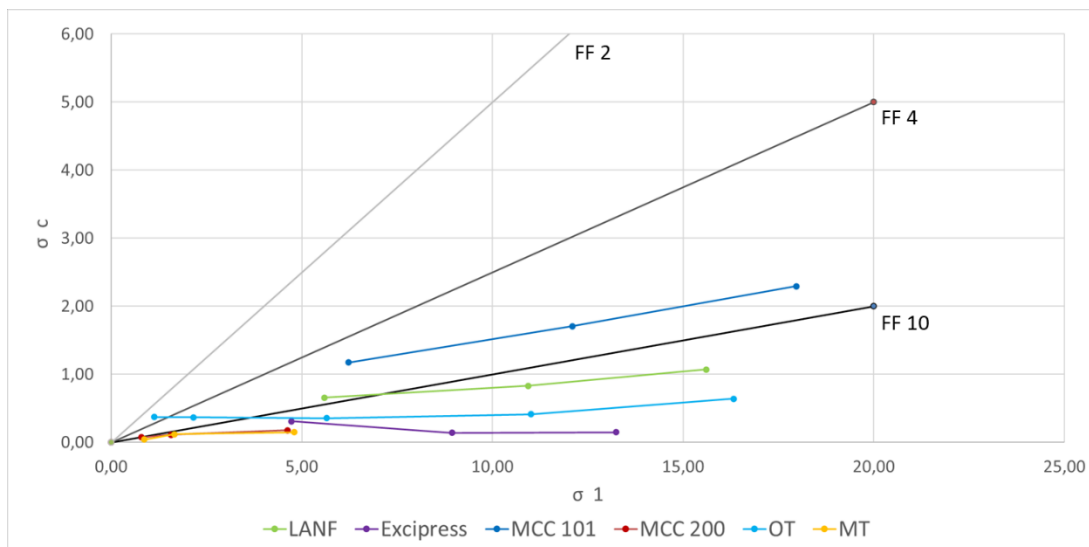
	Kohézia (kPa)	AIF (°)
MCC 101	0,21	37,2
MCC 200	0,05	30,0
LANF	0,18	35,8
EP	0,13	32,8
LANF+MCC 200	0,12	33,0
EP+MCC 101	0,12	33,9
EP+MCC 200	0,03	32,1
OT	0,09	35,9
MT	-0,001	34,3

Z dát získaných pri rôznych zvolených normálových napätiach v rozmedzí 3, 6, 9 kPa pre MCC 101, LANF, EP, LANF+MCC 200 a EP+MCC 101, 0,5, 1, 3 kPa pre lepšie tečúce látky MCC 200, EP+MCC 200 a MT a 0,5, 1, 3, 6, 9 kPa pre OT ($\sigma - \tau$ diagram) boli zostrojené Mohrové kružnice (**Obrázok 16**). Z nich boli následne získané hodnoty AIF, z ktorých najvyššie vykazujú MCC 101, LANF a OT (**Tabuľka 10**).



Obrázok 16 Mohrové kružnice vybraných pomocných látok a tabletovín.

Obrázok 17 ukazuje tokovú funkciu vzoriek pri rôznom normálovom napätí. Tri priamky rozdeľujú graf na tri oblasti toku. Látky nachádzajúce sa v oblasti $< FF 10$ (EP, MCC 200 a MT) vykazujú za daného napätia veľmi dobrý tok, látky v strednej časti ($FF 4- FF 10$) vykazujú priemerný tok (MCC 101) a látky v hornej časti grafu ($FF 2- FF 4$) zlý tok.⁴⁶ Výsledky pre EP, MCC 200 a MT korešpondujú s už skôr uvedenými poznatkami o ich sypanom chovaní. Aj keď tok OT a LANF sa so zvyšujúcim sa napätím dostáva z oblasti zlého až priemerného toku, do oblasti s dobrým až výborným tokom, jedná sa o chovanie konsolidovanej vrstvy prášku.



Obrázok 17 Toková funkcia vybraných pomocných látok a tabletovín.

Porovnanie absolútnych hodnôt šmykového napätia pri každej úrovni normálového napätia ukazuje na obťažnosť uvedenia materiálu do toku. Čím je vyššia hodnota šmykového napätia, tým je ťažšie indukovať tok prášku, a tým je zložitejšia manipulácia s práškom v procese výroby.⁴⁶ Pre OT a MT sú dáta ilustrované v **Tabuľka 10**. Z nej je evidentné zlepšenie toku, ktoré bolo dosiahnuté modifikáciou zloženia tabletoviny.

