

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmaceutické technologie



Studium statických a dynamických sypných vlastností  
farmaceutických excipientů

Study of static and dynamic flow properties of pharmaceutical  
excipients

Disertační práce

Hradec Králové 2018

Ing. Hana Hurychová

## **Prohlášení**

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

Datum:

Podpis:

## **Poděkování**

V první řadě bych chtěla poděkovat doc. PharmDr. Zdeňce Šklupalové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, cenné rady a připomínky při zpracování disertační práce. Dále bych ráda poděkovala doc. Ing. Jiřímu Šmídovi, CSc. za uvedení do problematiky smykového testování, doc. Ing. Tomáši Svěrákovi, CSc. za technickou pomoc při práci se smykovým přístrojem, prof. Dr. Martinu Kuentzovi za odborné vedení během zahraniční stáže a konzultace k smykovému a lavinovému testování. Rovněž bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a podporu během studia.

Disertační práce vznikla za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy (projekt 322315/2015), Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 260 401 a programům rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově PRVOUK a PROGRES.

## Obsah

1	Abstrakt.....	7
2	Abstract.....	8
3	Cíle práce .....	9
4	Seznam použitých zkratk .....	10
5	Úvod.....	14
6	Teoretická část .....	16
6.1	Sypné chování.....	18
6.2	Faktory ovlivňující sypnost farmaceutických prášků .....	20
6.3	Charakterizace částic .....	22
6.3.1	Velikost a tvar částic.....	22
6.3.2	Tvrдость částic.....	26
6.3.3	Hustota částic .....	26
6.3.4	Povrch a porozita částic .....	29
6.4	Hodnocení sypného chování.....	30
6.4.1	Sypný úhel .....	31
6.4.1.1	Statický sypný úhel.....	32
6.4.1.2	Odtokový sypný úhel.....	34
6.4.1.3	Dynamický sypný úhel .....	34
6.4.2	Lavinové testování prášků .....	35
6.4.3	Rychlost sypání otvorem násypky .....	38
6.4.3.1	Rovnice sypání.....	40
6.4.4	Smykové chování prášků .....	43
6.4.4.1	Translační smykový přístroj Jenike .....	47
6.4.4.2	Translační a rotační prstencový přístroj ShearScan.....	55

6.4.4.3	Rotační prstencový přístroj Schulze .....	58
6.4.4.4	Torzni smykový přístroj.....	59
7	Experimentální část.....	62
7.1	Použité suroviny .....	62
7.2	Použité přístroje a zařízení.....	63
7.3	Použité metody .....	64
7.3.1	Příprava směsí.....	64
7.3.2	Ztráta sušením.....	64
7.3.3	Charakterizace částic .....	64
7.3.3.1	Distribuce velikosti částic.....	64
7.3.3.2	Mikroskopie.....	65
7.3.3.3	Hustota.....	66
7.3.4	Hodnocení statického sypného chování.....	67
7.3.4.1	Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr.....	67
7.3.4.2	Statický sypný úhel.....	68
7.3.4.3	Smykový test.....	68
7.3.5	Hodnocení dynamického sypného chování .....	74
7.3.5.1	Rychlost sypání.....	74
7.3.5.2	Lavinové chování a dynamický sypný úhel.....	75
7.4	Použité statistické metody .....	78
8	Výsledky a diskuze .....	79
8.1	Charakterizace částic .....	80
8.1.1	Vlhkost.....	81
8.1.2	Velikost částic.....	81
8.1.3	Granulometrické charakteristiky.....	85

8.1.4	Hustota.....	92
8.2	Statické sypné chování.....	95
8.2.1	Sypný úhel .....	95
8.2.2	Smykové testování .....	100
8.2.3	Vliv velikosti částic na smykové charakteristiky .....	106
8.2.4	Vliv přídavku kohezivního materiálu na smykové charakteristiky .....	106
8.3	Dynamické sypné chování .....	109
8.3.1	Rychlost sypání.....	109
8.3.2	Vliv velikosti otvoru na rychlost sypání .....	109
8.3.3	Vliv velikosti částic na rychlost sypání .....	112
8.3.4	Vliv přídavku kohezivního materiálu na rychlost sypání .....	113
8.3.5	Rovnice sypání.....	113
8.3.6	Lavinové testování .....	118
8.3.7	Vliv velikosti částic na lavinové parametry.....	126
8.3.8	Vliv přídavku kohezivního materiálu na lavinové parametry.....	126
8.4	Fraktální aspekty statických a dynamických sypných vlastností.....	128
9	Závěry .....	132
10	Publikační činnost.....	134
10.1	Grantové projekty .....	134
10.2	Příspěvky v časopisech s IF .....	134
10.3	Příspěvky v časopisech bez IF .....	134
10.4	Publikované abstrakty .....	135
10.5	Přednášky.....	135
10.6	Postery .....	136
11	Literatura.....	138

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie  
Kandidát: Ing. Hana Hurychová  
Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.  
Název disertační práce: Studium statických a dynamických sypných vlastností farmaceutických excipientů

Sypné vlastnosti patří mezi významnou charakteristiku farmaceutických materiálů. Současné moderní technologie umožňují přípravu částic s odlišnou povrchovou úpravou a modifikovanými tokovými vlastnostmi jak u tradičních, tak i nových excipientů. V této práci byly hodnoceny statické (index stlačitelnosti, Hausnerův poměr, sypný úhel, smykové testování) a dynamické (rychlost sypání, lavinové testování) sypné vlastnosti široké škály pomocných látek, jejich velikostních frakcí a vybraných modelových směsí.

Pozornost byla věnována především modelování rychlosti sypání rovnicí potenciálně vhodnou pro využití ke standardizaci testování sypnosti ve farmaceutické technologii. Je doporučena mocninná rovnice, ve které je parametr rovnice přímou predikcí rychlosti sypání jednotkovým otvorem.

Základní granulometrické charakteristiky částic byly rozšířeny o fraktální dimenzi částic (*particle fractal dimension,  $pD_F$* ) a práškové vrstvy (*bulk fractal dimension,  $bD_F$* ). Komplexní charakter toku partikulárních materiálů prozatím neumožnil vyvození jednoznačných závěrů o vztahu mezi  $pD_F$  a rychlostí sypání i přes relativně silnou korelaci. Naopak fraktální dimenze vrstvy prášku korelovala dobře s lavinovým chováním materiálů a je slibným kritériem hodnocení sypnosti práškových excipientů.

## 2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Candidate: Ing. Hana Hurychová

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

Title of Doctoral Thesis: Study of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients

Flow properties are among the most significant characteristics of pharmaceutical materials. Recent modern technologies allow preparation of particles with modified surface properties and flow behaviour for the conventional as well as new excipients. In this work, the static (compressibility index, Hausner ratio, angle of repose, shear testing) and dynamic (flow rate, avalanche testing) flow properties of a wide variety of excipients, their particle size fractions and selected model mixtures were evaluated.

In particular, attention was paid to modelling of the flow rate by the equation prospectively suitable for use in the standardization of flow testing in pharmaceutical technology. The power equation in which the equation parameter is a direct prediction of the flow rate through an orifice having a unit diameter is recommended.

The basic granulometric characteristics of particles were completed with the particle fractal dimension ( $pD_F$ ) and the bulk fractal dimension ( $bD_F$ ). Although a relatively strong correlation between the flow rate and  $pD_F$  was observed, however, the complex character of the particulate matter flowability has not yet enabled the formulation of a clear conclusion. On the other hand, the bulk fractal dimension correlated well with the avalanche behaviour of materials and is a promising criterion in the evaluation of powder excipients flow.



### 3 Cíle práce

Práce podává přehled faktorů ovlivňujících sypné chování farmaceutických sypkých materiálů a metod, které se pro charakterizaci toku používají. Kromě standardních lékopisných metod je věnována detailnější pozornost i smykovému testování, jehož využití není ve farmacii zcela běžné, a relativně nové metodě dynamického testování pomocí rotujícího bubínku.

Experimentální část se bude zabývat hodnocením statických (index stlačitelnosti, Hausnerův poměr, sypný úhel, smykové testování) a dynamických (rychlost sypání otvorem, lavinové testování) sypných vlastností farmaceutických pomocných látek s různým tokovým chováním (volně sypné, soudržné), jejich velikostních frakcí, vybraných modelových směsí a granulátu, připraveného z vybraného materiálu.

Primárními cíli je především sledovat:

- Ovlivnění statických a dynamických tokových vlastností velikostí částic. K tomu budou využity velikostní frakce vybraných excipientů získané síťováním.
- Ovlivnění statických a dynamických tokových vlastností volně sypné látky přidávkem kohezivní složky. K tomu budou využity modelové směsi pomocných látek připravené mísením v mísící krychli.
- Vliv průměru kruhového otvoru kónické nerezové násypky  $D_0$  (cm) v rozmezí 0,6–1,5 cm na hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s):
  - využití vhodné modelové pomocné látky k návrhu průměru otvoru, který by byl vhodný pro testování dalších materiálů s cílem standardizovat sypání
  - vliv velikosti částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) vhodné modelové pomocné látky a/nebo granulátu ve zvoleném rozmezí velikosti na hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s) s využitím otvoru s konstantním průměrem
  - modelace závislosti rychlosti sypání na průměru otvoru pomocí tradičních rovnic sypání s cílem ověřit jejich použitelnost
  - posoudit možnost využití nově navrženého modelu pro hodnocení závislosti rychlosti sypání na průměru otvoru ke standardizaci sypání partikulárních materiálů ve farmaceutické technologii
- Vliv fraktality částic (partikulární lineární fraktální dimenze) a fraktality práškového lože ("*bulk*") na tokové vlastnosti studovaného souboru excipientů.

## 4 Seznam použitých zkratek

Symbol	Jednotka	Název
$\alpha$	°	sypaný úhel
$A$	-	parametr rovnice
$A_L$	mm <sup>2</sup>	plocha smykového víka
$A_C$	mm <sup>2</sup>	plocha příčného řezu smykové cely
$AA$	°	lavinový úhel ( <i>avalanche angle</i> )
$AC$	cm	zakřivení povrchu před lavinou ( <i>avalanche curvature</i> )
$AE$	kJ/kg	energie laviny ( <i>avalanche energy</i> )
$AH$	-	Hurstův exponent ( <i>avalanche Hurst</i> )
$AN$	-	počet lavin ( <i>avalanche number</i> )
$AR$	-	poměr stran ( <i>aspect ratio</i> )
$AT$	sec	lavinový čas ( <i>avalanche time</i> )
$\beta$	°	vnitřní úhel násypky
$bD_F$	-	fraktální dimenze prášku ( <i>bulk fractal dimension</i> )
$BE$	kJ/kg	energie ke spuštění laviny ( <i>break energy</i> )
$BEq$		rovnice Beverloo ( <i>Beverloo equation</i> )
$C$	-	koeficient vysypání
$Co$	-	vypoukllost ( <i>convexity</i> )
$CI$	%	index stlačitelnosti ( <i>compressibility index</i> )
$\delta$	°	konstanta
$d$	g	přesnost vah
$d_b$	g/ml	sypaná hustota ze Scottova volumetru ( <i>bulk density</i> )
$d_c$	g/ml	sypaná hustota z odměrného válce ( <i>bulk density</i> )
$d_{cons}$	g/ml	konsolidovaná hustota ( <i>consolidated density</i> )
$d_L$	mm	průměr smykového víka
$d_r$	g/ml	pravá hustota ( <i>real density</i> )
$d_t$	g/ml	setřesná hustota z odměrného válce ( <i>tapped density</i> )
$D$	cm	průměr násypky
$D_0$	cm	průměr kruhového otvoru

$\varepsilon$	%	porozita ( <i>porosity</i> )
$ECD$	$\mu\text{m}$	ekvivalentní průměr kruhu ( <i>equivalent circle diameter</i> )
$EYL$	-	efektivní toková křivka ( <i>effective yield locus</i> )
$\varphi$	$^{\circ}$	úhel vnitřního tření ( <i>angle of internal friction</i> )
$\varphi_e$	$^{\circ}$	efektivní úhel vnitřního tření ( <i>effective angle of internal friction</i> )
$\varphi_{sf}$	$^{\circ}$	úhel vnitřního tření v ustáleném stavu toku ( <i>angle of internal friction at steady state flow</i> )
$ff_c$	-	toková funkce ( <i>flow function</i> )
$F_{max}$	$\mu\text{m}$	maximální Feretův průměr ( <i>maximum Feret diameter</i> )
$F_{min}$	$\mu\text{m}$	minimální Feretův průměr ( <i>minimal Feret diameter</i> )
$F_v$	N	vertikální normálová síla
$F_s$	N	horizontální smyková síla
$g$	$\text{cm/s}^2$	gravitační zrychlení
$h$	cm	výška kužele
$H$	cm	výška vrstvy prášku v násypce
$HR$	-	Hausnerův poměr ( <i>Hausner ratio</i> )
$JPEq$		rovnice Jones-Pilpel ( <i>Jones-Pilpel equation</i> )
$JST$		smykový přístroj Jenike ( <i>Jenike shear tester</i> )
$k$	-	tvarový koeficient
$k_l$	g/s	rychlost sypání otvorem o průměru 1,0 cm
$\lambda$	$\mu\text{m}$	délka kroku
$l$	-	počet kroků o délce $\lambda$
$LOD$	%	ztráta sušením ( <i>loss of drying</i> )
$m_B$	g	hmotnost vzorku ve smykovém kroužku
$m_H$	g	hmotnost závěsu
$m_L$	g	hmotnost smykového víka
$m_R$	g	hmotnost smykového kroužku
$m_W$	g	hmotnost závaží
$n$	-	exponent rovnice
$N$	-	počet opakování
$\pi/4$	-	kvadratura kruhu

$p$	-	p-hodnota
$P$		bod předsmyku ( <i>preshear point</i> )
$PCC$	-	Pearsonův korelační koeficient ( <i>Pearson correlation coefficient</i> )
$P_e$	$\mu\text{m}$	obvod částice ( <i>perimeter</i> )
$pD_F$	-	fraktální dimenze částic ( <i>particle fractal dimension</i> )
$PREq$		mocninná rovnice ( <i>Power regression equation</i> )
$Q$	$\text{g/s}$	hmotnostní rychlost sypání ( <i>mass flow rate</i> )
$Q_p$	$\text{g/s}$	zpětný odhad hmotnostní rychlosti sypání
$Q_v$	$\text{g/ml}$	objemová rychlost sypání ( <i>volume flow rate</i> )
$r$	$\text{cm}$	poloměr základny
$R$	-	korelační koeficient
$RC$	$\text{cm}$	zakřivení povrchu po lavině ( <i>rest curvature</i> )
$RST$		rotační smykový přístroj ( <i>Ring shear tester</i> )
$\sigma$	$\text{kPa}$	vertikální normálové napětí ( <i>normal stress</i> )
$\sigma_1$	$\text{kPa}$	větší hlavní napětí ( <i>major principal stress</i> )
$\sigma_2$	$\text{kPa}$	menší hlavní napětí ( <i>minor principal stress</i> )
$\sigma_c$	$\text{kPa}$	tlaková pevnost ( <i>unconfined yield strength</i> )
$\sigma_{p1,p2,p3,p4}$	$\text{kPa}$	doporučená normálová napětí pro konsolidaci a předsmyk
$\sigma_{pre}$	$\text{kPa}$	normálové zatížení při předsmyku
$\sigma_{sh}$	$\text{kPa}$	snížená normálová napětí při smyku
$\sigma_t$	$\text{kPa}$	pevnost v tahu ( <i>tensile strength</i> )
$S_{1,2,3}$		smykové body ( <i>shear points</i> )
$SA$	$^\circ$	statický sypný úhel ( <i>static angle</i> )
$SEM$		skenovací elektronový mikroskop
$SFN$	-	povrchové fraktální číslo ( <i>surface fractal number</i> )
$span$	-	šíře distribuce velikosti částic
$SPH$	-	sféricita ( <i>sphericity</i> )
$SRCC$	-	Spearmanův korelační koeficient ( <i>Spearman's rank correlation coefficient</i> )
$SS$		rotační smykový přístroj ( <i>Shear Scan</i> )
$\tau$	$\text{kPa}$	horizontální smykové napětí ( <i>shear stress</i> )

$\tau_c$	kPa	koheze ( <i>cohesion</i> )
$V_0$	ml	sytný objem ( <i>bulk volume</i> )
$V_t$	ml	setřesný objem ( <i>tapped volume</i> )
$x$	$\mu\text{m}$	geometrický průměr, střední rozměr částic ( <i>geometrical mean</i> )
$x_{10}$	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 10 % kumulativní četnosti
$x_{50}$	$\mu\text{m}$	střední rozměr částic pro 50 % kumulativní četnost
$x_{90}$	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 90 % kumulativní četnosti
$YL$	-	mezní toková křivka, mezní křivka kluzu ( <i>yield locus</i> )
$\Delta$	%	průměrná odchylka

## 5 Úvod

Partikulární látky jsou částicové systémy, které jsou velmi často využívány ve farmaceutickém průmyslu. Patří sem sypké prášky, granuláty nebo jejich směsi, které se používají pro výrobu zejména pevných lékových forem.

Z fyzikálního hlediska je sypká hmota velmi zajímavá. Skládá se z většího množství individuálních částic, jejichž vlastnosti jsou důležité, na druhou stranu se ale chová jako určitá masa, celek, s naprosto specifickým chováním. V určitých ohledech se podobá kapalině, ale řada vlastností nemá povahu fyzikální charakteristiky (konstanty) a je závislá nejen na konkrétním procesu, ale i na předchozí historii příslušného vzorku. Vrstva (lože) partikulárního materiálu má např. určitou odolnost vůči smykovému napětí, ale v tahu je jeho pevnost naprosto zanedbatelná.

Partikulární materiál není složen pouze z vzájemně se dotýkajících pevných částic, ale tyto částice jsou obklopeny plynem (vzduchem), případně kapalinou (vzdušná vlhkost). Jedná se tedy o dvoufázový systém, přičemž poměr mezi oběma fázemi může být proměnlivý a má značný vliv na mechanické vlastnosti.

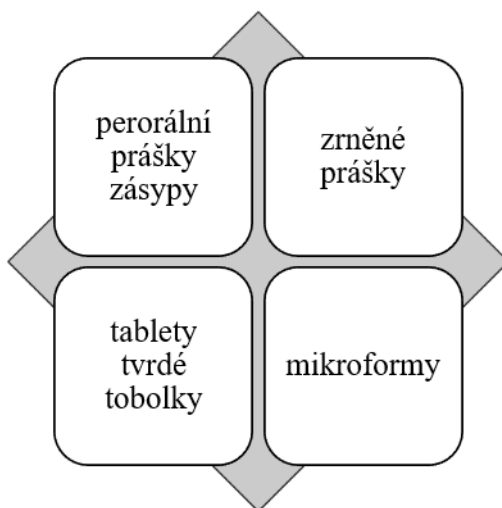
Charakterizace základních vlastností sypkých materiálů je důležitá. Sledují se především fyzikálně-chemické a mechanické vlastnosti, tj. sypné a konsolidační vlastnosti, které vypovídají o chování materiálu při skladování v zásobnících, při sypání ze zásobníků, při transportu, i při dalších procesech zpracování. Aby byla sypká hmota uvedena do stavu toku, musí být překonány soudržné síly mezi částicemi i soudržné síly mezi hmotou a povrchem zásobníku či násypky/výsypky. Klíčovou roli v tokovém chování hraje velikost a tvar částic sypkých látek, distribuce velikosti částic, hustota, poréznost, specifický povrch, obsah vlhkosti apod. Technologické úpravy materiálů, jako je drcení, mletí, sítování, granulace nebo sprejové sušení, mohou změnit vlastnosti primárních částic, aniž by došlo ke změně chemické struktury. Ve farmaceutické technologii je proto možné v současnosti najít pestrou škálu pomocných látek, jejichž vlastnosti byly záměrně modifikovány, aby měly vhodné sypné vlastnosti a širokou využitelnost při výrobě lékových forem.

Pro hodnocení sypných vlastností existuje v současné době celá řada metod. Prvotní informace o sypném chování materiálu poskytují jednoduché metody, jako je např.

synný úhel nebo index stlačitelnosti, resp. Hausnerův poměr. Nicméně ve složitějších případech nemusí takové empirické metody vlastnosti studovaných látek/směsí látek spolehlivě podchytit. Proto je obvykle nezbytné výsledky různých metod kombinovat i v závislosti na konkrétním chování práškové hmoty.

## 6 Teoretická část

Existuje mnoho odvětví průmyslu (např. zemědělství, stavebnictví, chemický a potravinářský průmysl), ve kterých jsou sypké materiály vyráběny, přepravovány, zpracovávány nebo spotřebovány. Vysoké zastoupení prášků a jejich směsí najdeme i ve farmaceutickém průmyslu, kde stojí u zrodu většiny pevných lékových forem (Obrázek 1). Nejrozšířenější a nejoblíbenější pevnou lékovou formou jsou tablety a želatinové tobolky. Kromě účinných látek tyto lékové formy obsahují i pomocné látky, které se přidávají v různém množství podle své funkce (plniva, pojiva, kluzné látky, mazadla, rozvolňovadla apod.).<sup>1</sup>



**Obrázek 1** Příklady pevných lékových forem a partikulárních materiálů ve farmaceutické technologii

Pestrá směs farmaceutických sypkých materiálů znamená různorodost vlastností. Pro spolehlivou manipulaci, plynulou výrobu, a především zajištění kvality výsledných přípravků je nezbytné dobře specifikovat především sypné vlastnosti nejen jednotlivých složek, ale i směsí za různých technologických/procesních podmínek. Sypné vlastnosti ovlivňují přepravu a skladování prášků, ale i dílčí fáze výroby, jako je například mísení, granulace, správné dávkování účinných a pomocných látek při plnění želatinových tobolek,<sup>2</sup> nebo matrice při lisování tablet,<sup>3</sup> apod. Správné posouzení sypných vlastností a řešení případných problémů umožní eliminovat ztráty vyvolané blokadou plnicích zařízení a nerovnoměrným dávkováním především u



problematických materiálů, jako jsou některé pomocné látky (např. mikrokrytalická celulóza) nebo samotné léčivé látky, a dosáhnout potřebné hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti finálních produktů, tj. lékových forem.

Sypnost pevných látek je ovlivněna mnoha faktory. Mezi nejzásadnější z nich patří velikost a tvar částic a vzájemné mezičásticové síly, které souvisí i s obsahem vlhkosti. Většina ve farmacii používaných materiálů spadá do kategorie středně jemných (180-355  $\mu\text{m}$ ) a jemných prášků (125-180  $\mu\text{m}$ ), není ale výjimkou, že velikost je i mnohem menší. To je charakteristické např. pro léčivé látky (aktivní látky, aktivní farmaceutické ingredience), z nichž mnoho může mít střední rozměr i v oblasti mikrometrů (mikronizované substance). Obecně platí, že materiál s menšími částicemi se vyznačuje problematickým sypným chováním, neboť částice mají tendenci se shlukovat a jejich vazby jsou pevnější.<sup>4</sup> Díky novým výrobním technologiím, především specifickým granulačním postupům, je ale v současné době možné připravit i materiály, které mají částice malé, ale přesto zůstávají volně sypné. Příkladem jsou modifikované laktosy pro přímé lisování (sprejově sušená a granulovaná laktosa), které mají lepší sypné vlastnosti a lisovatelnost.<sup>5</sup>

Je známo, že kompletně charakterizovat sypné vlastnosti je velmi obtížné, a žádná jednotlivá zkušební metoda to neumožňuje v dostatečné míře. Je tedy nezbytné využít různé kombinace metod, které hodnotí vlastnosti látek v různém stavu (nekonsolidované/konsolidované) a za různých podmínek toku: neomezených (*unconfined*) jako je např. sypný úhel či omezených (*confined*) jako je např. tok otvorem.

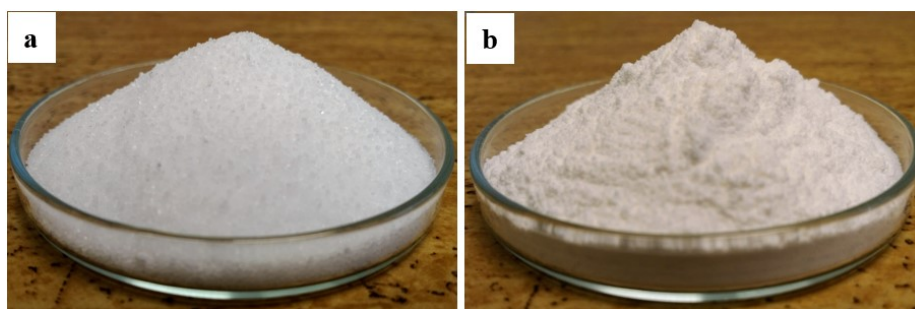
Chování prášků ovlivňují především interakce mezi pevnými částicemi. Mezičásticové síly jsou výsledkem kontaktů přilehlých částic, přitom jako adheze (přilnavost) je definována síla mezi dvěma odlišnými materiály (částice-stěna násypky apod.), zatímco koheze (soudržnost) představuje přitažlivé síly mezi stejnými materiály (částice-částice). U jemných částic prášků pak součet těchto mezičásticových sil má vliv na gravitační tok.<sup>6</sup> Mezi mezičásticové síly patří: **a) van der Waalovy síly**, které jsou nejslabší; **b) elektrostatické síly**, které vznikají přestupem elektronů mezi povrchy (třením), nevyžadují povrchový kontakt a mají dlouhý dosah; **c) kapilární síly**, kdy dochází ke vzniku kapalinových můstků;

**d) pevné můstky**, které vznikají navlhčením, příp. částečným rozpuštěním prášku a jeho opětovným vysušením nebo **e) pojivové můstky**, které vznikají vysušením roztoku pojiva.<sup>6,7,8</sup>

Sypká hmota je složena z pevných individuálních částic různého tvaru a velikosti. V praxi se vždy setkáme s vrstvou sypké hmoty, tzv. ložem prášku, která obsahuje větší množství individuálních částic, a tato vrstva se může za určitých okolností chovat jako pevná látka nebo kapalina.

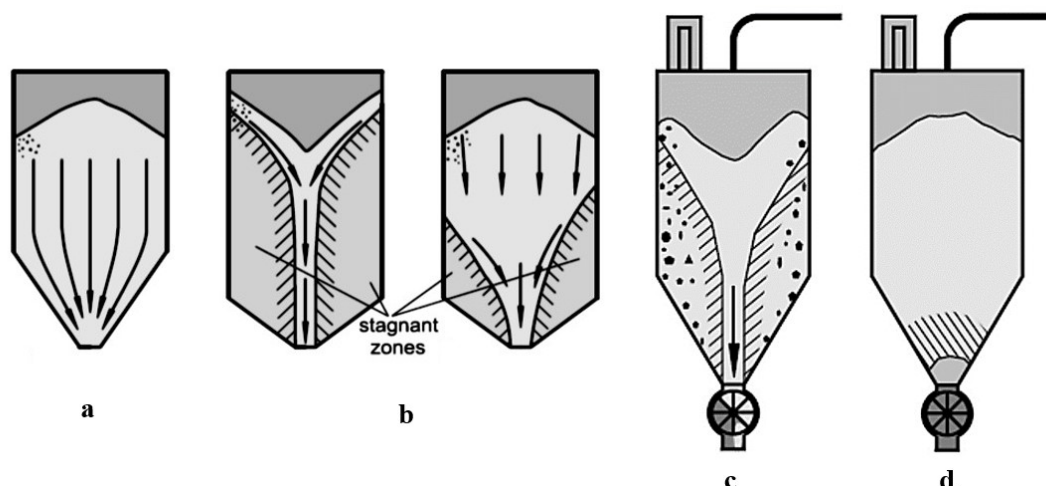
## 6.1 Sypné chování

Jak bylo zmíněno výše, klíčovou vlastností farmaceutických prášků je sypnost (*flowability*), tedy schopnost vertikálního toku různými otvory násypek a zásobníků působením gravitace.<sup>9,10</sup> K sypání dochází až po překročení určitého mezního stavu napětí a přerušení mezičásticových sil. S ohledem na sypné chování dělíme farmaceutické materiály na dvě skupiny. Volně sypné (nesoudržné) prášky, které se dobře sypou vlivem gravitace a nedochází u nich k přílišné konsolidaci. Patří sem například chlorid sodný (Obrázek 2 a). Soudržné materiály mají naopak sklon ke konsolidaci, sypou se s menšími či většími problémy, sypání není plynulé a velmi často dochází k blokádam průtoku. Typickým zástupcem je bezvodá laktosa (Obrázek, 2 b) nebo mikrokrytalická celulóza.



**Obrázek 2** Volně sypný (a) a soudržný materiál (b)

Během gravitačního sypání z násypky či zásobníku můžeme pozorovat různé projevy pohybu práškové masy. K plynulému toku prášku dochází při tzv. hmotnostním toku, který je rovnoměrný (viz dále), a také u kráterového sypání. Některé materiály ale vykazují problémy, jejichž důsledkem jsou poruchy sypání.<sup>9,10,11,12,13</sup>



**Obrázek 3** Rovnoměrné (a) a kráterové sypání (b), rozdělování částic (c) a vznik klenby nad výsypným otvorem (d)<sup>13</sup>

**Rovnoměrné sypání** (*hmotnostní tok, mass flow*) je charakteristické pro volně sypné látky a vyznačuje se tím, že vrstvy materiálu odtékají v pořadí nasypávání. Při otevření výsypného otvoru násypky je veškerý materiál uveden do pohybu a klesá rovnoměrně v celém objemu násypky, i když ne nutně se stejnou rychlostí. (Obrázek 3 a). Abychom mohli říci, že se prášek sype rovnoměrně, musí se 85 % vysypat právě tímto tokem. Rovnoměrné sypání je žádoucí a jeho dosažení je podmínkou při měření a hodnocení rychlosti sypání otvorem testovací násypky; při manipulaci s partikulárními materiály je preferováno.

**Kráterové sypání** (*funnel flow*) je charakteristické pro soudržnější materiály a konkrétní průběh toku závisí na míře koheze mezi částicemi. Po otevření otvoru je první v pohybu materiál, který je navrstven nad výsypným otvorem. Typickým projevem tohoto typu chování je, že se do pohybu dostane jen středová část a materiál přiléhající ke stěnám zásobníku zůstává v klidu vlivem adheze částic. Oblast netekoucího materiálu pak nazýváme stagnující zónou (*stagnant zone*), jak je vidět na Obrázku 3 b. Materiál ve stagnující zóně je uveden do pohybu až ve chvíli, kdy dojde k přiblížení hladiny vrstvy sypkého materiálu. Čím je adheze vyšší, tím užší je střední sypající se část. Materiál přesto zůstává sypký.<sup>9,10,13</sup> Tento tok je akceptovatelný u materiálů, které mají větší částice bez tendence k lepení či časovým změnám při skladování (např. lepivost či spékání nebo degradace). Pokud je však adheze příliš vysoká, může dojít ke vzniku tzv. středového tunelu (*ratholing/piping*).

Hlavním problémem kráterového sypání a důvodem, proč tento typ toku není upřednostňován, je, že může docházet k separaci částic podle jejich velikosti; větší částice se dostávají na okraj, ke stěnám zásobníku, zatímco menší částice jsou umístěny ve střední části a opouštějí zásobník jako první. Segregace se následně projeví nehomogenitou směsi práškových látek (Obrázek 3 c).<sup>13</sup>

Uvedené typy sypání jsou obecně hodnoceny jako víceméně plynulé a akceptovatelné, i když kráterové sypání se vznikem středového tunelu a rozdělováním větších a menších částic vyžaduje pozornost. Některé materiály však vykazují značné **poruchy toku**.

Jak je ilustrováno na Obrázku 3 d, může docházet ke vzniku klenby nebo oblouku (můstku) nad výsypným otvorem zásobníku (*bridging, arching*), kdy se váha materiálu přenáší do stěn výsypné části zásobníku. Můstek se může vytvořit zaklíněním částic, např. díky jejich tvaru. Taková klenba je obvykle málo pevná a relativně lehce rozrušitelná mírným poklepem na stěnu násypky či vibrací. V případě, že vznikne kohezivní můstek, dochází k úplnému zablokování výsypného otvoru a zastavení toku. Vzniku klenby můžeme předejít návrhem dostatečně velkého výsypného otvoru, nebo změnou konstrukce zásobníku. Technické řešení je možné najít ve vhodné literatuře,<sup>10,11,13</sup> překračuje však náplň této práce.

Velmi malé a kohezivní částice se shlukují nad výsypným otvorem, kde na ně nepůsobí téměř žádná gravitace a otvorem špatně protékají. Takové materiály se mohou sypat ve vlnách nebo pulzech (*flooding*) a kontrola toku je velmi obtížná.

Obecně lze tedy uzavřít, že pro farmaceutické procesy je upřednostněn hmotnostní tok, který se zajistí vhodnou konstrukcí zásobníku a násypky/výsypky s dostatečně velkým otvorem, případně přidavkem vhodné pomocné látky, která tok zvyšuje, tj. kluzná látka, např. stearan hořečnatý.

## 6.2 Faktory ovlivňující sypnost farmaceutických prášků

Sypnost farmaceutických prášků je závislá na kombinaci několika faktorů.<sup>9</sup> Prvním faktorem jsou vnější podmínky, jako je teplota nebo relativní vlhkost vzduchu. Do kontaktu s okolím přichází sypký materiál během transportu, skladování, a hlavně při manipulaci v různých fázích zpracování (mísení, granulace, lisování). K uvedenému

přístupuje také faktor času. Je známo, že sypné chování partikulárních materiálů závisí na době skladování v nádobě. Při dlouhodobém skladování mají zejména kohezivní materiály sklon ke konsolidaci tlakem, vytvářejí více mezičásticových vazeb a stávají se více soudržnými. V některých případech to může vyústit až ve ztrátu schopnosti téci.<sup>10,13</sup>

Sypnost materiálu dále závisí na fyzikálně-chemických a mechanických vlastnostech samotných částic materiálu. Důležité jsou především mezičásticové vazby, např. elektrostatické síly a Van der Waalsovy síly, které se podílejí na tvorbě aglomerátů, a jejichž význam roste s klesající velikostí částic. Zvýšená soudržnost sypkých látek je úzce spjata s obsahem vlhkosti v materiálu; vyšší obsah se projeví výrazným zhoršením sypných vlastností, neboť ovlivňuje vlastnosti prášků jako je sypná hustota, sypný úhel, stlačitelnost, rychlost sypání nebo úhel vnitřního tření.<sup>14</sup> Materiály získávají či ztrácejí vlhkost během jednotlivých výrobních procesů, což může vést k fyzikálním (změna hustoty, pórovitosti, tvaru), případně i chemickým změnám (změna krystalové modifikace), především u látek hygroskopických.

Dalším ze zásadních faktorů, ovlivňujících sypné vlastnosti partikulárních materiálů, je velikost částic a distribuce velikosti částic. Čím menší je velikost částic, tím větší je jejich kontaktní plocha a v důsledku zvětšení povrchu také soudržnost mezi nimi. Můžeme tak očekávat horší sypné vlastnosti.<sup>15</sup> S rostoucí velikostí částic naopak soudržné síly mezi částicemi klesají, částice jsou méně kohezivní a jejich sypnost se obecně zlepšuje. Tato závislost však neplatí v celém rozsahu velikostí částic, jak bude podrobněji uvedeno později. Obecně lze říci, že většina farmaceutických materiálů má střední velikost částic mezi 100-200  $\mu\text{m}$ , ale existuje i značné množství látek s částicemi mnohem menšími, a lze tedy předem očekávat, že jejich sypání nemusí být zcela plynulé.

Velmi důležitý pro sypné vlastnosti je i tvar částic. Obecně platí, že větší částice, které mají pravidelný tvar a hladký povrch mají lepší sypné vlastnosti, protože je mezi nimi méně kontaktních míst. Naopak nepravidelné částice mají více třecích ploch, částice nekloužou jedna vůči druhé tak snadno, mohou se do sebe zaklínit, mají tak vyšší kohezní pevnost a jejich sypnost se zhoršuje.<sup>16</sup> Za optimální tvar je tedy považován sférický tvar, naopak za problematický tvar vláknitý.

Vzhledem k tomu, že sypnost je multifaktoriální vlastnost práškových materiálů, je testování sypnosti ve farmacii a obecně v procesech manipulace s práškovými materiály velmi důležité. Výsledky jsou ovlivněny nejen použitou metodou, ale i zařízením použitým během hodnocení a zejména jeho povrchem, který by měl být co nejhladší. V kontaktu může docházet ke změnám vlastností materiálu (např. k abrazi) nebo vzniku elektrostatického náboje. Rychlost sypání je ovlivněna interakcí mezi materiálem násypky a sypkou hmotou, především třením, tzv. "*wall friction*".<sup>17</sup> Znalost stěnového tření je při zpracování sypkého materiálu důležitá a bývá přímo předmětem studia. Ve výrobě hraje roli také design a povrch ostatních výrobních zařízení, např. homogenizátoru, násypky tabletovacího lisu apod. V této práci nebyly síly na rozhraní částice/materiál násypky zkoumány a tyto děje jsou proto referovány pouze v obecné rovině.

### 6.3 Charakterizace částic

Z předcházejícího textu vyplývá, že mezi nejsledovanější materiálové charakteristiky patří velikost a tvar částic, porozita a povrch částic, hustota částic i práškového lože.

#### 6.3.1 Velikost a tvar částic

Velikost a tvar částic jsou pro sypné chování dominující a mají hlavní vliv na výrobu a vlastnosti pevné lékové formy. Většina sypkých materiálů používaných ve farmaceutické technologii má polydisperzní charakter, a proto je kromě středního rozměru důležité definovat také distribuční křivku velikosti jejich částic.

Pro rozdělení materiálu na velikostní frakce a k odhadu celkové distribuce velikosti částic lze použít např. **sítovou analýzu**,<sup>18,19,20</sup> kdy se zjišťuje podíl prášku v hmotnostních procentech v každém velikostním rozmezí mezi dvěma sousedními sítí. Je to dvourozměrný odhad velikosti částic, protože průchod částic přes otvory síta závisí na jejich nejmenší šířce nebo délce. Doporučuje se, aby síta v sadě měla plochu otvorů v řadě měnící se násobkem  $\sqrt{2}$ . Výhodou sítové analýzy je snadnost použití, snadná údržba a možnost sítování relativně většího množství materiálu za sucha. V závislosti na vlastnostech materiálu může v laboratorním měřítku být časově náročná. Navíc není vhodná pro materiály s převahou částic menších než 75  $\mu\text{m}$  a pro jemné a soudržné materiály, které mají tendenci zahlcovat otvory síta.

Pro takové materiály je vhodnější prosévání v proudu vzduchu, a pro malá množství vzorku se používá ultrazvukové prosévání. V některých případech může také vést k chybným výsledkům, protože velmi křehké prášky nebo granule se mohou při prosévání rozrušit a v důsledku toho je výsledná velikost prosátých částic zdánlivě nižší než reálná. Pro správnou interpretaci dat je tedy vždy důležité zaznamenat velikost sít použitých k frakcionaci, průběh a dobu síťování; sledovat se musí i vzdušná vlhkost a teplota v místnosti. Rozdělení velikosti částic je vyjadřováno histogramem, frekvenční a kumulativní distribuční křivkou.