Tabuľka 10 Porovnanie absolútnych hodnôt šmykového napätia tabletovín (SD uvedená v zátvorke).

Normálové napätie (kPa)	Šmykové napätie (kPa)		Zlepšenie toku (%)
	OT	MT	
3,0	2,08 (0,0474)	1,71 (0,0307)	17,79
1,0	0,74 (0,0040)	0,62 (0,0116)	16,22
0,5	0,40 (0,0043)	0,32 (0,0087)	20,00

9 Závery

Štúdium sypných a reologických vlastností komerčne vyrábanej tabletoviny, pomocných látok a ich binárnych zmesí, umožnilo vyvodit' nasledujúce závery:

9.1 Sypné vlastnosti

- **Granulometrické charakteristiky** potvrdili, že vzorky MCC 101, MCC 112A, MCC 112V, MCC 301, LANF a LAST majú vysoký podiel malých, kohéznych a nepravidelných častíc, a tým aj väčší špecifický povrch. Navrhnuté technologicky upravené pomocné látky MCC 200 a Excipress majú väčšie sférické častice s úzkou distribúciou.
- MCC 200 a Excipress, ich zmes a modifikovaná tabletovina vykazovali najvyššie **sypné hustoty**. Tieto vzorky súčasne vykazovali i najnižšie hodnoty Hausnerovho pomeru a indexu stlačiteľnosti a je ich tak možné zaradiť do kategórie s dobrým až priemerným tokom. Naopak vzorky obsahujúce malé a nepravidelné častice s úzkym spanom (MCC 101, 112A, 112V, 301, LANF, LAST, vrátane originálnej tabletoviny) mali vysokú hustotu po sklepaní, HR i CI; najnižšiu sypnú hustotu mala MCC 101. Tieto vzorky vykazujú zlý tok.
- Na základe hodnoty **sypného uhla** sa Excipress, MCC 200, ich zmes a modifikovaná tabletovina radí do kategórie priemerného až dobrého toku. Naopak vzorky MCC 101, LANF, LAST a originálna tabletovina vykazujú zlý tok s možnosťou zadržiavania.
- Hodnotenie **rýchlosti sypania** otvorom násypky s priemerom 10 mm potvrdilo voľne sypné chovanie s poradím Q_{10} (g/s): modifikovaná tabletovina > EP+MCC 200 > EP > EP+ MCC 101 > MCC 200.

9.2 Reologické vlastnosti (FT4 reometer)

- Stlačiteľnosť (%) vzoriek pri maximálnom zaťažení 15 kPa v poradí LANF > MCC 101 > EP+MCC 101 > LANF+MCC 200 > OT > EP > MCC 200 > EP+MCC 200 > modifikovaná tabletovina koreluje s výsledkami konvenčných testov.
- Vzorky dosahovali stabilné hodnoty BFE v priebehu testu stability. Najvyššia hodnota BFE (2200 mJ) pre Excipress súvisí s väčšími časticami s vyššou hustotou, čo vyžaduje viac energie na prekonanie práškoveho lôžka; nízka hodnota špecifickej energie pre Excipress ukazuje na nízku kohéziu medzi časticami.
- Vybrané excipienty, zmesi aj tabletoviny majú hodnotu indexu rýchlosti toku okolo 1 a nie sú citlivé voči zmenám rýchlosti lopatky.
- Pri **šmykových testoch** bola zistená najvyššia hodnota kohézie u MCC 101 a LANF. Tieto látky súčasne vykazujú najvyššie hodnoty AIF a nízke hodnoty tokovej funkcie. Okrem nízkej hodnoty kohézie boli pre EP, MCC 200 a modifikovanú tabletovinu zistené hodnoty tokovej funkcie v oblasti > FF 10, čo ukazuje dobrý tok.

Náhradou pôvodných plnív za chemicky rovnaké látky s technologickou úpravou sa podarilo zlepšiť sypné vlastnosti tabletoviny. Porovnanie absolútnych hodnôt šmykového napätia pri každej úrovni normálového napätia odráža obťažnosť uvedenia materiálu do toku. Modifikáciou zloženia tabletoviny bolo dosiahnuté 20 % zlepšenie toku.