Mezi nejrozšířenější metody měření velikosti částic patří **laserová difrakce**.<sup>20,21</sup> Je založena na rozptylu světla na částicích, kdy velké částice rozptylují světlo na menší úhly s vyšší intenzitou a malé částice rozptylují světlo do širších úhlů s nižší intenzitou. Difrakce je proto primárně nejvhodnější pro částice kulovitěho tvaru (Mieho teorie) a nepravidelné částice musí být na tento tvar aproximovány. Metoda se vyznačuje efektivním a rychlým měřením, relativně jednoduchým ovládním přístroje, podle typu přístroje širokým rozsahem měření (0,02-3000  $\mu\text{m}$ ), a je vhodná pro širokou škálu odlišných materiálů. V případě, že materiál obsahuje příliš mnoho aglomerátů, však hrozí riziko nesprávných výsledků. V takovém případě je nutná dispergace ve vhodném médiu; její nevýhodou je především velká spotřeba dispergačního média. Výsledky jsou vyjádřeny analogicky jako u síťové analýzy.

Pro charakterizaci velikosti a tvaru částic se používá také **optická mikroskopie**.<sup>20,22</sup> Přímé pozorování částic, které jsou větší než 1  $\mu\text{m}$ , je vhodné především pro částice, které nemají kulovitý tvar. Zatímco k charakterizaci velikosti kulovitých částic stačí jejich průměr, u nepravidelných částic musí být přesně uveden typ rozměru, který částici nejlépe charakterizuje. Do úvahy přichází např. Martinův průměr, ekvivalentní průměr kruhu, Feretův průměr, a další; na základě pozorování je možné také poskytnout údaje o tvaru částic. Slovní popis tvarů nabízí např. lékopis (2. 9. 37).<sup>23</sup> Pro správné zobrazení částic a vyhodnocení výsledků, zejména v případě automatického hodnocení, je nezbytná pečlivá příprava vzorku s eliminací shluků a zajištění náhodné orientace částic ve vzorku. Nevýhodou mikroskopie je její zdlouhavost. K charakterizaci materiálů se širokou distribucí velikostí částic je také

nutné použít různá zvětšení a větší částice se charakterizují obtížněji. Navíc, při hodnocení trojrozměrných částic se hodnotí pouze jejich dvojrozměrné zobrazení.

Výsledky je tedy vhodné doplnit o snímky ze **skenovacího elektronového mikroskopu (SEM)**.<sup>24</sup> V principu je obdobou optického mikroskopu, ale optické čočky jsou nahrazeny elektromagnetickými a místo fotonů jsou ke zkoumání objektu použity elektrony. Využívá se pohyblivý svazek a povrch vzorku je zobrazen pomocí odražených sekundárních elektronů. SEM má lepší zobrazovací schopnost než optický mikroskop, je určen k pozorování povrchů vzorků a zachytí skutečný tvar 3D částic. Suché vzorky se uchytí na hliníkový terčík pomocí oboustranné uhlíkové lepicí pásky, případně lze využít uhlíkovou pastu. Během měření může docházet k nabíjení a deformaci preparátu, proto se pro nevodivé materiály provádí zvýšení povrchové vodivosti pokovením pomocí zlata nebo platiny, aby se odvedl přebytečný náboj. Mezi hlavní výhody patří velké zvětšení, což umožňuje pozorovat i opravdu velmi malé částice, velké rozlišení (0,1 nm) a velká hloubka ostrosti (trojrozměrný aspekt). Mezi nevýhody patří zejména velké nároky na prostor a vysoká pořizovací cena.

Geometricky rozmanité objekty, jejichž tvary nejsou jednoduché a ideálně hladké, je obtížné popsat klasickou geometrií. Takovými objekty se zabývá fraktální geometrie, za jejíhož zakladatele je považován Benoît Mandelbrot.<sup>25</sup> K popisu tvaru částice využívá **fraktální dimenzi**. Fraktál je definován jako velmi složitý geometrický objekt, který se vyznačuje soběpodobností (*selfsimilarity*). To znamená, že pokud daný útvar pozorujeme v jakémkoliv měřítku či rozlišení, pozorujeme určitý, stále se opakující charakteristický tvar. Čím bližší je ale pohled na daný objekt, tím více detailů zachytíme a objekt se stává složitější.<sup>26,27</sup> Fraktální dimenzi částic lze určit během pozorování částic pomocí optické a skenovací elektronové mikroskopie. Využít lze také mikroskopii atomárních sil<sup>28</sup> nebo specifický povrch částic měřený metodou adsorpce plynu.<sup>29,30</sup>

Pro výpočet fraktální dimenze platí základní vztah podle (Rovnice 1),

$$P_e = l \cdot \lambda^{-p_{DF}} \quad (1)$$

kde  $P_e$  je obvod částice ( $\mu\text{m}$ ),  $l$  je počet kroků majících délku  $\lambda$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $p_{DF}$  je fraktální dimenze částic (*particle fractal dimension*).<sup>25,31</sup> Mezi délkou kroku a



obvodem je nepřímá úměra: zkrácení délky kroku prodlužuje celkový obvod. Tento děj popsal Richardson a závislost obvodu ( $\log P_e$ ) na délce kroku ( $\log l$ ) lze zaznamenat do grafu<sup>29,31,32,33</sup> Směrnice přímky umožní poté určit hodnotu fraktální dimenze.

Pro zjištění fraktální dimenze existuje řada technik, jejichž přehled lze najít v odborné literatuře.<sup>31,32,33</sup> Složitější moderní metody však vyžadují vhodný počítač a software. Mezi jednodušší metody patří tzv. krokování (*structured walking*) nebo box-counting metoda. **Minkowského dimenze**<sup>31,34</sup> je v literatuře označována také jako box-counting dimenze, a jak už název vypovídá, jedná se o počítání čtverců, do kterých daný objekt zasahuje, včetně čtverců, které obsahují jen část objektu. Při využití optické mikroskopie s automatickou detekcí lze práh detekovatelnosti nastavit, tj. od jakého odstínu šedi částice vezmeme pixel do úvahy. Plocha je tedy měřena pomocí čtvercové mřížky, která je přiložena na daný objekt, přičemž sčítání čtverců je postupně opakováno se zmenšováním čtvercové mřížky.

Fraktální dimenze částic je ve farmaceutické technologii využívána k popisu vlastností krystalů, částic agregátů pevného materiálu nebo kinetiky rozpouštění.<sup>35,36</sup> Rovněž studiem vztahů mezi sypáním práškových materiálů a fraktální dimenzí se zabývala řada autorů. Za průkopníka v této oblasti je považován Brian Kaye,<sup>26,37</sup> který hodnotil tok horninových prášků nebo uhlí. Bylo zjištěno, že vyšší hodnota částicové fraktální dimenze,  $pD_F$ , je spojena s nepravidelným tokem.<sup>38</sup> Pro farmaceutické excipienty a jejich aglomeráty byl studován vztah mezi fraktální dimenzí částic a sypnými vlastnostmi a výsledky ukázaly korelaci s objemovou rychlostí sypání.<sup>39,40,41</sup>

Kromě vlastností jednotlivých částic, které se promítají do hodnoty  $pD_F$ , je pro sypné chování důležité, jaké vzájemné vazby mezi nimi vznikají a jak se tedy chovají částice v mase, tj. ve vrstvě (*bulk*). To se nejvíce projevuje právě při dynamickém chování. Zavedení nové techniky sledování sypného chování v rotujícím bubínku pomocí lavin (*avalanching*)<sup>42</sup> umožnilo pozorovat rozdíly ve tvaru a profilu kontury vrstvy prášku v okamžiku laviny. O metodě dynamického testování bude pojednáno podrobněji v další části této práce, zde je však v kontextu potřeba zmínit, že dynamická analýza obrazu obrysové čáry vrstvy převalujícího se prášku umožňuje

určit tzv. povrchové fraktální číslo (*surface fractal number, SFN*). Z něho lze následně vypočítat fraktální dimenzi práškového lože, tzv. *bulk fractal dimension,  $bD_F$*  podle Rovnice 2.<sup>43</sup>

$$bD_F = \left(\frac{SFN}{100}\right) + 1 \quad (2)$$

Metoda byla úspěšně použita při hodnocení sypanosti farmaceutických excipientů, jako např. kukuřičného škrobu, bezvodé laktosy, mannitolu nebo mikrokrytalické celulosy (Avicel 102).<sup>43</sup> Byly zjištěny významné rozdíly mezi jednotlivými materiály, přičemž pro bezvodou laktosu byl zjištěn výrazně fraktální povrch.

### 6.3.2 Tvrdost částic

Tvrdost částic je jednou z materiálových charakteristik prášku, kterou musíme vzít do úvahy, protože během manipulace s práškovými materiály a granuláty (mísení, přeprava, zpracování, skladování), nebo pod přílišným tlakem (konsolidace), dochází k opotřebení a obrušování částic díky jejich vzájemnému blízkému kontaktu. Okraje částic se postupně vyhlazují, nepravidelnosti na povrchu způsobují více třecích ploch mezi částicemi a oděr je tak výraznější. Při nadměrném namáhání může docházet k fragmentaci na menší částice, a tím dojde ke zvýšení prachového podílu, který zhoršuje sypané vlastnosti. Oděr prášku nebo granulátu může být hodnocen pomocí fluidního příp. oscilačního přístroje (2. 9. 41).<sup>23</sup> Obě metody jsou určeny ke stanovení oděru za definovaných podmínek. Odolnost lze testovat také pomocí rotujícího bubínku, kdy se zjišťuje pevnost granulí během mísení.<sup>12</sup>

### 6.3.3 Hustota částic

Hustota částic je další důležitá fyzikální charakteristika a vyjadřuje vztah mezi objemem a hmotností částic práškových materiálů. Hustota může dosahovat různých hodnot v závislosti na metodě použité k jejímu stanovení.

**Pravá hustota**,  $d_r$  (g/ml)<sup>24</sup> zahrnuje pouze pevnou frakci materiálu a závisí na jeho krystalické struktuře.<sup>44,45</sup> Pravou hustotu můžeme získat z krystalografických údajů nebo se stanovuje z objemu a hmotnosti vylisku po odstranění veškerých pórů lisováním tablet za vysokého tlaku.<sup>46</sup> Tato metoda umožňuje měřit pravou hustotu léčiv a pomocných látek obsahujících vodu, bez nutnosti předchozího sušení, při

kterém by došlo ke změně vlastností.<sup>47</sup> Za velmi dobrou aproximaci k pravé hustotě je považována hustota zjištěná pomocí heliového pyknometru. Výsledná hustota nezahrnuje objem otevřených pórů, ale při pyknometrickém stanovení jsou v hustotě zahrnuty uzavřené póry pro helium nedosažitelné.<sup>48</sup>

Ve vztahu k sypnosti se však mnohem více uplatňuje **sypná hustota**, která závisí nejen na vlastnostech částic (velikost, distribuce, tvar a struktura), ale především na jejich uspořádání v práškové vrstvě včetně prázdného objemu mezi částicemi; ten závisí na příspěvku interpartikulárních a intrapartikulárních pórů.<sup>6,24,49</sup>

Sypnou hustotu můžeme stanovit pomocí Scottova volumetru,  $d_b$  (g/ml) a měřením v odměrném válci,  $d_c$  (g/ml). Metody se odlišují ve způsobu navrstvení materiálu. V případě Scottova volumetru je omezen vliv operátora díky průchodu materiálu přes skleněné přepážky, které zajistí volné navrstvení materiálů do měrné nádoby. Díky přítomnosti síta v horní části zařízení, je zajištěno rozrušení případných volných aglomerátů částic. Při plnění odměrného válce je důležité, aby nedocházelo ke sklepnutí či stlačení vzorku; v tomto případě je obtížné vliv operátora zcela eliminovat. Zatímco měrná nádoba Scottova volumetru má přesně definovaný objem (25,0 ml), odečtený sypný objem ve válci nemusí být úplně přesný díky nerovné hladině vrstvy prášku. V takovém případě se doporučuje udělat průměr z horní a dolní hodnoty odečtené ze stupnice.<sup>50</sup>

Obvykle se uvádí, že menší částice aglomerují a zachycují vysoký podíl vzduchu, což má za následek snížení jejich hustoty; vyšší sypnou hustotu mají naopak materiály s většími částicemi. Roli hraje i distribuce velikosti částic, kdy podobně velké částice se mohou ve vrstvě prášku organizovat méně efektivněji než materiál se širší distribucí velikosti částic a větším podílem aglomerátů. Širší distribuce velikosti částic může mít za následek větší sypnou hustotu než v případě materiálu, jehož částice jsou podobně velké, což bylo pozorováno např. u mikrokrytalických celulos. Malé částice se mohou vmezeřit mezi větší a tím hustotu paradoxně zvýšit.<sup>51</sup> Pro zlepšení sypných vlastností je tedy vhodnější zajistit optimální distribuci velikosti částic než zvyšovat velikost částic.

**Setřesná hustota**,  $d_t$  (g/ml)<sup>6,24</sup> je hustota práškového lože, které bylo dosaženo mechanickým sklepáním odměrného válce. Zahrnuje rovněž volný prostor mezi

částicemi, který je ale oproti volnému prostoru po nasypání mnohem menší. Během sklepávání totiž dochází k efektivnějšímu uspořádání částic ve vrstvě. Částice se k sobě přibližují, interpartikulární prostory se zmenšují, a dochází také k uvolnění vzduchu, který byl zadržen ve shlucích soudržnějších částic.<sup>6,52</sup> Rovněž menší částice vyplňují meziprostory mezi většími částicemi. Materiály, které jsou monodisperzní, případně s úzkou distribucí velikosti částic, budou uspořádány méně efektivně.<sup>52,53</sup> Chování látek vlivem gravitačního sklepávání je zásadní pro posouzení změn práškového lože ve výrobě pevných lékových forem, např. procesu plnění želatinových tobolek nebo ve fázi předlisování při výrobě tablet. Na sypných vlastnostech a na stlačitelnosti materiálů závisí také hmotnostní a obsahová stejnoměrnost tablet a tobolek.<sup>2,3</sup>

Rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou, který vypovídá o schopnosti materiálu se přeskupovat a uvolňovat vzduch z interpartikulárních prostor vyjadřují další dvě důležité charakteristiky materiálu: **index stlačitelnosti** ( $CI$ , %) a **Hausnerův poměr** ( $HR$ ). Obě hodnoty udávají míru interakcí mezi částicemi a vypočítají se podle Rovnice 3-4, kde  $d_c$  (g/ml) je sypná hustota z odměrného válce a  $d_t$  (g/ml) je konečná setřesná hustota po sklepaní:

$$CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_c}{d_t} \quad (3)$$

$$HR = \frac{d_t}{d_c} \quad (4)$$

Jejich hodnoty vypovídají o interakcích mezi částicemi, a proto jsou úzce svázány se sypnými vlastnostmi materiálů. Pro volně sypné materiály jsou charakteristické minimální interakce mezi částicemi, zatímco pro soudržnější materiály jsou interakce významnější a jsou pozorovány větší rozdíly mezi hodnotami sypné a setřesné hustoty. Čím větší je rozdíl mezi hustotami, tím je materiál více stlačitelný. Základní klasifikaci materiálů podle hodnot  $CI$ , resp.  $HR$  umožňuje empirická stupnice podle Carra<sup>54</sup> uvedená v Tabulce 1.

**Tabulka 1** Hodnocení tokových vlastností

<b>Index stlačitelnosti</b>	<b>Charakter toku</b>	<b>Hausnerův poměr</b>
1-10	výborný	1,00-1,11
10-15	dobrý	1,12-1,18
16-20	přiměřený	1,19-1,25
21-25	průměrný	1,26-1,34
26-31	špatný	1,35-1,45
32-37	velmi špatný	1,46-1,59
> 38	velmi, velmi špatný	> 1,60

Rychlost a průběh konsolidace závisí na studovaném materiálu. Bylo zjištěno, že důležitým parametrem hodnocení vlastností práškových materiálů je také dynamika konsolidace, kde se posuzuje změna objemu vrstvy prášku v závislosti na počtu sklepnutí.<sup>6,52</sup>

#### **6.3.4 Povrch a porozita částic**

Z výše uvedeného je zřejmé, že sypané chování materiálů a úroveň mezičásticových interakcí jsou také ovlivněny povrchovými vlastnostmi a porozitou částic.

K základním metodám pro hodnocení **měrné plochy povrchu** patří měření **průniku vzduchu** (2. 9. 14)<sup>23</sup> stlačenou vrstvou suchých prášků nebo měření **specifického povrchu adsorpcí plynu** (2. 9. 26)<sup>23</sup>, např. dusíku nebo kryptonu.<sup>55</sup> Povrch prášku souvisí s velikostí, tvarem a texturou částic. Velikost povrchu má značný vliv např. na rychlost rozpouštění léčiva, sypané vlastnosti, soudržnost nebo mezičásticové vazby.<sup>1</sup> Platí, že čím menší jsou částice, tím je povrch větší.

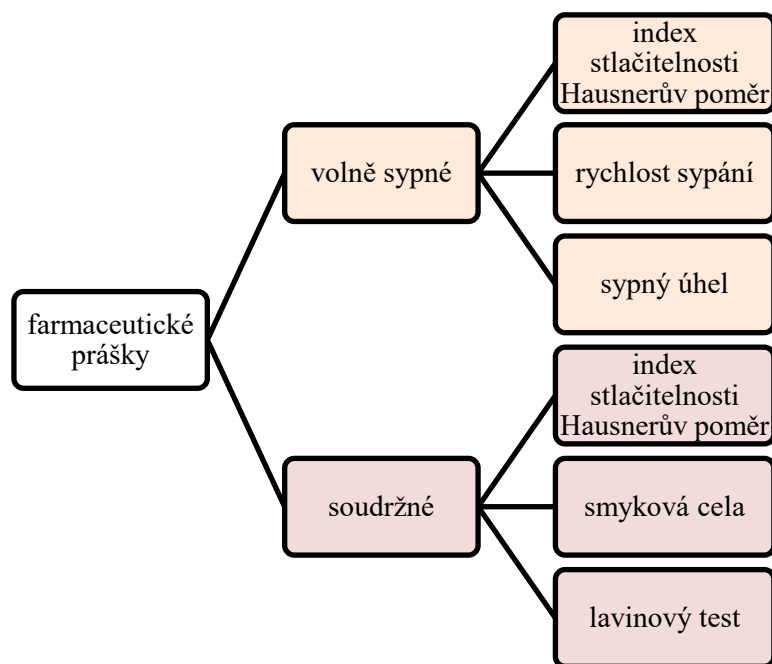
Porozita,  $\varepsilon$  (%) je podíl dostupných pórů v částicích práškového materiálu. Pro reálné prášky nemůžeme přesnou hodnotu porozity vypočítat a musí být vždy stanovena experimentálně. Avšak volné prostory mezi částicemi ve vrstvě prášku, které jsou vyplněné vzduchem, můžeme spočítat podle Rovnice 5, kde  $d_b$  (g/ml) je sypaná hustota z volumetru a  $d_r$  (g/ml) je pravá hustota získaná z heliového pyknometru.<sup>56</sup>

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{d_b}{d_r}\right) \cdot 100 \quad (5)$$

Porozita a distribuce velikosti pórů pevných látek se stanovuje pomocí **rtuťové porozimetrie**.<sup>12,55,57</sup> Měřitelnými póry jsou myšleny dutinky a kanálky v materiálu (v rozmezí velikosti od 1,0 nm do 0,1 mm) nebo volný prostor mezi částicemi, aglomeráty a ve výlisku. Tato metoda je vhodná pro prášky s velkou porozitou; tj. 20-90 % (2. 9. 32).<sup>23</sup> Pórovitost je důležitá při využití prášků např. při výrobě tablet, které musí obsahovat určitý optimální podíl pórů. Vysoká pórovitost je nevhodná vzhledem k nízké schopnosti zhuštění a tablety pak mají nízkou mechanickou odolnost. Při nízké pórovitosti naopak může docházet k nedostatečné penetraci vody do tablet. S rostoucím lisovacím tlakem klesá interpartikulární porozita (plastická deformace).<sup>58</sup>

#### 6.4 Hodnocení sypného chování

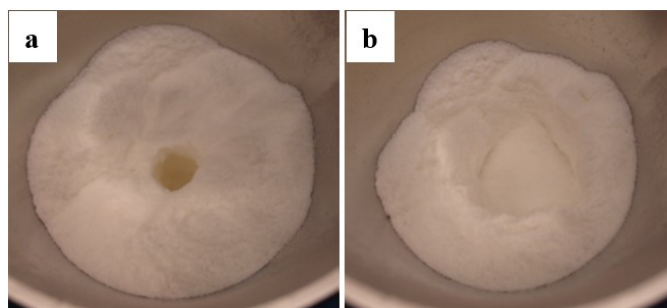
Spotřeba sypkých materiálů ve farmaceutickém průmyslu stále narůstá a jejich tokové vlastnosti jsou pro průběh výrobních operací zásadní. Standardní lékopisné metody (2. 9. 36)<sup>23</sup> doporučené pro hodnocení sypnosti zahrnují několik relativně jednoduchých metod, jejich přehled pro volně sypné a soudržné farmaceutické materiály je uveden na Obrázku 4. Novější metodou hodnocení je dynamické testování prášků pomocí lavin.<sup>59</sup>



**Obrázek 4** Metody hodnocení pro volně sypné a soudržné materiály

Volně sypné materiály lze hodnotit pomocí indexu stlačitelnosti (*compressibility index, CI*), Hausnerova poměru (*Hausner ratio, HR*), sypného úhlu (*static angle, SA*), a rychlosti sypání (*mass flow rate, Q*).

Pro soudržné materiály můžeme opět využít index stlačitelnosti a Hausnerův poměr, ale použití dalších metod s sebou nese určité obtíže. Stanovení rychlosti sypání a sypného úhlu je komplikováno nerovnoměrným tokem a tvorbou středového tunelu uvnitř testovací násypky, nebo vznikem klenby nad výsypným otvorem násypky (Obrázek 5 a). Přerušované sypání může vést až k úplné blokádě průtoku prášku (Obrázek 5 b). Metody jsou tedy pro kohezivní materiály nevhodné.



**Obrázek 5** Vznik středového tunelu (a) a úplná blokáda průtoku (b) pro Avicel 102

Základní charakteristiky soudržných prášků lze s úspěchem měřit na smykových přístrojích, ať už s využitím klasické translační smykové cely Jenike nebo různých typů prstencových rotačních cel. Novějším zařízením je rotační práškový reometr Freeman FT4.<sup>60</sup>

#### 6.4.1 Sypný úhel

Sypný úhel ( $\alpha$ ) je velmi často používán k charakterizaci sypného chování prášků. Je to přirozený úhel vytvořený materiálem při pomalém vrstvení do kužele na základnu (podložku). V literatuře je popsána celá řada zkušebních metod a podle způsobu měření můžeme rozlišovat statický, odtokový nebo dynamický sypný úhel.<sup>13</sup>

Sypný úhel ( $^\circ$ ) je vypočítán podle základního vztahu (Rovnice 6),

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (6)$$

kde  $h$  je výška kužele (cm) a  $r$  je poloměr základny (cm).

Empirickým pozorováním bylo zjištěno, že o hodnotě sypného úhlu rozhodují vazby mezi částicemi a kohezivita materiálu, a proto byla vytvořena stupnice pro hodnocení sypnosti práškových materiálů podle hodnoty sypného úhlu,<sup>54</sup> jak uvádí Tabulka 2. Tokové vlastnosti materiálu jsou přímým odrazem hodnoty sypného úhlu a v souladu s obecnou stupnicí sypnosti se látky s výborným tokem vyznačují nízkou hodnotou sypného úhlu. To, podobně jako v případě *CI* nebo *HR*, opět umožňuje třídít látky do kategorií tokového chování. Obecně lze říci, že akceptovatelné jsou materiály, jejichž sypný úhel je nižší než 45°.

**Tabulka 2** Hodnocení sypného úhlu

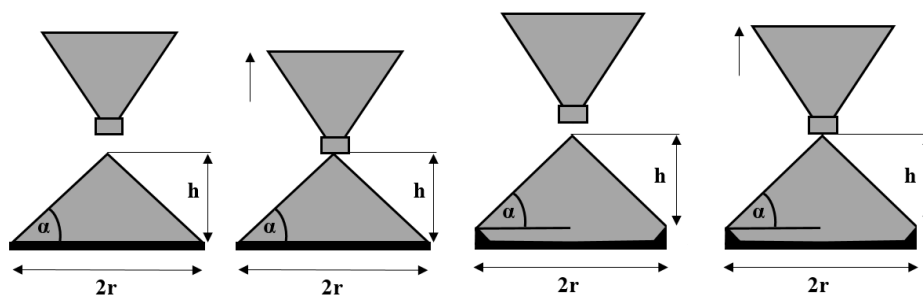
Toková vlastnost	Sypný úhel (°)
Výborný	25-30
Dobrý	31-35
Přiměřený	36-40
Průměrný	41-45
Špatný	46-55
velmi špatný	56-65
velmi, velmi špatný	> 66

#### 6.4.1.1 Statický sypný úhel

Při měření statického sypného úhlu (*static angle, SA*)<sup>6,61</sup> je důležitý způsob navrstvení prášku na základnu nebo vrstvu prášku, který může být realizován různými způsoby, které jsou ilustrovány na Obrázku 6. Ve vztahu k základně, může být vzdálenost násypky fixní nebo se mění podle toho, jak se tvoří kužel prášku; průměr základny se může měnit nebo je fixní se záchytnou hranou.

Nасыпáním prášku na základnu bez záchytné hrany pomocí nepohyblivé násypky hrozí riziko změny vrcholu kužele působením prášku padajícího shora a změny hustoty vrstvy prášku v kuželi. Navíc se při dopadu částic na podložku uplatňují třecí síly materiálu podložky a prášku, nikoli mezičásticové síly. Proto je doporučeno, aby se kužel prášku vytvářel na vrstvě prášku s využitím základny s vysunutým vnějším krajem.<sup>23,61</sup>

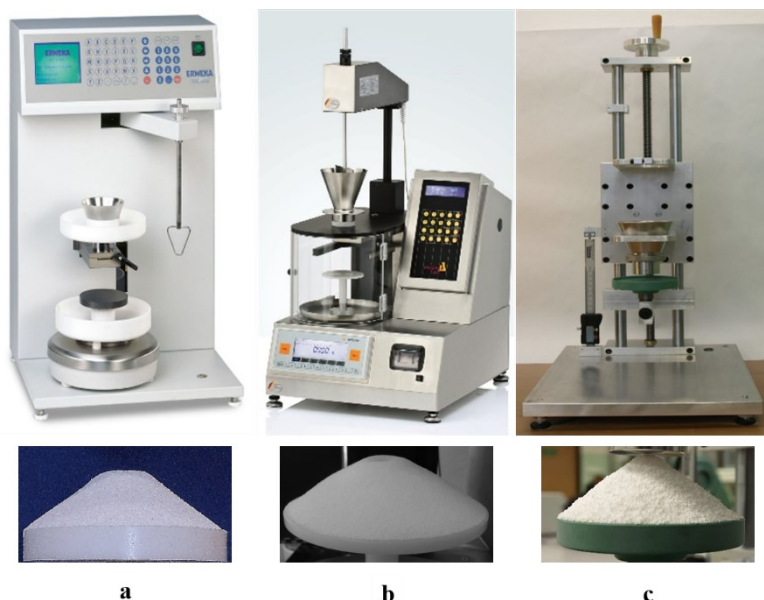




**Obrázek 6** Varianty měření sypného úhlu

Základna se naplní materiálem a bez stlačení zarovná, aby hustota materiálu byla srovnatelná s hustotou v následně vytvořeném kuželi. Částice je vhodné vrstvit pomocí pohyblivé násypky, která postupně uvolňuje přiměřené množství materiálu tak, aby nedocházelo ke stlačení vrcholu kužele padajícími částicemi. Násypka ani základna nesmí vibrovat.

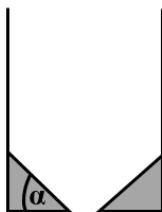
Většina současných komerčních automatických testerů pro měření sypného úhlu bohužel těmto požadavkům nevyhovuje (Obrázek 7 a, 7 b), protože tato zařízení využívají fixní násypku a základnu bez záchytné hrany. Přístroj s pohyblivou násypkou a základnou se záchytným okrajem není zatím na trhu dostupný. Pro měření sypného úhlu byl v této práci použit prototyp, uvedený na Obrázku 7 c.



**Obrázek 7** Granulate flow tester (a)<sup>62</sup>, Automated powder flow analyzer (b)<sup>63</sup> a přístroj s pohyblivou násypkou a základnou se záchytnou hranou (c)

#### 6.4.1.2 Odtokový sypný úhel

Alternativou je odtokový sypný úhel, kdy se nadbytek materiálu vypustí z válcové násypky s plochým dnem (Obrázek 8). Materiál musí být do násypky nasypán rovnoměrně a opatrně, aby se zabránilo stlačení vrstvy prášku; pro tyto účely se využívá plnicí násypka. Zjišťuje se sypný úhel zbytku prášku ve válcové násypce. Přímý odečet výšky zbytkového množství prášku a snadný výpočet sypného úhlu umožňuje průhledná varianta válcové násypky. Při použití nerezové násypky o známé geometrii, musí být sypný úhel vypočítán, přičemž se předpokládá znalost sypné hustoty materiálu. K výpočtu je možné využít hmotnost zbytku prášku v násypce po jejím vyprázdnění.<sup>64,65</sup> Výhodou tohoto měření je jednoduché měření a vysoká reprodukovatelnost; metoda je doporučena především pro volně sypné prášky. Interpretace výsledků je obdobná jako při zjištění sypného úhlu s využitím kónické násypky.



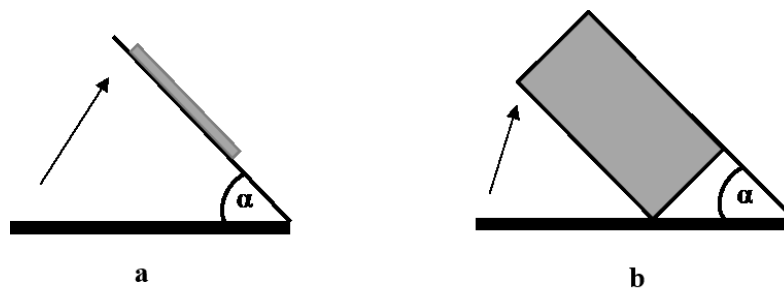
---

Obrázek 8 Odtokový sypný úhel

---

#### 6.4.1.3 Dynamický sypný úhel

Dynamický sypný úhel prášků můžeme vyjádřit například úhlem skluzu, což je úhel sklonu hladké kovové podložky, při kterém dochází ke sklouznutí materiálu po nakloněném povrchu (Obrázek 9 a). Kluzným úhlem označujeme i takové naklonění otevřené hranolové nádoby naplněné nekonsolidovaným materiálem (Obrázek 9 b), při kterém se náplň začne vysypávat. Při měření se podložka nebo hranolová nádoba postupně naklání z horizontální polohy konstantní rychlostí. Podmínky měření úhlu skluzu však nejsou standardizovány s ohledem na množství použitého vzorku, rozměru kovové podložky nebo rozměru hranolové nádoby. Roli hraje také tření částic s materiálem podložky.



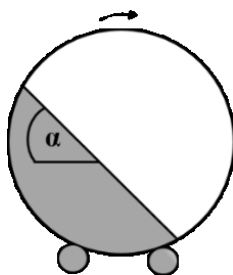

---

**Obrázek 9** Úhel skluzu z hladké podložky (a) a hranolové nádoby (b)

---

Stanovení úhlu skluzu z hladké podložky bylo úspěšně využito k hodnocení sypných vlastností např. pro Avicel 102, koloidní oxid křemičitý<sup>66</sup> nebo různých typů magnesium aluminometasilikátů (tj. Neusilin US2, Neusilin S1 apod.).<sup>67,68</sup>

Za určitou variantu kluzného úhlu je rovněž považován úhel volně sypného materiálu v okamžiku jeho sklouznutí po stěně rotujícího válce do roviny (Obrázek 10). Jinak je tomu v případě soudržnějších materiálů, které v rotujícím válci tvoří laviny.<sup>69</sup> Sypný úhel je pak odečten v maximální pozici těsně před zahájením laviny. Výsledný úhel je ovlivněn nejen množstvím náplně, ale i rychlostí rotace a adhezními vlastnostmi materiálu. Lavinové testování (*avalanching*) je možné považovat již za dynamické hodnocení prášků a bude podrobněji popsáno v následující části.




---

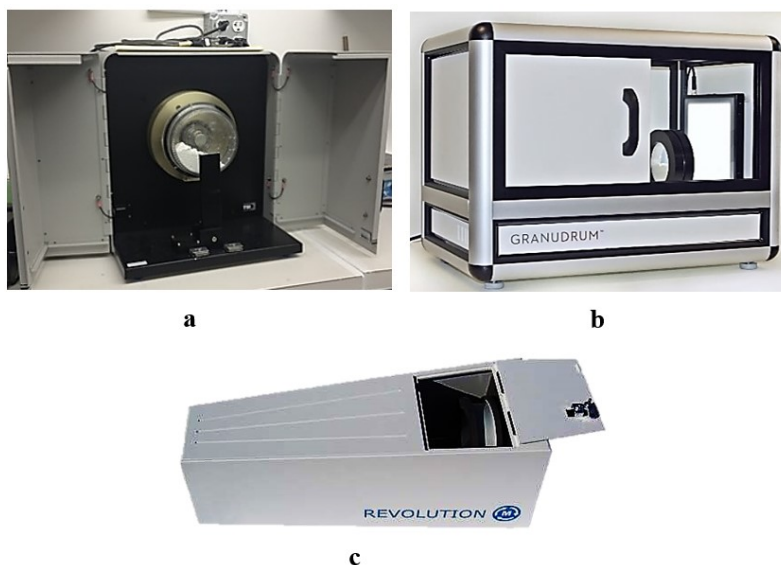
**Obrázek 10** Úhel skluzu v rotujícím válci

---

### 6.4.2 Lavinové testování prášků

Pro lavinové testování jsou v současnosti nejvíce využívány tři komerční přístroje (Obrázku 11 a, b, c):

- a. Aero-Flow automated powder flowability analyzer 3250 (Aeroflow<sup>®</sup>, TSI Instruments, USA)<sup>70</sup>
- b. GranuDrum-Granular material flow analyzer (Granutools<sup>™</sup>, Belgie)<sup>71</sup>
- c. Revolution powder analyzer (Revolution<sup>®</sup>, Mercury Scientific Inc., (USA)<sup>72</sup>




---

**Obrázek 11** Příklady komerčních zařízení pro lavinové testování

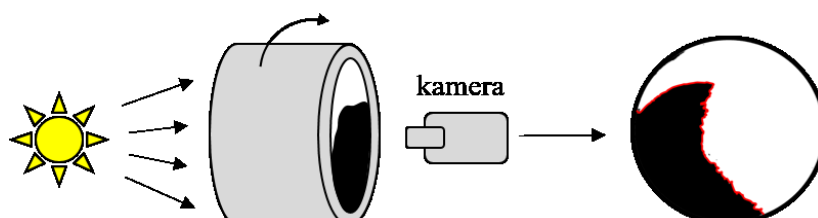
---

První experimentální práce byly uskutečněny pomocí zařízení Aero-Flow, který byl používán především pro zjištění kinetiky lavin pomocných látek.<sup>59,73,74</sup> Přístroje, které jsou využívány v současnosti, umožňují také dynamickou analýzu obrazu, kdy můžeme sledovat chování prášků při různých situacích. Například můžeme hodnotit látky během mísení,<sup>75</sup> dále můžeme hodnotit směsi pro plnění tobolek nebo matrice při tabletování.<sup>76</sup> Lze také sledovat vliv vlhkosti vzduchu během skladování a přepravy.<sup>77</sup>

Součástí zařízení je válec, který se skládá z dvou borosilikátových průhledných skleněných desek a anodizovaného (eloxovaného) hliníkového kroužku (šířka 35 mm, průměr 50 nebo 100 mm). Naplněný a sestavený válec se položí na dva gumové válečky, které se při měření otáčejí po směru hodinových ručiček. Během měření se potom válec se vzorkem otáčí kolem středové osy.

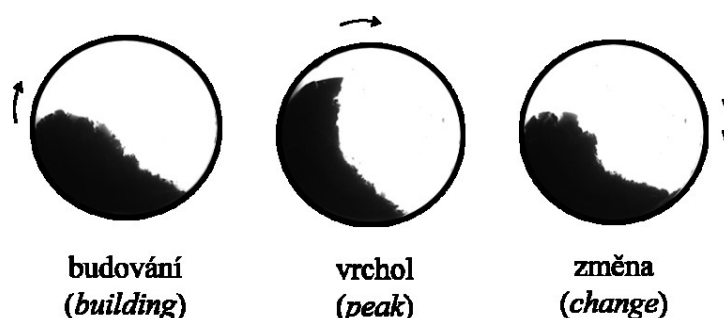
Pro zajištění stejných podmínek měření je důležité, aby byl válec naplněn vždy stejným objemem (např. pomocí odměrky) a aby se materiál do válce nasypal volně.

Poté následuje příprava vzorku, která spočívá v pomalém otáčení bubnu po daný čas. Cílem této fáze je standardizace vzorku a stejné výchozí podmínky pro měření vzorky. Po ukončení standardizace následuje vlastní analýza. Během měření je chování materiálu zaznamenáváno pomocí kamery<sup>73,78</sup> (Obrázek 12).



**Obrázek 12** Princip lavinového testování

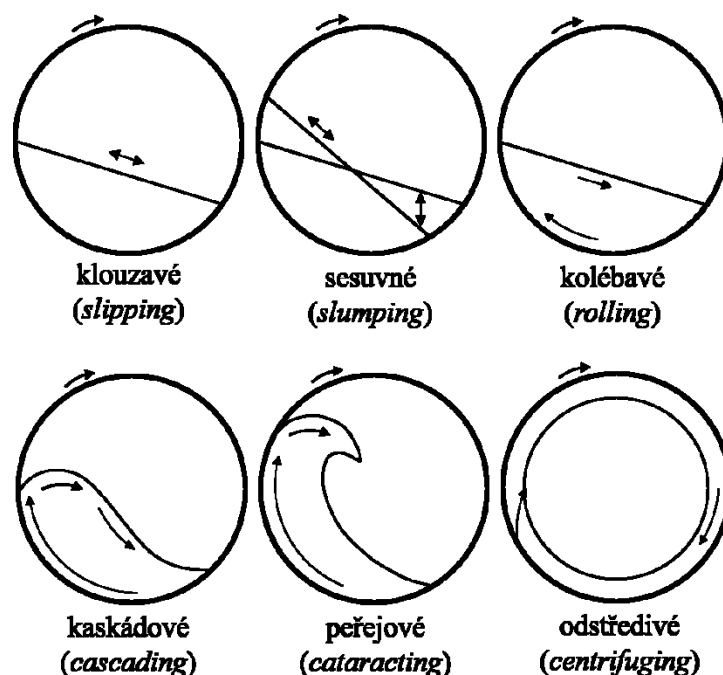
Průběh měření jednoho lavinového cyklu je znázorněn na Obrázku 13. Na počátku je materiál v klidové poloze (*building*), po spuštění analýzy se rotací válce dostane postupně až do maximální pozice (*peak*), tedy do pozice těsně před zahájením výskytu laviny a třetí obrázek již ukazuje stav po ukončení jedné laviny (*change*).