Laktóza použitá vo forme monohydrátu oproti bezvodnej laktóze v originálnej tabletovine je obsiahnutá v komerčne dostupnom liečivom prípravku Apresazide, ktorý je schválený FDA a obsahuje liečivú látku hydralazín. Zámena bezvodnej laktózy za monohydrát nemusí viesť k problémom so stabilitou.⁵⁷

10 Použitá literatura

¹ CHALABALA M., MANDÁK M., GRUNTOVÁ Z., MELICHAR M., RAK J., *Liekové formy*, 2. vyd., 1992. Martin: vydavatel'stvo Osveta, 383s., ISBN 80-217-0154-4. CHALABALA M.: *Tablety*.

² CAPECE M., SILVA K. R., SUNKARA D., STRONG J. a GAO P.: On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behavior: Flowability of pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, 511(1), 178-189 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.059. ISSN 03785173. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851731630549X>

³ TAY J. Y. S., LIEW C. V. a HENG P. W. S.: Powder flow testing: Judicious choice of test methods. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2017, 18(5), 1843-1854 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1208/s12249-016-0655-3. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-016-0655-3>

⁴ GOH H. P., HENG P. W. S. a LIEW C. V.: Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, 547(1-2), 133-141 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.059. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318303661>

⁵ TAN G., MORTON D. a LARSON I.: On the methods to measure powder flow. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2015, 21(40), 5751-5765 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.2174/1381612821666151008125852. ISSN 13816128. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=21&issue=40&spage=5751>

⁶ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On powder flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60-84. ISSN 1543-2521

⁷ 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, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2019, <https://doi.org/10.1007/s12247-019-09387-3>

⁸ ENGINEERING RESSOURCES FOR POWDER PROCESSING INDUSTRIES:

Blockages in silos: arching and bridging: k 14.11.2020,

https://powderprocess.net/Powder_Flow/Arching_Bridging.html

⁹ BAXTER J., ABOU-CHAKRA H., TÜZÜN U. a MILLS LAMPTEY B.: A DEM simulation and experimental strategy for solving fine powder flow problems. *Chemical Engineering Research and Design* [online]. 2000, 78(7), 1019-1025 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1205/026387600528139. ISSN 02638762. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263876200719885>

¹⁰ GOH, H. P., HENG P. W. S. a LIEW C. V.: Investigation on the impact of powder arching in small die filling. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, 551(1-2), 42-51 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.005. ISSN 03785173. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318306562>

¹¹ LEUNG L. Y., MAO Ch., PIETERS S. R. a YANG Ch-Y.: A Proposed complete methodology to predict gravity flow obstruction of pharmaceutical powders in drug product manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2019, 108(1), 464-475 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.014. ISSN 00223549. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354918305410>

¹² SALEH K., GOLSHAN S. a ZARGHAMI R.: A review on gravity flow of free-flowing granular solids in silos – Basics and practical aspects. *Chemical Engineering Science* [online]. 2018, 192, 1011-1035 [cit. 2020-04-21]. DOI:

10.1016/j.ces.2018.08.028. ISSN 00092509. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009250918305979>

¹³ CASTELLANOS A.: The relationship between attractive interparticle forces and bulk behaviour in dry and uncharged fine powders. *Advances in Physics* [online]. 2005, 54(4), 263-376 [cit. 2020-04-06]. DOI: 10.1080/17461390500402657. ISSN 0001-8732. Dostupné z:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461390500402657>

¹⁴ HURYCHOVÁ H., KUENTZ M., ŠKLUBALOVÁ Z.: Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Innovation.*, 2018, 13 (1), 15-26. ISSN: 1872- 5120. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12247-017-9302-0>