**Obrázek 13** Jeden lavinový cyklus

Na Obrázku 14 jsou ilustrovány základní typy lavinového proudění prášků.<sup>79,80</sup> Klouzavý režim (*slipping*) nastává v případě, kdy lože prášku klouže podél kontaktní stěny rotujícího válce. V případě, že práškové lože je dopravováno podél stěny nahoru, kde se stává nestabilním, dojde ke sklouznutí po stěně rotujícího válce, a mluvíme o tzv. sesuvném proudění (*slumping*). Pro oba režimy platí, že mezičásticové síly uvnitř prášku jsou větší než tření mezi práškem a kontaktní stěnou válce; proto nejsou užitečné při hodnocení sypaných vlastností.<sup>6</sup>

Předpokladem pro dobré smísení materiálů je vhodný kolébavý režim (*rolling*); práškové lože je rozděleno na dvě oblasti, kdy jedna vrstva materiálu proudí směrem dolů a druhá nahoru. Podíl stoupající podél stěny válce nahoru vytváří náběžnou hranu a dochází ke kaskádovému posunu částic (*cascading*). V případě kohezivnějších částic materiálu je vzniklá náběžná hrana podobná přeři, a poté dojde k přepadu částic (*cataracting*). Odstředivé chování (*centrifuging*) můžeme pozorovat při vysokých otáčkách a jde o extrémní stav, kdy materiál po celou dobu otáčení přiléhá ke stěnám válce.<sup>79,80</sup>



Obrázek 14 Lavinové režimy

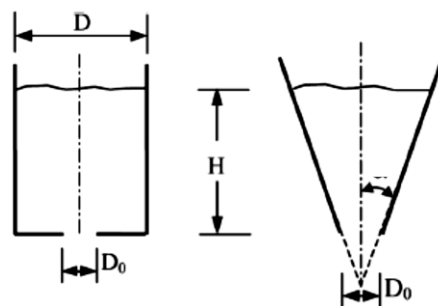
V případě farmaceutických pomocných látek se nejčastěji můžeme setkat s kaskádovým, peřejovým a sesuvným prouděním.

### 6.4.3 Rychlost sypání otvorem násypky

Doporučenou metodou hodnocení sypnosti je měření rychlosti sypání materiálu otvorem násypky.<sup>6</sup> Rychlost sypání otvorem násypky může být vyjádřena jako hmotnostní (g/s) nebo objemová (ml/s). Objemová rychlost se doporučuje pro materiály s menší sypnou hustotou.

Protože podmínkou měření je dosažení rovnoměrného toku sypké hmoty (*mass flow*), je tato metoda vhodná pro volně sypané materiály. U soudržnějších materiálů může docházet k problémům, např. tvorbě klenby nad výsypným otvorem, která může vést až k úplné blokádě průtoku.

Testovací násypky mohou mít různý tvar (Obrázek 15); doporučena je násypka tvaru válce, u které je materiál v pohybu minimálně ovlivněn stěnovým třením. Pro dosažení rovnoměrného a dobře reprodukovatelného toku je zcela nezbytné dodržení doporučení týkajících se geometrie válcové násypky.<sup>81,82</sup>



**Obrázek 15** Geometrie násypky<sup>82</sup>

Ta berou do úvahy především vztahy mezi průměrem násypky  $D$  (cm), průměrem otvoru  $D_0$  (cm), středním rozměrem částic  $x$  (cm) a výškou vrstvy prášku  $H$  (cm).

- $H > D$ ,
- $H > D_0$ ;
- $D > 2,5 D_0$ ,
- $D - D_0 > 30x$
- $D_0 > 6x$

Zmíněná doporučení lze přiměřeně v analogii uplatnit také pro kónickou násypku, kde je sklon stěny jednou z nejdůležitějších proměnných, ovlivňujícím právě tření mezi partikulárním materiálem a materiálem stěny násypky. Výběr vhodné násypky vždy závisí na sypaném materiálu. Válcová násypka je obecně upřednostněna, neboť při toku je materiál v pohybu minimálně ovlivněn stěnovým třením.

Zajímavostí u sypkých hmot je, že na rozdíl od kapalin, jejichž tok z nádoby je ovlivněn výškou sloupce kapaliny v nádobě, je u prášků gravitační tok otvorem

násypky prakticky nezávislý na výšce sloupce (vrstvy prášku)  $H$  a za předpokladu dodržení výše uvedeného pravidla ( $H \gg D_0$ ) zůstává díky rozložení sil u dna a vytvoření rovnováhy tlaku (známě jako Jansenův efekt) téměř konstantní. To je všeobecně známo jako tzv. "*hour glass theory*".<sup>83,84,85</sup>

Obecně platí, že čím větší je otvor násypky, tím rychlejší tok nastává. Při gravitačním sypání je tok řízen chováním částic v blízkosti otvoru,<sup>84</sup> částice jsou při průchodu otvorem usměrněny tlakovým polem, které se v otvoru vytváří. Rychlost sypání je úměrná mocnině  $5/2$  průměru otvoru násypky. Mocninná závislost je dostatečně robustní pro různé materiály za předpokladu, že velikost otvoru je 6x větší než rozměr částic, jak již bylo uvedeno.<sup>81</sup>

Protože rychlost sypání je primárně ovlivněna průměrem otvoru, komerční testery mají pro testování volitelné vyměnitelné otvory. Kritérium volby vhodného průměru pro zajištění optimálního sypání prozatím chybí a optimální průměr se musí určit experimentálně pro daný materiál.

Kromě průměru otvoru může také být jeho délka jedním z důležitých faktorů ovlivňujících rychlost sypání. Testováním rychlosti sypání volně sypných farmaceutických pomocných látek otvorem válcové násypky s různými délkami v rozmezí 0,2-1,6 cm bylo zjištěno, že při použití krátkých otvorů nebyla rychlost ovlivněna, ale jeho postupným prodloužením docházelo k významným změnám v závislosti na typu materiálu a jeho vlastnostech.<sup>86,87</sup> Při postupném prodloužení otvoru je centrifugální proud prášku procházejícího otvorem usměrněn stěnami otvoru, což tok zprvu zrychluje, až nakonec po dosažení určité délky dojde k jeho selhání. U velmi dlouhých otvorů se již zvyrazňuje tření mezi částicemi a materiálem stěny a rychlost sypání se snižuje.<sup>87,88,89</sup> Protože délka otvoru není do rovnic sypání obecně začleněna, lze pro testování sypnosti doporučit otvory krátké.

#### **6.4.3.1 Rovnice sypání**

Jak již bylo zmíněno, za jednu z nejlepších metod pro hodnocení sypnosti je považováno měření rychlosti gravitačního sypání. Rychlost sypání je ovlivněna velikostí otvoru násypky, rozměrem částic a hustotou materiálu. Vztah mezi těmito veličinami popisují rovnice sypání; primární vliv má průměr otvoru.



Většina používaných rovnic sypání byla odvozena od základního vztahu autorů **Brown-Richards (1960)**<sup>90</sup> (Rovnice 7) pro ovlivnění rychlosti sypání monodisperzní frakce otvorem válcové násypky.

$$\frac{Q}{\left(\frac{\pi}{4}\right) \cdot d_r \cdot g^{\frac{1}{2}} \cdot (D_0 - k \cdot x)^{\frac{5}{2}}} \quad (7)$$

kde  $Q$  je hmotnostní rychlost sypání (g/s),  $D_0$  je průměr otvoru válcové násypky (cm),  $d_r$  je pravá hustota prášku (g/ml),  $g$  je gravitační zrychlení (981 cm/s<sup>2</sup>),  $x$  je střední rozměr částic (cm) a  $\pi/4$  je kvadratura kruhu.

Výraz  $kx$ , kde  $k$  je bezrozměrný tvarový koeficient, je interpretován jako "empty annulus" (prázdné mezikruží). Odráží stagnující prstencovou zónu, která se během vypouštění prášku ze zásobníku v otvoru vytváří. V prstencové zóně dochází k tomu, že některé částice přiléhající k obvodu otvoru způsobí snížení průtoku ostatních částic. Tím se průměr otvoru redukuje na tzv. efektivní průměr ( $D_0 - kx$ ). Částice o větší velikosti obvykle způsobí závažnější prstencový zónový efekt. Efektivní průměr otvoru  $D_0$  by měl být větší než dvojnásobek průměru částice  $x$ .

Na základě studia závislosti hmotnostní rychlosti sypání  $Q$  monodisperzního vzorku materiálu (rostlinných semen) z válcového zásobníku s plochým dnem na průměru kruhového otvoru  $D_0$  formulovali **Beverloo et al. (1961)**<sup>91</sup> mocninnou rovnicí (Rovnice 8):

$$Q = C \cdot d_b \cdot g^{\frac{1}{2}} \cdot (D_0 - k \cdot x)^{5/2} \quad (8)$$

kde  $d_b$  je sypná hustota prášku (g/ml). Na rozdíl od Rovnice 7, bylo autory navrženo použití sypné hustoty prášku namísto pravé hustoty, která podle jejich zkušeností lépe popsala vlastnosti materiálů během sypání. Beverloo rovnice zahrnuje kvadraturu kruhu  $\pi/4$  do bezrozměrného koeficientu vysypání  $C$  (*discharge coefficient*), který charakterizuje sypnost materiálu. Bezrozměrný tvarový koeficient  $k$  je závislý pouze na tvaru částic. Hodnoty empirických koeficientů  $C = 0,58$  a  $k = 1,4$  nejlépe charakterizovaly experimentální výsledky.<sup>91</sup> Hodnoty byly později rozšířeny na  $0,55 < C < 0,65$ <sup>81</sup> a  $1 < k < 2$ , s hodnotou  $k = 1,5$  pro sférické částice.<sup>92</sup> Oba empirické koeficienty  $C$  a  $k$  musí být určeny experimentálně.

Tento matematický model je v současnosti frekventovaně využíván především v technickém popisu sypání práškových materiálů. Je dostatečně robustní pro popis většiny materiálů, jeho platnost je ale limitována velikostí částic. Obvykle se uvádí jako dolní hodnota 500  $\mu\text{m}$ .<sup>81</sup> S klesající velikostí částic pod tuto hodnotu byl pozorován pokles rychlosti sypání, který je připisován nepříznivému gradientu intersticiálního tlaku, který vzniká při přiblížení částic materiálu k otvoru násypky.<sup>93</sup> Tlakový gradient generovaný unášeným vzduchem může být odhadnut pomocí Ergunovy korelace.<sup>94</sup> Danish a Parrott uvádějí platnost rovnice Beverloo až pro částice o průměru 250  $\mu\text{m}$ .<sup>95</sup> Ve farmaceutické technologii je naneštěstí střední velikost částic používaných prášků velmi často mnohem menší.

Kromě otvoru násypky ovlivňuje rychlost sypání také velikost částic, její vliv je však považován za přibližně řádově menší. Obecně platí, že sypnost se zlepšuje s rostoucí velikostí částic. Pro menší částice vede tlakový gradient k blokadě otvoru.<sup>93,94</sup> Detailní studium vlivu průměru částic na rychlost sypání ukázalo, že závislost rychlosti sypání na velikosti částic je nelineární s maximem (píkem), charakteristickým pro daný materiál.<sup>95,96</sup> Hsiau a kol. (2010)<sup>97</sup> zjistili, že pro různé práškové materiály závisí poloha maxima na velikosti použitého otvoru.

Vliv vnitřního úhlu násypky/výsypky (sklon stěny) na charakter toku a rychlost sypání zkoumali **Rose & Tanaka (1959)**<sup>98</sup> U úzkých násypek je pozorován hmotnostní tok (*mass flow*), zatímco u méně strmých vzniká kráterové sypání. Autoři doporučili korigovat rovnici sypání pomocí tangens úhlu sklonu (Rovnice 9),<sup>97,98,99</sup>

$$Q = \frac{c \cdot d_b \cdot g^{1/2} \cdot (D_0 - k \cdot x)^{5/2}}{(\tan\beta \cdot \tan\delta)^{0,35}} \quad (9)$$

kde  $\beta$  je vnitřní úhel násypky a  $\delta$  je konstanta, s doporučenou hodnotou 45°. Pro strmější násypky se tangens blíží hodnotě jedna a jmenovatel v rovnici je možné zanedbat.

Ve farmaceutické technologii se k odhadu rychlosti sypání využívá empirická nelineární mocninná rovnice **Jones & Pilpel (1966)**<sup>100</sup> (Rovnice 10),

$$Q = \left(\frac{\pi}{4}\right) \cdot g^{1/2} \cdot d_b \cdot \left(\frac{D_0}{A}\right)^n \quad (10)$$

kde  $A$  a  $n$  jsou bezrozměrné parametry rovnice, ostatní symboly již byly vysvětleny dříve. Exponent  $n$  není na rozdíl od Beverloo rovnice (Rovnice 8) konstantou, ale parametrem rovnice a zjišťuje se experimentálně. Průměr otvoru násypky je korigován pomocí parametru  $A$ , který vyjadřuje vliv stěny kónické násypky (sklon) a zahrnuje geometrii násypky podobně jako koeficient vysypání  $C$  v Beverloo rovnici. Substituce exponentu regresní závislosti  $Q$  na rozměru částic nevedla ke zvýšení přesnosti odhadu rychlosti sypání.<sup>100</sup> Platnost rovnice obecně není omezena velikostí částic.

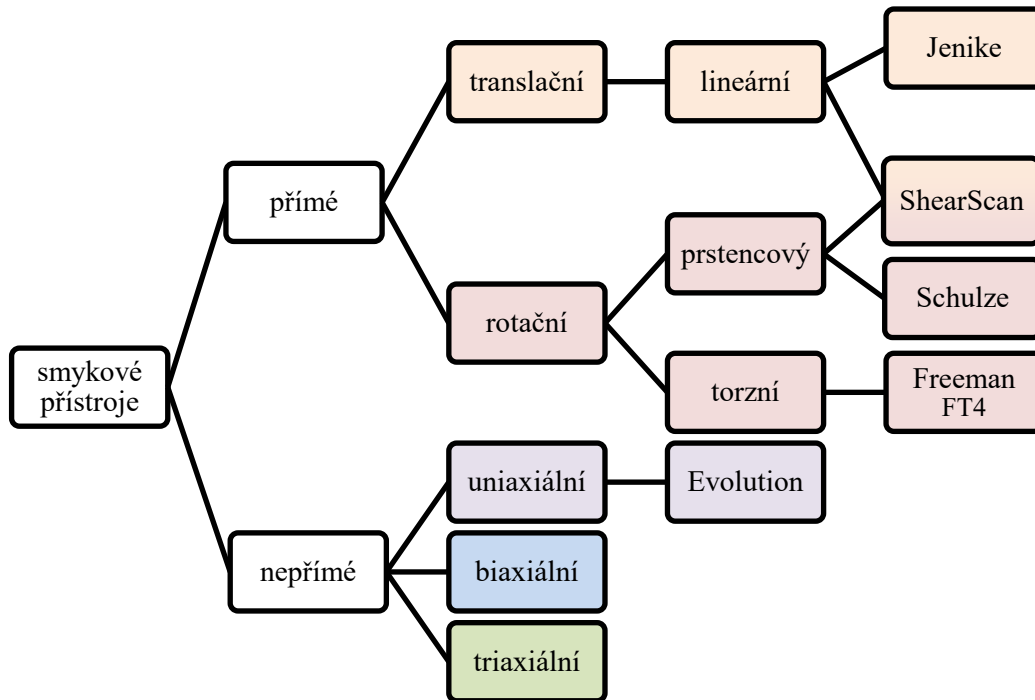
#### 6.4.4 Smykové chování prášků

Sypký materiál je schopen přenášet třecí síly v klidu, čímž se liší od kapalin. To znamená, že v materiálu působí třecí síly mezi jednotlivými částicemi nebo mezi částicemi a pevnou podložkou, které brání rozsypání prášku vlivem gravitace. Velikost tření závisí především na velikosti, tvaru, povrchu a orientaci částic v mase prášku, tj. práškové vrstvě (práškovém loži, *powder bed*). Soudržné síly se pochopitelně uplatňují do té doby, dokud na materiál nepůsobí vnější síly. V okamžiku, kdy jsou vnitřní síly překonány a dojde k jejich "selhání", se materiál dává do pohybu, stává se plasticky deformovatelným. Z tohoto pohledu je tedy rovnoměrný tok (*flow*) možné chápat jako kontinuální plastickou deformaci masy partikulárního materiálu za kritického stavu.<sup>12,13</sup>

Smykové přístroje sledují tokové chování práškové masy (*bulk solid*) za různých kritických podmínek působícího **normálového napětí**, tj. napětí působícího kolmo k rovině smyku, a **smykového napětí**, tj. napětí působícího v rovině smyku. Obecně je smykový test vhodný pro všechny partikulární materiály, ale jeho význam je zásadní především pro kohezivní materiály, které není možné sypat otvorem násypky.

Pro hodnocení smykových vlastností prášků se využívají různé typy smykových přístrojů, které se liší uspořádáním smykových cel a způsobem deformace materiálu. Základní rozdělení přístrojů je znázorněno na Obrázku 16.<sup>17,101</sup> V této práci budou detailněji rozebrány přímé smykové přístroje, které jsou vhodnější pro využití ve farmaceutické technologii. Některé z nich byly využity v experimentální části této práce. Pozornost bude soustředěna především na ty charakteristiky materiálů, které

mají přímou vazbu k tokovému chování. Technické využití všech experimentálních výstupních dat, charakterizujících testované materiály, tak jak to smykové testování umožňuje, např. k úpravě designu násypky (sila, skladovacího zásobníku apod.), však přesahuje zaměření této disertační práce.



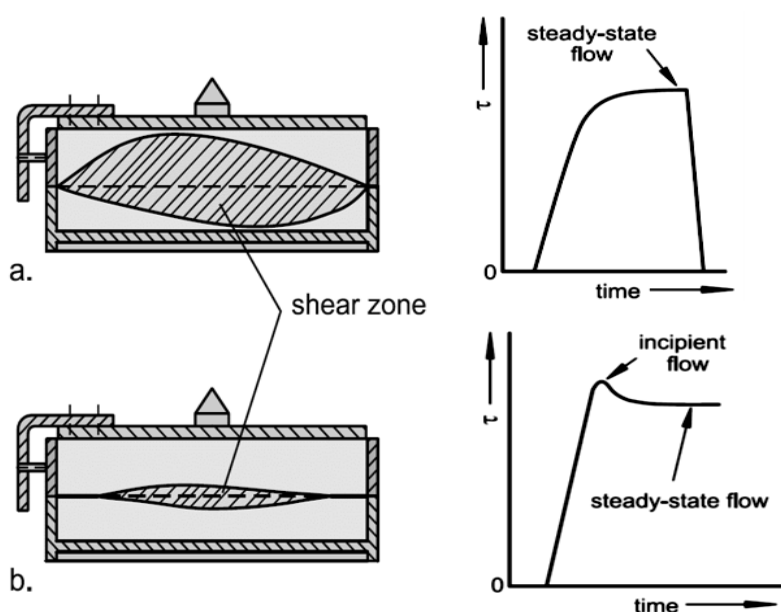
**Obrázek 16** Typy smykových přístrojů

V práškovém loži je velké množství částic různého tvaru a velikosti, a proto není možné hodnotit tření v sypkých hmotách mezi jednotlivými částicemi, ale hodnotí se pro určitý objem materiálu, tj. práškové lože. Jeho chování při smyku je kromě vlastností částic ovlivněno také průběhem konsolidace včetně konsolidačního času, obsahem vlhkosti, procesní teplotou a typem použitého zařízení. Proto je potřeba při smykovém testu postupovat správně podle standardizovaných pokynů, např. ASTM.<sup>102,103</sup> Jako materiál vhodný pro nastavení přístroje se doporučuje vápenec.

Základním principem smykového testování je měření smykového napětí  $\tau$  (kPa), které je nutné pro posun konsolidované vrstvy prášku ve smykové rovině, na kterou působí normálové napětí  $\sigma$  (kPa). Je-li materiál v jednom směru stlačen, při působení síly ve směru kolmém, tj. při deformaci, dilatuje. Smyková deformace vyvolaná

působením smykové síly se projeví vytvořením tzv. smykové zóny (*shear zone*). Zde se smykové síly koncentrují a materiál teče.

Výška smykové zóny je závislá zejména na stupni konsolidace materiálu, která rozhoduje o přenosu deformačních sil ve vrstvě. Smykové zóny pro podkonsolidovaný (a) a překonsolidovaný (b) materiál jsou znázorněny na Obrázku 17. Smyková zóna konsolidovanějšího materiálu je užší a části vrstvy vzdálenější od roviny smyku nejsou její součástí.



**Obrázek 17** Smyková zóna podkonsolidovaného (a) a překonsolidovaného (b) materiálu<sup>13</sup>

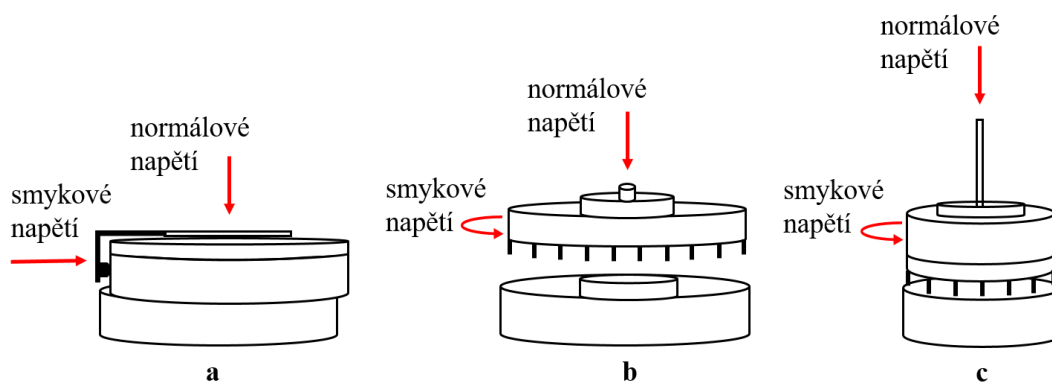
Kromě konsolidace jsou ale také důležité vlastnosti samotného materiálu, např. velikost částic. Obvykle se uvádí, že tloušťka zóny je 5-20násobkem pro částice se středním rozměrem cca 100  $\mu\text{m}$ , zatímco pro velmi jemné částice (vápenec) až 200násobkem středního rozměru.<sup>13</sup>

Smykové zóny na Obrázku 17 nejsou zóny okamžité, ale zóny integrální, tj. je vyznačená oblast, jejíž body jsou součástí smykové zóny alespoň v rámci části průběhu deformace. Okamžitá velikost smykové zóny se v průběhu smykového testu mění. Za předpokladu platnosti principu minimální energie (tj. že systém se blíží k minimální energii v rovnovážném stavu), se bude smyková zóna formovat tak, aby

smykové napětí bylo co nejmenší, tj. jeho diferenciál při pokračující deformaci bude záporný.

To nastává právě při smykovém testu překonsolidovaného vzorku. V okamžiku dilatace vyvolané selháním vnitřních soudržných sil a uvedení materiálu do stavu počínajícího toku (*incipient flow*) je smykové napětí největší (Obrázek 17 b). S pokračujícím smykem se okamžitá výška smykové zóny snižuje a v důsledku toho klesá i  $\tau$ , které postupně přechází na minimální hodnotu odpovídající ustálenému toku (*steady state flow*) při daném normálovém napětí. Za podmínek ustáleného stavu je možné s jistou nadsázkou přirovnat tok vrstvy prášku ("*bulk solid*") k toku Newtonské kapaliny. Důležitou roli ve změnách smykové zóny hraje také schopnost částic materiálů orientovat se ve směru smyku, čímž se jejich odpor ve smykové zóně ve srovnání s ostatními částmi vrstvy snižuje.<sup>13</sup>

Rovina smyku přitom může být lineární (Obrázek 18 a) nebo v mezikruží (Obrázek 18 b), příp. v okruží (Obrázek 18 c). Při použití tohoto uspořádání však existuje riziko, že síla, působící na částice ve středu, se bude lišit od síly působící po okraji kruhu.



**Obrázek 18** Princip měření: lineární (a), prstencová (b) a torzní (c) smyková cela

Smykové testování je vhodné pro materiál, který má velikost částic do 5 % průměru smykové cely. Vzorek pro smykové testování by měl být reprezentativní. Materiál musí být skladován v uzavřené nádobě, aby se zabránilo pohlcení/odpaření vlhkosti. Na hranici použitelnosti je materiál vláknitý, který z důvodu zaklínění částic do sebe může způsobit problémy při plnění cely. Pozornost se musí věnovat také dobré homogenizaci materiálu před plněním cely, protože segregace větších částic na

povrch může způsobit ve výsledku menší smykovou pevnost.<sup>13</sup> Protože pro každé nové naplnění cely se musí použít čerstvý vzorek, je smykové testování poměrně náročné na spotřebu materiálu (až cca 10 l), což do značné míry komplikuje a prodražuje jeho využití ve farmaceutické technologii pro řadu používaných substancí.

Chování látek se může změnit a řada materiálů vykazuje po delším čase skladování výrazné změny sypaných vlastností, které mohou např. průtok otvorem zásobníku zcela znemožnit (viz kapitola 6.1). Důležitá je proto možnost využití smykového testeru pro hodnocení konsolidace v čase. Vliv teploty a času na tokové vlastnosti materiálu je sledován pomocí konsolidační lavice s možností regulace teploty.

#### 6.4.4.1 Translační smykový přístroj Jenike

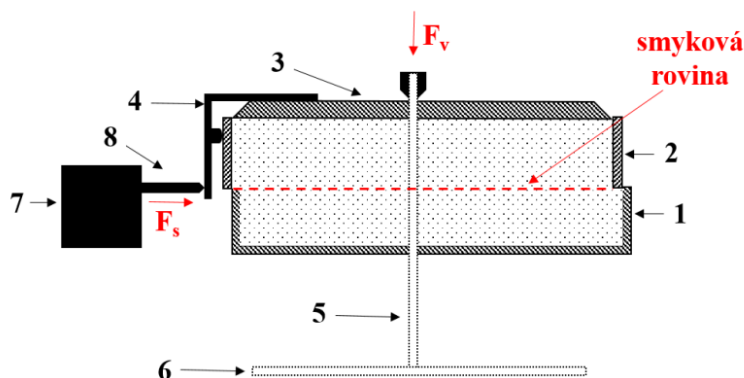
Základním zařízením pro měření smykových vlastností je lineární smykový přístroj Jenike (*Jenike shear tester, JST*)<sup>102</sup> (Obrázek 19) se smykovou celou, ve které se smyk provádí posunem horní části smykové cely po statické dolní části.



Obrázek 19 Smykový přístroj Jenike

Smykový přístroj se skládá z několika částí, které ukazuje Obrázek 20. Smyková cela je vodorovně rozdělena na fixní zdrsňenou smykovou misku (1) a pohyblivý smykový kroužek (2). Vertikální síla  $F_v$  (N), zajištěná závěsem (5) se závažím (6), působí na zdrsňené smykové víko (3), položené na povrchu vzorku v naplněné cele. Během zkoušky je snímací hrot (8) posouván motorem (7) konstantní rychlostí ve volitelném rozmezí 1-4 mm/min a působí na konzolu s kolíkem (4) horizontální smykovou silou  $F_s$  (N) ve smykové rovině. Síla potřebná k posunu vrstvy prášku je

měřena pomocí silového snímače. Dráha smykového kroužku je limitována tloušťkou jeho stěny, která je 3 mm, a omezuje tak maximální dráhu na 6 mm.



**Obrázek 20** Smykový přístroj a jeho součásti: 1 – smyková miska, 2 – smykový kroužek, 3 – smykové víko, 4 – konzola s kolíkem, 5 – závěs, 6- závaží, 7 – motor se silovým snímačem a 8 – snímací hrot

Stále rozšířenější využívání smykového přístroje na různých pracovištích si vyžádalo vytvoření standardu, který by sjednotil podmínky měření pro zajištění spolehlivosti a opakovatelnosti.<sup>102</sup> Ve stručnosti jsou základní informace shrnuty níže.

Pro standardizaci měření pomocí *JST* je nezbytné, aby rozměry jednotlivých komponent odpovídaly standardním rozměrům, které byly uváděny výrobcem Jenike & Johanson (Tabulka 3), ve třetím sloupci jsou uvedeny rozměry další běžně používané cely se zjednodušenou geometrií.<sup>102</sup>

**Tabulka 3** Rozměry smykové cely

	Jenike		Standardní velikost (mm)
	Standard (mm)	Malá (mm)	
průměr cely	95,250	63,500	95
výška smykové misky	12,700	9,525	13
výška smykového kroužku	15,875	11,113	16
výška formovacího	9,525	7,938	10
Materiál	ocel nebo hliník	Hliník	ocel nebo hliník

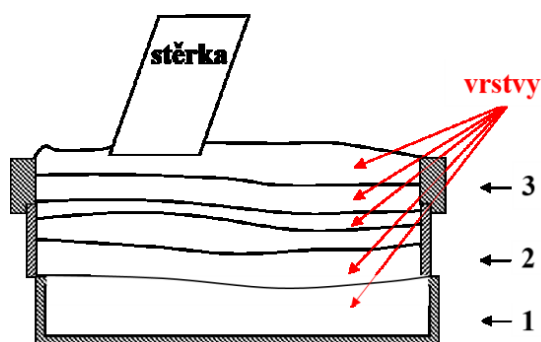


Výběr smykové cely se obecně řídí hodnotou sypné hustoty materiálu (Tabulka 4). Pro materiál s hustotou nižší než  $300 \text{ kg/m}^3$  nebo v rozmezí  $300\text{-}2400 \text{ kg/m}^3$  se použije standardní smyková cela Jenike vyrobená z lehkých kovů, a pro hustoty vyšší než  $2400 \text{ kg/m}^3$  je potom vhodná menší smyková cela Jenike.

### Příprava vzorku

Před spuštěním smykové zkoušky je nezbytné připravit vzorek. Tato příprava spočívá v konsolidaci vzorku a stabilizaci jeho vlastností pro celý průběh měření.

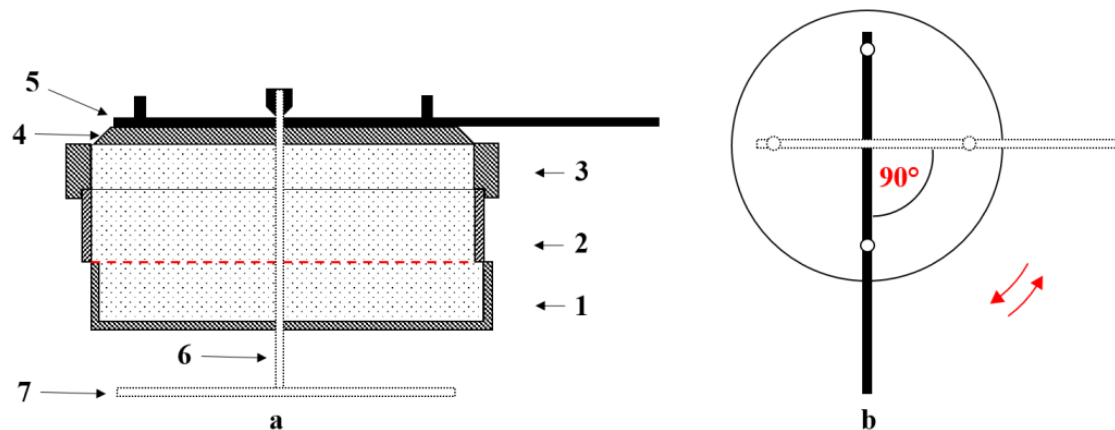
Vzorek se do měřicí cely plní po malých částech v horizontálních vrstvách, za průběžného stlačování, aby hustota materiálu uvnitř cely byla srovnatelná, a aby se zabránilo vzniku dutin v místě přesazení smykového kroužku. Přebytek materiálu se zarovná v rovině formovacího kroužku (Obrázek 21). Pomocí závaží o hmotnosti  $m_w$  (g) a konsolidační páky se poté vzorek uvede do kritické konsolidace, tj. stavu ustáleného toku, tzv. *steady state flow*.



**Obrázek 21** Způsob plnění smykové cely a její součásti: 1 - smyková miska, 2 – smykový kroužek a 3 – formovací kroužek

Pro konsolidaci vzorku se na sestavenou smykovou celu, tj. smyková miska (1), smykový kroužek v přesazené poloze (2) a formovací kroužek (3), položí konsolidační víko s hladkým povrchem (4) a zatíží se závažím (7) o hmotnosti  $m_w$  (g), které je umístěno na závěsu (6) (Obrázek 22 a). Pomocí konsolidační páky (5) se vzorek, konsoliduje tzv. twistováním, kdy se pomalu a plynule pohybuje konsolidační pákou o  $90^\circ$  (Obrázek 22 b). Počet twistů závisí na měřeném materiálu. Twistování musí být prováděno pomalu a plynule s frekvencí jeden cyklus za sekundu. Obvykle se provádí 20 twistovacích cyklů (minimum 5, maximum 50).

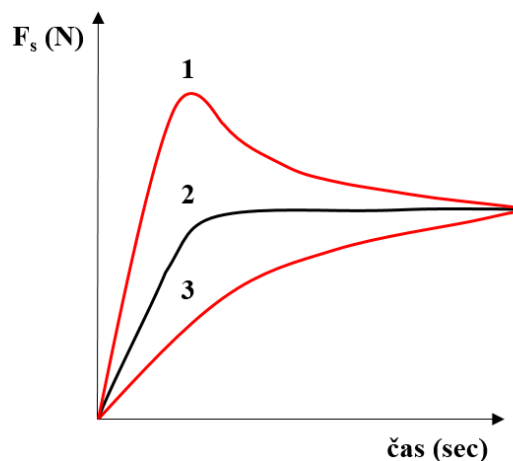
Cílem twistování je standardizace vzorku a zajištění stejných výchozích podmínek pro měřené vzorky. Po ukončení procesu twistování se sejme závěs, závaží, konsolidační páka a konsolidační víko. Po odstranění formovacího kroužku a přebytku materiálu je možné materiál podrobit smykové zkoušce.



**Obrázek 22** Sestava smykové cely pro konsolidaci (a): 1 – smyková miska, 2 – smykový kroužek, 3 – formovací kroužek, 4 – konsolidační víko, 5 – konsolidační páka, 6 – závěs, 7 – závaží. Pohled shora na celu a způsob manipulace s konsolidační pákou během twistování (b)

Základní podmínkou zkoušky je dosažení optimální konsolidace vzorku, která spočívá v nalezení vhodné kombinace zatížení vzorku (normálového napětí) a počtu twistů tak, abychom získali kriticky konsolidovaný vzorek. Za tohoto stavu smyková síla dosáhne maxima a po celou zbývající dobu testu již zůstává konstantní, protože materiál dosáhl za daných podmínek finální konsolidované hustoty (Obrázek 23-2). V případě, že by konsolidace byla nedostatečná (Obrázek 23-3), tak během smyku dochází k neustálému nárůstu smykové síly, a tím i hustoty. Na druhou stranu, u překonsolidovaného vzorku (Obrázek 23-1) smyková síla dosahuje určitého maxima a pak hustota klesá.

Konsolidace může být relativně časově náročná a vyžaduje určité experimentální zkušenosti pracovníka s různými typy sypkých materiálů. Jako první vodítko pro určení prvního normálového napětí  $\sigma_{p1}$  pro dosažení optimálně konsolidovaného vzorku může sloužit Tabulka 4, ve které je uveden vztah mezi hustotou materiálu a normálovým napětím. Vyšší úrovně normálového napětí  $\sigma_{p2}$ ,  $\sigma_{p3}$  a  $\sigma_{p4}$  se řídí doporučeními ASTM.<sup>102</sup>



**Obrázek 23** Průběh konsolidace: 1 – překonsolidovaný vzorek, 2 – optimálně konsolidovaný vzorek, 3 – podkonsolidovaný vzorek

**Tabulka 4** Doporučené hodnoty normálového napětí pro konsolidaci a předsmyk

Hustota	Normálové napětí (kPa) $\sigma_{p1}$
< 300	~ 1,5
300-800	~ 2,0
800-1600	~ 2,5
1600-2400	~ 3,0
> 2400	~ 4,0

$\sigma_{p2} = 2 \sigma_{p1}$
$\sigma_{p3} = 4 \sigma_{p1}$
$\sigma_{p4} = 8 \sigma_{p1}$

### Smyková zkouška

Vlastní smyková zkouška se skládá ze dvou kroků, z předsmyku a smyku. Během předsmyku je konsolidovaný vzorek ve smykové cele podroben působení smykové síly při stejné normálové síle, která byla použita při konsolidaci až do dosažení ustáleného stavu toku. Zaregistrovaná síla v tomto okamžiku určuje tzv. bod předsmyku (*preshear point, P*).

Poté se ve zbytku smykové dráhy realizuje vlastní smyková zkouška s nižším normálovým napětím (nižší hmotnost závaží). V této fázi měření bude hodnota síly narůstat do maxima, které odpovídá počátku toku, tj. okamžiku, kdy dojde ke smyku (*incipient flow*), a poté bude klesat, jak ilustruje Obrázek 24. Aktuální hodnota smykové síly v okamžiku počátku toku se zaznamená. Tímto dílčím krokem je

smyková zkouška ukončena. Po sejmutí víka je nezbytné určit hmotnost vzorku ve smykové cele k vyjádření konsolidované hustoty materiálu  $d_{cons}$  (g/ml). To je důležité pro další vyhodnocení testu.

Celý proces plnění cely, konsolidace, předsmyku se opakuje, pro vlastní smykovou zkoušku se použije vždy nižší normálová zátěž. Pokud byl vzorek správně konsolidovaný, hodnota předsmyku se neliší o více než 5 % od průměrné hodnoty všech zaznamenaných předsmyků.

### Zpracování výsledků smykového testu

Pro správné zpracování experimentálních dat je nezbytné uvažovat vliv mnoha proměnných. Skutečná vertikální síla  $F_v$  (N), která působí na vzorek ve smykové cele je kombinací několika hmotností (g): závěs ( $m_H$ ), závaží ( $m_W$ ), smykové víko ( $m_L$ ), smykový kroužek ( $m_R$ ) a materiál ve smykovém kroužku ( $m_B$ ). Pro lepší interpretaci je normálová síla  $F_v$  (N) přepočtem na plochu smykového víka  $A_L$  (mm<sup>2</sup>) o průměru  $d_L$  (mm<sup>2</sup>), převedena na normálové napětí  $\sigma$  (kPa) (Rovnice 11-12).

$$A_L = \frac{\pi \cdot d_L^2}{4} \quad (11)$$

$$\sigma = \frac{(m_B \cdot m_L \cdot m_H \cdot m_W \cdot m_R) \cdot g}{A_L} = \frac{F_v}{A_L} \quad (12)$$

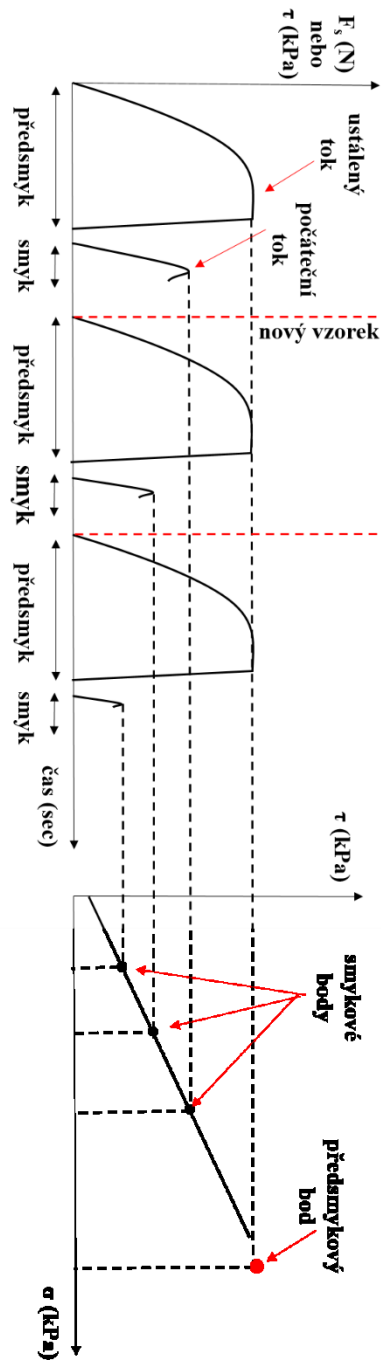
Podobně je pro vyjádření výsledků smykových testů také nutno přepočítat horizontální sílu  $F_s$  (N), která byla zaznamenána v průběhu měření silovým snímačem, na smykové napětí  $\tau$  (kPa) pomocí Rovnice 13, kde  $A_C$  je plocha příčného řezu smykové cely.

$$\tau = \frac{F_s}{A_C} \quad (13)$$

### Platnost smykových bodů

Každá jednotlivá smyková zkouška vede k získání předsmykového ( $P$ ) a smykového bodu ( $S_{1,2,3}$ ) v grafické závislosti mezi normálovým a smykovým napětím. K vyhodnocení je potřeba získat minimálně 3 smykové body (pro zvolená závaží), každý bod by měl být tvořen průměrem minimálně tří opakování měření. Po zanesení bodů do grafu závislosti  $\sigma$ - $\tau$  se body proloží přímkou (Obrázek 24) a ověří se jejich platnost.