-
- ¹⁵ HOLDICH R.: *Fundamentals of particle technology*, 2020, Leicestershire, UK: Midland information technology and publishing 24, 170 s., ISBN: 978- 0- 9543881-2-6
- ¹⁶ JOHANSON K.: Rathole stability analysis for aerated powder materials. *Powder Technology* [online]. 2004, 141(1-2), 161-170 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1016/j.powtec.2004.02.004. ISSN 00325910. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032591004000592>
- ¹⁷ ŠKLUBALOVÁ Z., HURYCHOVÁ H.: The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, 64, 1-2, s. 14-18. ISSN 1210- 7816
- ¹⁸ LARRY L. a HOAG S.W.: *Pharmaceutical dosage forms- tablets*, 3. vyd., 2008. Boca Raton, USA: CRC Press, 631 s., ISBN: 978- 1- 4200- 6386- 8. HOAG S. W., DAVE V. S., MOOLCHANDANI V.: *Compression and compaction*,
- ¹⁹ CAPECE M., HUANG Z., TO D., ALOIA M., MUCHIRA C., DAVÉ R. N. a YU A.B.: Prediction of porosity from particle scale interactions: Surface modification of fine cohesive powders. *Powder Technology* [online]. 2014, 254, 103-113 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/j.powtec.2014.01.006. ISSN 00325910. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032591014000151>
- ²⁰ VAN SNICK B., GRYMONTPRÉ W., DHONDT J., et al. Impact of blend properties on die filling during tableting. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, 549(1-2), 476-488 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.08.015. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318305751>
- ²¹ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80271-0500-7. 2.9.37 Optická mikroskopie. s. 483-485
- ²² HORRIBA SCIENTIFIC: Understanding and interpreting particle size distribution calculations, k 28.6.2020, <https://www.horiba.com/scientific/products/particle-characterization/education/general-information/data-interpretation/understanding-particle-size-distribution-calculations/>
- ²³ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80271-0500-7. 2.9.32 Stanovení porozity a distribuce velikosti pórů pevných látek rtuťovou porozimetrií. s. 470-472

-
- ²⁴ FARBER L., TARDOS G., MICHAELS J. N.: Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules. *Powder Technology* [online]. 2003, 132(1), 57-63 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/S0032-5910(03)00043-3. ISSN 00325910. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032591003000433>
- ²⁵ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80271-0500-7. 2.2.42 Hustota pevných látek. s. 163
- ²⁶ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80271-0500-7. 2.9.34 Sypná a setřesná hustota prášků. s. 478-480
- ²⁷ MANGAL, GENGENBACH S. T., MILLINGTON-SMITH D., ARMSTRONG B., MORTON D. A. V. a LARSON I.: Relationship between the cohesion of guest particles on the flow behaviour of interactive mixtures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2016, 102, 168-177 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.03.012. ISSN 09396411. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116300881>
- ²⁸ LUMAY G., TRAINA K., BOSCHINI F., DELAVAL V., RESCAGLIO A., CLOOTS R. a VANDEWALLE N.: Effect of relative air humidity on the flowability of lactose powders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2016, 35, 207-212 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1016/j.jddst.2016.04.007. ISSN 17732247. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224716300971>
- ²⁹ TAY J. Y. S., LIEW C. V. a HENG P. W. S.: Powder flow testing: Judicious choice of test methods. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2017, 18(5), 1843-1854 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1208/s12249-016-0655-3. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-016-0655-3>
- ³⁰ GOH H. P., HENG P. W. S. a LIEW C. V.: Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, 547(1-2), 133-141 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.059. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318303661>
- ³¹ Český lékopis 2017. 2017. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 1000 s., ISBN 978-80271-0500-7. 2.9.36 Tok prášku. s. 480- 483

-
- ³² TRPĚLKOVÁ Ž., HURYCHOVÁ H., KUENTZ M., VRANÍKOVÁ B. a ŠKLUBALOVÁ Z.: Introduction of the energy to break an avalanche as a promising parameter for powder flowability prediction. *Powder Technology* [online]. 2020, 375, 33-41 [cit. 2021-01-06]. ISSN 00325910. Dostupné z: doi: 10.1016/j.powtec.2020.07.095
- ³³ MEGARRY A. J., SWAINSON S. M. E., ROBERTS R. J. a REYNOLDS G. K.: A big data approach to pharmaceutical flow properties. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2019, 555, 337-345 [cit. 2021-01-10]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.059
- ³⁴ MICROMETRICS INSTRUMENT CORPORATION: Freeman Technology, k 2.8.2020, <https://www.freemantech.co.uk/powder-testing/ft4-powder-rheometer-powder-flow-tester>
- ³⁵ YAN Z., WILKINSON S. K., STITT E. H. a MARIGO M.: Investigating mixing and segregation using discrete element modelling (DEM) in the Freeman FT4 rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, 513(1-2), 38-48 [cit. 2020-07-29]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.065. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316308201>
- ³⁶ TELEKAR S. D., DAVE R. H.: A comparison study of granule and dry powder properties of coprocessed lactose monohydrate and cellulose excipients using thermal and rheological techniques with water as the binder. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017, 8 (11), s. 4565-4572. ISSN 2320-5148
- ³⁷ LU H., CAO J., GUO X., GONG X., LUO C.: Evaluation of powder tensile strength by compression, shear and fluidization modules of the powder rheometer. *Chemical engineering research and design*. 2020, 160, s. 1-10. ISSN 0263-8762
- ³⁸ FREEMAN TECHNOLOGY: Compressibility, W instruction (W7008), template D101, issue B, s. 1-5, 16.04.2013
- ³⁹ LINDBERG N-O., PALSSON M., PIHL A-CH., FREEMAN R., FREEMAN T., ZETZENER H., ENSTAD G.: Flowability measurements of pharmaceutical powder mixtures with poor flow using five different techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2004, 30 (7), s. 785-791. ISSN 0363-9045
- ⁴⁰ FREEMAN TECHNOLOGY: Basic flowability energy, W instruction (W7030), template D101, issue B, s. 1-8, 16.04.2013