Aby bylo možné považovat smykové body za platné, musí přímka (tzv. mezní toková křivka nebo také mezní křivka kluzu (*yield locus*, *YL*)) procházet nad bodem předsmyku (*P*) (Obrázek 24) nebo jím procházet. Pokud přímka leží pod bodem předsmyku, jsou body považovány za neplatné a je nutné hledat znovu konsolidační podmínky.



**Obrázek 24** Průběh smykové zkoušky a grafická závislost normálového a smykového napětí

Hodnota smykového napětí v místě, kde mezní křivka kluzu protíná osu smykového napětí  $\tau$  při nulovém normálovém napětí, označuje kohezi (soudržnost) materiálu  $\tau_c$  (kPa) (*cohesion*). Úhel, který svírá mezní křivka kluzu s osou normálového napětí, se označuje jako úhel vnitřního tření  $\varphi$  (°) (*angle of internal friction*). Průsečík mezní křivky kluzu s osou normálového napětí  $\sigma$  v záporných hodnotách osy udává hodnotu pevnosti v tahu  $\sigma_t$  (kPa) (*tensile strength*).

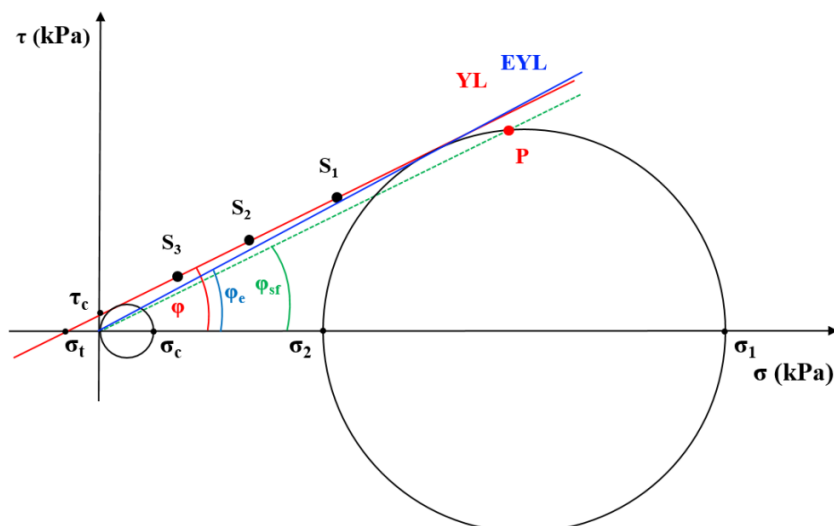
Na Obrázku 25 je znázorněno zpracování dat pomocí analýzy Mohrových kružnic. Tato analýza umožňuje získat další důležité tokové (smykové) charakteristiky materiálu.

V grafickém záznamu závislosti  $\sigma$ - $\tau$  se sestrojí menší a větší Mohrova kružnice se středem na ose normálového napětí. Menší kružnice prochází počátkem a je zároveň tečnou k mezní křivce kluzu. Průsečík této kružnice s osou normálového napětí udává tlakovou pevnost materiálu za neomezených podmínek  $\sigma_c$  (kPa) (*unconfined yield strength*), která je důležitá pro výpočet tokové funkce, jak bude vysvětleno níže. Větší kružnice prochází bodem předsmyku a je tečnou k mezní křivce kluzu *YL*. Průsečík kružnice s osou normálového napětí  $\sigma$  (kPa) nám poskytuje informace o větším  $\sigma_1$  (kPa) (*major consolidation stress*) a menším  $\sigma_2$  (kPa) (*minor consolidation stress*) hlavním napětí při konsolidaci. Větší hlavní napětí charakterizuje ustálený stav toku, a stejně jako tlaková pevnost je tato hodnota důležitá pro výpočet tokové funkce.

Efektivní toková křivka (*effective yield locus, EYL*) je přímka, která prochází počátkem a je tečnou k větší Mohrově kružnici. Úhel, který tato křivka svírá s osou normálového napětí je efektivní úhel vnitřního tření  $\varphi_e$  (°) (*effective angle of internal friction*). Při analýze Mohrových kružnic se určuje také úhel vnitřního tření v ustáleném stavu toku  $\varphi_{sf}$  (°) (*angle of internal friction at steady state flow*), který se určí z přímky procházející počátkem a bodem předsmyku.

Z poměru většího hlavního napětí  $\sigma_1$  (kPa) a tlakové pevnosti  $\sigma_c$  (kPa) se vypočítá toková funkce  $ff_c$  pro okamžitý tok charakterizující tokové vlastnosti zkoumaného sypkého materiálu podle Rovnice 14.

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad (14)$$



**Obrázek 25** Analýza Mohrových kružnic: základní smykové parametry

Hodnota tokové funkce je přímým odrazem sypných vlastností látky a podobně jako pro základní sypné charakteristiky Hausnerův poměr,  $HR$  a statický sypný úhel,  $SA$  existuje i pro  $ff_c$  obecná stupnice hodnocení sypných vlastností.<sup>13</sup> Hodnota  $ff_c < 1$  značí netekoucí materiál (*not flowing*),  $1 < ff_c < 2$  velmi kohezivní materiál (*very cohesive*),  $2 < ff_c < 4$  kohezivní materiál (*cohesive*),  $4 < ff_c < 10$  snadno sypný materiál (*easy-flowing*) a  $10 < ff_c$  volně sypný materiál (*free-flowing*).

Výše uvedené charakteristiky daného materiálu se obvykle doplní testem chování materiálu v kontaktu s povrchem materiálu zařízení (určení úhlu stěnového tření), díky čemuž je možné specifikovat design násypky a skladovacích nádob. V závislosti na efektivním úhlu vnitřního tření nebo vnějším úhlu stěnového tření je možné volit kritéria konstrukce a tvar zásobníku, např. sklonu výsypky (příp. násypky) a průměru výsypného otvoru<sup>10,12,13,104,105</sup> Technické řešení designu však nebylo předmětem této disertační práce.

#### 6.4.4.2 Translační a rotační prstencový přístroj ShearScan

Dalším typem smykového přístroje je ShearScan TS12<sup>®</sup> (SS), který umožní měřit smykové vlastnosti s využitím dvou typů smykových cel. Smykový přístroj s lineárním uspořádáním je znázorněn na Obrázku 26 a, a s prstencovým uspořádáním na Obrázku 26 b. Pro obě varianty jsou zároveň k dispozici smykové cely o dvou průměrech (Tabulka 5).



**Obrázek 26** Smykový přístroj s lineární (a)<sup>106</sup> a prstencovou celou (b)

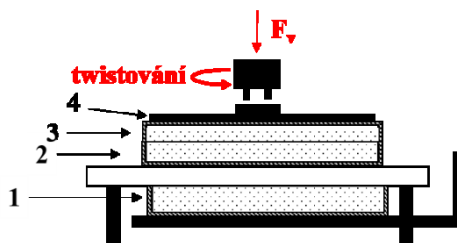
**Tabulka 5** Rozměry lineární a prstencové smykové cely

		Malá	Velká
<b>Lineární smyková ceta</b>	průměr (mm)	60	80
<b>Prstencová smyková ceta</b>	vnější průměr kroužku (mm)	60	110
	vnitřní průměr kroužku	30	55

### Lineární smyková ceta

Tato ceta pracuje na stejném principu jako Jenikeho smykový přístroj (*JST*) a měření je v souladu s ASTM (D6128-16).<sup>102</sup> Postup konsolidace, výběr normálové síly, počtu twistů a vlastní smyková zkouška jsou shodné s *JST*, rozdíl spočívá v tom, že pohyblivá je spodní miska. Délka smykové dráhy je shodná s *JST*, tedy 6 mm.

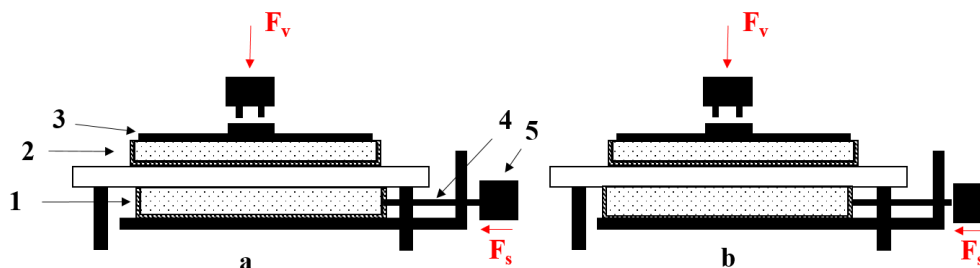
Před smykovou zkouškou se provádí konsolidace materiálu normálovým napětím  $F_v$  (N) s automatickým twistováním. Smyková ceta pro konsolidaci se skládá z několika částí: pohyblivý dolní kroužek v přesazené poloze (1), fixní horní kroužek (2), prstenec (3), a twistovací víko (4) (Obrázek 27).



**Obrázek 27** Smyková ceta pro konsolidaci: 1 – spodní kroužek, 2 – horní kroužek, 3 – prstenec a 4 – twistovací víko



Po odstranění prstence a přebytku materiálu nad horním kroužkem, následuje smyková zkouška, během níž je dolní pohyblivý kroužek posouván z počáteční excentrické polohy (Obrázek 28 a) do protilehlé excentrické polohy (Obrázek 28 b).



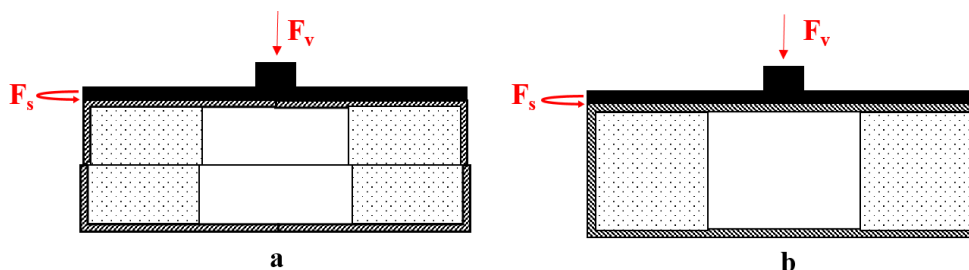
**Obrázek 28** Smyková cela v počáteční (a) a konečné pozici (b): 1 – spodní kroužek, 2 – horní kroužek, 3 – víko, 4 – snímací hrot a 5 – motor

V porovnání s tradičním zařízením *JST* má tento smykový přístroj řadu výhod. Je jednodušší na obsluhu, protože odpadá manipulace se závažím a je snížen vliv operátora díky automatizaci měření. Díky softwaru je rovněž jednodušší i automatické vyhodnocení smykové zkoušky.

### **Rotační prstencová cela**

Alternativou je využití prstencové smykové cely, která se skládá se z prstencové základny s přepážkami, pohyblivých (Obrázek 29 a) nebo fixních (Obrázek 29 b) vnějších a vnitřních kroužků a smykového víka s přepážkami. Pro každé uspořádání jsou k dispozici dva průměry smykové cely (Tabulka 5). Za vhodnější je považována sestava s pohyblivými kroužky, u nichž je lépe definována a popsána smyková zóna. V tomto případě je délka smykové dráhy teoreticky neomezená (cca 40-50 mm).

Smyková cela se naplní měřeným materiálem a uzavře smykovým víkem, na které působí vertikální normálové napětí  $F_v$  (N), jak znázorňuje Obrázek 29. Je vynechán krok zhutnění materiálu twistováním. Konsolidace materiálu, předsmyk za použití stejného normálového napětí a vlastní smyková zkouška, jsou plně automatizovány a je tak snížen vliv operátora. Při vlastním testu se zjišťuje smyková síla  $F_s$  (N) potřebná pro posun vrstvy prášku, na kterou působí vertikální normálové napětí ve směru rotace. Vyhodnocení smykové zkoušky je získáno automaticky díky softwaru.




---

**Obrázek 29** Smyková cela s pohyblivými (a) nebo fixními (b) kroužky

---

#### 6.4.4.3 Rotační prstencový přístroj Schulze

Nejznámější rotační smykový tester reprezentuje Schulzův smykový přístroj (*Ring shear tester, RST*) (Obrázek 30 a),<sup>107</sup> který se od klasického uspořádání (*JST*) liší délkou smykové dráhy, která je teoreticky neomezená. Postup měření je standardizován v ASTM.<sup>103</sup>

Smyková cela prstencového tvaru je tvořena spodní kruhovou miskou a přítlačným víčkem; oba díly mají výstupky (lopatky) k zábraně sklouznutí vzorku (unášení) po povrchu materiálu misky a víka (Obrázek 30 b).<sup>107</sup> K dispozici jsou dva průměry smykové cely (Tabulka 6).




---

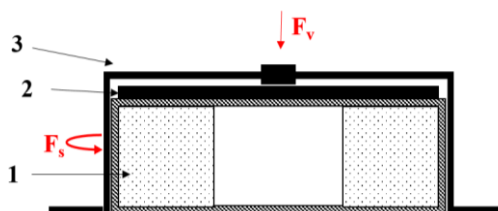
**Obrázek 30** Smykový přístroj Schulze (a), detail smykové cely (b)

---

**Tabulka 6** Rozměry prstencové smykové cely

	<b>RST-XS</b>	<b>RST-01</b>
vnější průměr kroužku (mm)	64	200
vnitřní průměr kroužku (mm)	32	100

Cela se naplní partikulárním materiálem, umístí se smykové víko, na které se začne působit vertikálním normálovým napětím  $F_v$  (N). Poté se spodní kruh smykové cely začne konstantní rychlostí pohybovat. Díky tomu, že spojovací tyč udržuje smykové víko ve své pozici, vytváří se mezi vzorkem a víkem měřitelná smyková síla (Obrázek 31)  $F_s$  (N) potřebná k průniku vertikálních lopatek prstence do vrstvy prášku.



**Obrázek 31** Detail měřicí cely: 1 – spodní prstenec, 2 – smykové víko, 3 – spojovací tyč

Výhodou měření na rotačním smykovém přístroji je nižší časová náročnost, jednodušší na obsluhu, není třeba provádět twistování a je zde pouze omezený vliv operátora. Vyhodnocení smykové zkoušky je získáno automaticky díky softwaru.

#### 6.4.4.4 Torzní smykový přístroj

Nejnovějším zařízením pro měření smykových vlastností je práškový reometr Freeman FT4 (Obrázek 32 a).<sup>60,108</sup> Je to multifunkční zařízení, které kromě smykových charakteristik umožní měřit sypné vlastnosti (sypná hustota, stlačitelnost, propustnost vrstvy prášku pro vzduch) a dynamické vlastnosti související s manipulací vzorkem, jako je např. aerace, deareace, otěrovost nebo stabilita při opakovaném testování. Výhodou je automatizované měření a vyhodnocení výsledků, neomezená smyková dráha, snadná obsluha a nižší spotřeba vzorku díky malým objemům měřících cel.



---

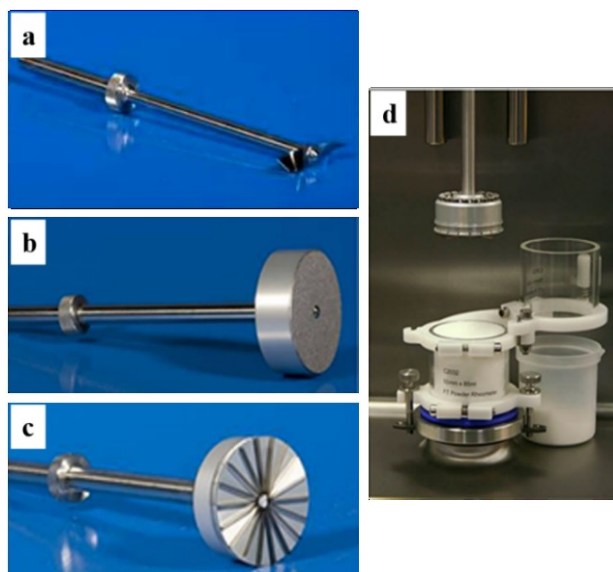
**Obrázek 32** Práškový reometr FT4

---

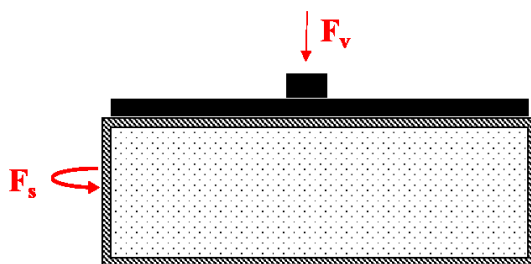
Materiál se nasype do měřicí nádoby, která má volitelný průměr (25,0 nebo 50,0 mm). Smyková zkouška se skládá z kondicionačního testu, konsolidace a vlastní smykové zkoušky (předkonsolidace a smyk).

**Kondicionační test** spočívá v rozvolňování (načechrávání) vzorku rotací vřetena (Obrázek 33 a) směrem dolů a nahoru. Během rozvolňování dochází ke standardizaci (odstranění historie) a k odstranění vzduchových bublin. Po nastavení podmínek **konsolidace** se vymění vřeteno za konsolidační hlavu (Obrázek 33 b) a dochází k opakovanému stlačování vzorku při zvoleném normálovém napětí. Pomocí pohyblivé objímky se odstraní přebytek vzorku (Obrázek 33 d) a konsolidační hlava se vymění za hlavu smykovou (Obrázek 33 c), která je obdobně jako u rotačního smykového testeru opatřena zářezy.

Princip smykové zkoušky je znázorněn na Obrázku 34. V první fázi probíhá **předkonsolidace** při stejném zatížení, které bylo použito při konsolidaci. Proces předkonsolidace se opakuje, dokud rozdíl mezi posledními dvěma měřeními není menší než 1 %. Následuje **smykový test** při napětí, které je nižší než konsolidační napětí. Znovu proběhne předkonsolidace a smykový test při dalších nižších napětích. Při absenci středové dutiny (viz např. srovnání s rotačním testerem) je určitým problémem pro smykový test riziko rozdílné rychlosti (a tedy smykové síly) uprostřed a na okrajích smykové hlavy.



**Obrázek 33** Vyměnitelné součásti pro smykovou zkoušku: vřeteno (a), konsolidační hlava (b) a smyková hlava (c). Odstranění přebytku vzorku po konsolidaci (d)<sup>108</sup>



**Obrázek 34** Princip smykové zkoušky

Vyhodnocení smykové zkoušky je získáno automaticky díky softwaru, který je propojen se zařízením.

Výhodou práškového reometru je, že kromě tradičních smykových charakteristik umožňuje získat širší a komplexnější informace o chování studovaných materiálů (sypné a dynamické vlastnosti) s poměrně malou spotřebou vzorku, což je zejména u farmaceutických surovin nezanedbatelné.<sup>109,110</sup>

## 7 Experimentální část

Všechna měření byla realizována za stabilních laboratorních podmínek při teplotě  $23 \pm 2$  °C a relativní vlhkosti vzduchu  $35 \pm 7$  %.