-
- ⁴¹ TANK D., KARAN K., GAJERA B. Y., DAVE R. H.: Investigate the effect of solvents on wet granulation of microcrystalline cellulose using hydroxypropyl methylcellulose as a binder and evaluation of rheological and thermal characteristics of granules. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018, 26 (4), s. 593-602. ISSN 1319-0164
- ⁴² FREEMAN TECHNOLOGY: Specific energy. W instruction (W7031), template D101, issue A, s. 1-2, 24.01.2008
- ⁴³ FREEMAN TECHNOLOGY: Stability method. W instruction (W7011), template D101, issue C, s. 1-8, 09.02.2010
- ⁴⁴ FREEMAN TECHNOLOGY: Variable flow rate, W instruction (W7012), template D101, issue C, s. 1-4, 19.06.2007
- ⁴⁵ TELEKAR S. D., DAVE R. H.: A comparison study of granule and dry powder properties of coprocessed lactose monohydrate and cellulose excipients using thermal and rheological techniques with water as the binder. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017, 8 (11), s. 4565-4572. ISSN 2320-5148
- ⁴⁶ SCHULZE D.: Powders and bulk solids. Wydanie, 2008. Nemecko: Springer, s. 511, ISBN: 978-3-540-73767-4.
- ⁴⁷ MIDWEST AGRICULTURE INTERNATIONAL LLC: *Lactose Anhydrous NF DT[®]*, product data sheet, k 9,7,2020.
<http://www.midwestarg.com/COAfood/Lactose.pdf>
- ⁴⁸ DFE PHARMA: *Supertab 21AN[®]*, k 9.7.2020
<https://dfepharma.com/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Anhydrous/SuperTab-21AN>
- ⁴⁹ PE PHARMA EXCIPIENTS: *Supertab 21AN[®]*, k 9.7.2020
<https://www.pharmaexcipients.com/product/supertab-21an/>
- ⁵⁰ ARMOR PHARMA: Excipress GR150, k 27.7.2020 <https://www.armor-pharma.com/lactose/gr-150/>
- ⁵¹ DUPONT: *Avicel[®] The renowned binder for tablets*, k 9.7.2020
<https://www.pharma.dupont.com/pharmaceutical-brands/avicelr-for-solid-dose-forms.html>
- ⁵² JRS PHARMA: *VIVAPUR[®]*: k 9.7.2020
https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/vivapur.php

⁵³ CHAERUNISAA Y., SRIWIDODO A. S. a ABDASSAH M.: Microcrystalline cellulose as pharmaceutical excipient. AHMAD, Usama a Juber AKHTAR, ed. *Pharmaceutical Formulation Design- Recent Practices* [online]. IntechOpen, 2020, 2020-2-5 [cit. 2020-07-09]. DOI: 10.5772/intechopen.88092. ISBN 978-1-78985-662-0. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices/microcrystalline-cellulose-as-pharmaceutical-excipient>

⁵⁴ KÝHOŠOVÁ K.: Studium sypného a konsolidačného chování laktosy. Diplomová práca. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 62 s.

⁵⁵ ROWE R. C., SHESKEY P. L., QUINN M. E.: *Handbook of pharmaceutical excipients*, šieste vydanie, 2009, Grayslake, IL USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Cellulose, microcrystalline, 129 s., ISBN: 978-1-58212-135-2

⁵⁶ ABDULLAH E.C., GELDART D., The use of bulk density measurements as flowability indicators, *Powder Technology* 102 (1999) 151-165, ISSN: 0032-5910

⁵⁷ RxList: Apresazide Rx Professional, k 8.5.2021, <https://www.rxlist.com/apresazide-drug.htm>