Surovina	Značení	Výrobce
Excipress™	EP	Armor Pharma, Francie
GranuLac® 70	GL70	Meggle, Německo
Lactopress® Anhydrous	LA	DFE Pharma, Německo
Lactopress® Granulated	LG	DFE Pharma, Německo
Lactose PP 60-80 mesh	LPP	Lactalis ingredients, Itálie
Neusilin US2	NUS2	Fuji Chemicals Industries, Co., Ltd., Japonsko
Rebaudioside A 97 %	RA	NP Sweet A/S, Německo
Sorbitol ~ Merisorb® 200	S	Tereos Syral, SAS Nesle, Francie
SpheroLac® 100	SL100	Meggle, Německo
Tablettose® 80	T80	Meggle, Německo

### 7.1 Použité suroviny

Velikostní frakce sorbitolu v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$  byly získány za pomoci síťovacího přístroje Vibratory Sieve Shaker AS 200 basic (Retsch, Německo) s použitím sít: 80, 125, 200, 300 a 400  $\mu\text{m}$ . Velikost částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) byla vyjádřena jako geometrický průměr použitých rozmezí sít, tj. 100 (S-100), 158 (S-158), 245 (S-245) a 346 (S-346) pro frakce 80-125, 125-200, 200-300 a 300-400  $\mu\text{m}$ .

Granulát (WGS) byl připraven vlhkou granulací smísením sorbitolu s čistou vodou v poměru 10:1. Směs byla ručně protlačena přes síto o velikosti 1 mm a sušena při pokojové teplotě. Velikostní frakce granulátu v rozmezí 300-1000  $\mu\text{m}$  byly získány za pomoci síťovacího přístroje Vibratory Sieve Shaker AS 200 basic (Retsch, Německo) s použitím sít: 200, 300, 400, 500, 630, 710 a 1000  $\mu\text{m}$ . Velikost částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) byla vyjádřena analogicky, tj. 245 (WGS-245), 346 (WGS-346), 447 (WGS-447), 561 (WGS-561), 669 (WGS-669) a 843 (WGS-843) pro frakce 300-400, 400-500, 500-630, 630-710 a 710-1000  $\mu\text{m}$ .

## 7.2 Použité přístroje a zařízení

- Analytické váhy Acculab ATILON ATL-84-I,  $d = 0,0001$  g (Sartorius, Německo)
- Laboratorní váhy Acculab ATILON ATL-4202-I,  $d = 0,01$  g (Sartorius, Německo)
- Digitální teploměr/vlhkoměr Hygrometer 680-H1 (Testo, Austrálie)
- Analyzátor vlhkosti XM 60,  $d = 0,0001$  g (Precisa, Švýcarsko)
- Analytický síťovací přístroj Vibratory sieve shaker AS 200 basic (Retsch, Německo)
- Mísící krychle (Erweka, Německo)
- Laserový analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd., UK) + software: Mastersizer, version 3.5 (Malvern Instruments Ltd., UK). Rozsah měřitelných částic od 0,1-1000  $\mu\text{m}$
- Mikroskop Olympus BX 51 s digitální kamerou DP72 + software: analySIS auto, version 5.1 (Olympus GmbH, Německo)
- Skenovací elektron. mikroskop Phenom Pro (Phenom-World B. V., Nizozemsko)
- Scottův volumetr (Copley Scientific, UK)
- Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty Tapped density tester SVM 102, (Erweka GmbH, Německo)
- Heliový pyknometr AccuPyc II 1340 (Micromeritics Inc., USA)
- Přístroj na stanovení rychlosti sypání, Automated powder analyzer and granulate testing system, type PTG S3 (Pharmatest Apparatebau GmbH, Německo)
- Přístroj na stanovení rychlosti sypání, Granulate tester type GTB,  $d = 0,1$  g (Erweka GmbH, Německo)
- Přístroj pro měření sypného úhlu (Faf, Česká republika)
- Jenikeho translační smykový přístroj (VUT, Česká republika) + software GeoGebra, version 6.0.374.0-offline (GeoGebra Inc., Rakousko)
- Rotační smykový přístroj ShearScan TS12<sup>®</sup> (Sci-Tec Inc., USA) + software: ShearScanYL, version 2.00 (Sci-Tec Inc., USA)
- Revolution powder analyzer (Revolution<sup>®</sup>, Mercury Scientific Inc., USA) s vestavěnou digitální kamerou Dragonfly2 + software: Revolution<sup>®</sup>, version 3.00 (Mercury Scientific Inc., USA)

## 7.3 Použité metody

### 7.3.1 Příprava směsí

Směsi Sorbitol (S) a Rebaudioside A (RA) v koncentraci 0,2 (S-0,2RA) a 0,5 % (S-0,5RA) a směsi Excipress (EP) a Lactopress Anhydrous (LA) v poměru 3:1 (3EP-1LA), 1:1 (1EP-1LA) a 1:3 (1EP-3LA), byly míseny v mísící krychli (Erweka) po dobu 2,5 min při rychlosti 17 otáček/min; vždy byly připraveny 2,0 kg směsi.

### 7.3.2 Ztráta sušením

Obsah vlhkosti (*loss of drying, LOD, %*) v materiálech byl měřen metodou termogravimetrie s využitím analyzátoru vlhkosti Precisa XM 60 v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 2. 32).<sup>23</sup> Na hliníkovou misku o průměru 100 mm byly naváženy a rovnoměrně rozprostřeny 4,0 g prášku. Všechny suroviny byly sušeny do konstantní hmotnosti při teplotě 105 °C do konstantní hmotnosti, kromě sorbitolu, který byl sušen při teplotě 70 °C. Měření bylo opakováno pětkrát ( $N = 5$ ). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 12.

### 7.3.3 Charakterizace částic

#### 7.3.3.1 Distribuce velikosti částic

##### Sítová analýza

Distribuce velikosti částic prášků byla zjištěna metodou prosévání za sucha v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 38).<sup>23</sup> Pro stanovení byl využit síťovací přístroj Vibratory Sieve Shaker AS 200 basic a síta o jmenovité velikosti otvoru: 80, 125, 200, 300, 400, 500, 630, 710 a 1000  $\mu\text{m}$ . Sada síť byla vždy vybrána experimentálně pro testovaný materiál. Na nejhrubší síťo bylo umístěno 50,0 g prášku (pro Neusilin US2 pouze 20,0 g). Doba třepání byla nastavena na 10 minut při amplitudě 30. Zkouška síťové analýzy byla ukončena po 30-40 minutách, kdy se hmotnost na zkušebních sítích neměnila o více než 5 %. Celkem bylo přesítováno 150,0 g od každého materiálu.

Výsledky distribuce velikosti částic jsou vyjádřeny frekvenční (Obrázek 42) a kumulativní křivkou. Byla vyjádřena velikost částic  $x_{10}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ),



odpovídající kumulativní četnosti 10 %, 50 % a 90 %. Údaje v Tabulce 12 byly doplněny o šíři distribuce velikosti částic (*span*), která byla vypočítána podle vztahu (Rovnice 15):

$$span = \frac{(x_{90} - x_{10})}{x_{50}} \quad (15)$$

### **Laserová difrakce**

Distribuce velikosti částic byla také zjištěna s využitím přístroje Malvern Mastersizer 3000 (0,1-1000  $\mu\text{m}$ ) s ovládacím softwarem Mastersizer V3.5 a s využitím Mieho teorie statického rozptylu světla. Během měření byla rychlost pumpy nastavena na 1000, 2000 nebo 3500 rpm. Pro každý materiál bylo vybráno vhodné dispergační médium: heptan, isopropanol nebo voda. Intenzita laseru byla v rozmezí 77-78 %. Množství měřeného vzorku bylo dávkováno tak, aby obskurace byla v rozmezí 5-10 %.

Výsledky jsou vyjádřeny jako velikost částic  $x_{10}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ), odpovídající kumulativní četnosti 10 %, 50 % a 90 %. Výsledky distribuce velikosti částic jsou vyjádřeny frekvenční křivkou (Obrázek 43). Údaje v Tabulce 12 byly doplněny o šíři distribuce velikosti částic (*span*).

### **7.3.3.2 Mikroskopie**

#### **Optická mikroskopie**

Základní granulometrické charakteristiky a lineární fraktální dimenze částic byly zjištěny pomocí optického mikroskopu (Olympus BX 51), který byl vybaven digitální kamerou DP72 (rozlišení 4141x3096 pixel), fotoaparátem (rozlišení 1360x1024 pixel) a softwarem (analySIS auto 5.1), který umožňoval automatickou detekci částic a zpracování výsledků. Příprava vzorku pro mikroskopii byla v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 37).<sup>23</sup>

Malé množství suchého vzorku bez aglomerátů (cca 0,005 g) bylo naneseno do středu podložního sklíčka a rovnoměrně rozptýleno pomocí horizontální vibrace tak, aby se částice vzájemně nepřekrývaly, příp. jejich překryv byl minimální. Vzorky byly pozorovány při 10násobném zvětšení objektivu, kdy velikost 1 pixelu byla 0,2164  $\mu\text{m}$ . Práh detekovatelnosti šedi částic byl nastaven na 40 % a konektivita

pixelu byla nastavena na 4. Bylo pořízeno cca 200 snímků částic od každého materiálu ( $N \cong 200$ ).

Pomocí automatické detekce byly zjištěny základní granulometrické charakteristiky (Tabulka 13): ekvivalentní průměr kruhu (*equivalent circle diameter, ECD*), minimální a maximální Feretův průměr (*Feret min, max,  $F_{min}$ ,  $F_{max}$* ), poměr stran (*aspect ratio, AR*), vypouklost (*convexity,  $C_o$* ), obvod (*perimeter,  $P_e$* ), sféricita (*sphericity, SPH*). Fraktální dimenze částic (*particle fractal dimension,  $pD_F$* ) se zjistila metodou box-counting, tzv. Minkowského dimenze. Jednotlivé částice byly detekovány a zaznamenány. Částice byly olemovány linií o šířce 1 pixel a následně obaleny ve 20krocích. Binární obrazy byly získány z digitalizovaných obrazů. Všechny výsledky zahrnující méně než 20 kroků byly eliminovány.

### **Skenovací elektronová mikroskopie**

Tvar částic prášků byl zkoumán pomocí skenovacího elektronového mikroskopu Phenom Pro s detektorem zpětně odražených elektronů. Materiály byly umístěny na uhlíkovou lepicí pásku. Následně byla přidána přibližně 10 nm vrstva zlata naprášením na povrch vzorku. Snímky byly pořízeny při urychlovacím napětí 5 kV a optickém zvětšení mikroskopu 200x. Tvar částic práškových excipientů je ilustrován na Obrázcích 44 a-j a velikostních frakcí granulátu na Obrázcích 45 a-f.

### **7.3.3.3 Hustota**

#### **Pravá hustota**

Pyknometrická hustota byla stanovena v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 23)<sup>23</sup> s využitím plně automatizovaného heliového pyknometru AccuPyc II 1340. Před měřením byl vzorek vysušen (Precisa XM 60; viz 7.3.2). Po vysušení byl vzorek rovnoměrně nasypán do hliníkové cely kalibrovaného objemu ( $10 \text{ cm}^3$ ) pomocí Scottova volumetru. Hliníková nádoba byla naplněna cca 0,5 cm pod okraj a zvážena na analytických vahách. Byly nastaveny podmínky měření: 10 proplachů heliem a 10 opakování měření hustoty. Měření bylo opakováno pětkrát pro každý vzorek ( $N = 5$ ). Pravá hustota  $d_r$  (g/ml) vzorků je uvedena v Tabulce 14-15.

Hustota nebyla změřena pro směsi sorbitolu se stévií (S-0,2RA, S-0,5RA) a pro směsi Excipress s bezvodou laktosou (3EP-1LA, 1EP-LA, 1EP-3LA).

### **Sypná hustota**

Sypná hustota byla měřena pomocí **Scottova volumetru** v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 34).<sup>23</sup> Měřený materiál byl v nadbytku sypán pomocí kónické nerezové násypky přes 1,0 mm síto. Vzorek byl navrstven do nerezové nádoby válcového tvaru ( $25,00 \pm 0,05$  ml). Vytvořený kužel v záchytné nádobě se zarovnal pomocí karty tak, aby se zabránilo stlačení, setřesení či odstranění vzorku ze záchytné nádoby a pak se nádoba zvažila na analytických vahách. Ze známého objemu válcové nádoby a zjištěné hmotnosti vzorku byla vypočítána sypná hustota  $d_b$  (g/ml). V Tabulce 14-15 jsou uvedeny hodnoty pro deset opakování měření ( $N = 10$ ).

Sypná hustota byla zjištěna také pomocí **odměrného válce** v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 34).<sup>23</sup> Do odměrného válce o objemu 100,0 ml (s dělením po 1,0 ml) bylo volně nasypáno 50,0 g materiálu. Ze zjištěného sypného objemu  $V_o$  (g/ml) a známé hmotnosti vzorku byla vypočítána sypná hustota  $d_c$  (g/ml). V Tabulce 14-15 jsou uvedeny hodnoty pro deset opakování měření ( $N = 10$ ).

### **Setřesná hustota**

Poté byl odměrný válec umístěn na sklepvací zařízení (Tapped density tester SVM 102) a byl odečten objem vzorku po 500 a 1250 sklepnutích ( $250 \pm 15$  sklepnutí/min z výšky  $3 \pm 0.2$  mm). Pro výpočet setřesné hustoty  $d_t$  (g/ml) byl použit konečný setřesný objem po 1250 sklepnutích  $V_t$  (ml). V Tabulce 14-15 jsou uvedeny hodnoty pro deset opakování měření ( $N = 10$ ).

## **7.3.4 Hodnocení statického sypného chování**

### **7.3.4.1 Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr**

Ze sypné hustoty  $d_c$  (g/ml) a setřesné hustoty  $d_t$  (g/ml) stanovené v odměrném válci (viz výše), byl vypočítán index stlačitelnosti (*compressibility index, CI*) a Hausnerův poměr (*Hausner ratio, HR*) podle Rovnice 3-4. Tabulce 14-15 jsou uvedeny hodnoty *CI* a *HR* pro deset opakování měření ( $N = 10$ ).

### 7.3.4.2 Statický sypaný úhel

Statický sypaný úhel (*static angle, SA*) byl stanoven v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 36)<sup>23</sup> a s doporučením ASTM (C1444-00).<sup>61</sup> Kužel prášku byl vytvořen na základně s průměrem 100,0 mm s vysunutou vnější hranou. Základna byla nejprve naplněna vrstvou měřeného prášku, který byl bez stlačení zarovnan do roviny pomocí stěrky. Vzdálenost mezi kónickou násypkou z nerezavějící oceli (200,0 ml; úhel sklonu stěny 40°) a špičkou kužele se pomalu zvyšovala, tak aby kužel byl tvořen pomalu a aby se zabránilo stlačení špičky kužele.

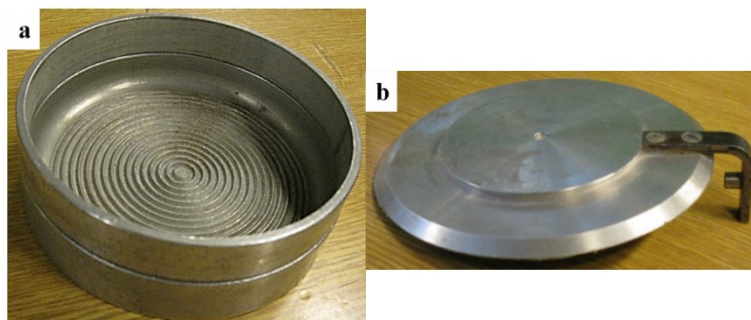
Pro každý vzorek byl experimentálně vybrán nejmenší průměr otvoru, kterým se prášek volně prosypal tak, aby se zabránilo jakékoliv segregaci, konsolidaci nebo provzdušnění prášku. Použily se kruhové otvory o průměru  $D_0 = 0,6$  cm, 0,8 cm, 1,0 cm, 1,5 nebo 2,5 cm. Statický úhel  $SA$  (°) byl vypočten z výšky kužele  $h$  (cm) a poloměru základny  $r$  (cm) podle Rovnice 6. V Tabulce 14-15 jsou uvedeny hodnoty pro deset opakování měření ( $N = 10$ ).

### 7.3.4.3 Smykový test

#### Translační smykový přístroj Jenike

Smykové charakteristiky studovaných materiálů byly měřeny pomocí translačního přístroje (VUT) v souladu s požadavky ASTM.<sup>102</sup> Po celou dobu smykové zkoušky byla použita konstantní rychlost posuvu 4 mm/min.

Pro měření byla využita smyková cela (Obrázek 35) o průměru 100,0 mm a celkovém objemu 274,8 ml. Parametry smykové cely jsou uvedeny v Tabulce 7.




**Obrázek 35** Smyková cela Jenike: a. smyková miska se soustřednými drážkami a smykový kroužek, b. smykové víko

**Tabulka 7** Parametry smykové cely

		<b>Vnitřní průměr (mm)</b>	<b>Výška (mm)</b>	<b>Hmotnost (g)</b>	<b>Objem (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Plocha (cm<sup>2</sup>)</b>
smyková miska	-	100,0	19	316,6	149,2	78,5
smykový	$m_R$	100,0	16	113,6	125,7	-
miska + kroužek	-	100,0	35	430,2	274,9	-
smykové víko	$m_L$	99,0	2	98,6	-	76,9

Hmotnost závěsu ( $m_H$ ) a použitých závaží ( $m_W$ ) jsou uvedeny v Tabulce 8 pro každý měřený vzorek. Byly vypočítány aktuální hodnoty normálového napětí  $\sigma$  (kPa) podle Rovnice 12. Hmotnost materiálu ve smykovém kroužku ( $m_B$ ) byla obdobná pro všechny studované materiály, proto byly po zaokrouhlení získány stejné hodnoty normálového napětí shrnuté v Tabulce 8.

**Tabulka 8** Výpočet normálových napětí pro smykovou zkoušku

<b>Závaží</b>	<b><math>m_W</math> (g)</b>	<b><math>m_W+m_H+m_L+m_R</math> (g)</b>	<b><math>\sigma</math> (kPa)</b>		<b><math>\sigma</math> (kPa)</b>
D	6830	7890	10,10	$+ m_B$ (g) 	<b>10,2</b>
C	4840	5900	7,53		<b>7,6</b>
B	2950	4010	5,12		<b>5,2</b>
A	1000	2060	2,63		<b>2,7</b>
X3	750	1810	2,31		<b>2,4</b>
X2	500	1560	1,99		<b>2,1</b>
X1	200	1260	1,61		<b>1,7</b>
<b>závěs (<math>m_H</math>) = 850 g</b>					

Smyková cela byla rovnoměrně naplněna práškovým vzorkem za mírného stlačování. Poté byly pro každý měřený materiál experimentálně zjištěny podmínky konsolidace, tj. optimální konsolidační zatížení a optimální počet twistů (10-50). Pro EP, GL70, T80, S, SL100, S-100, S-158, S-245, S-346, S-0,2RA, S-0,5RA, 3EP-1LA a 1EP-1LA bylo použito konsolidační zatížení 10,2 kPa, zatížení 7,6 kPa

bylo použito pro LA, LG, LPP, NUS2 a 1EP-3LA, zatímco pro RA bylo použito zatížení 5,2 kPa (Tabulka 9-10).

Vlastní smyková zkouška probíhala ve dvou krocích. Při předsmyku  $\sigma_{pre}$  byl prášek vystaven stejnému normálovému napětí jako při konsolidaci. Následoval smyk se sníženými normálovými napětími  $\sigma_{sh}$  pro získání smykových bodů (Tabulka 9-10). Měření byla opakována třikrát ( $N = 3$ ) pro každý materiál vždy za použití čerstvého vzorku.

**Tabulka 9** Přehled konsolidačních podmínek pro surové materiály. Použitá předsmyková a smyková napětí

Materiál	Konsolidace		Smyková zkouška						
	$\sigma$ (kPa)	Počet twistů	Předsmyk $\sigma_{pre}$ (kPa)	Snížená normálová napětí $\sigma_{sh}$ (kPa)					
EP	10,2	50	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
GL70	10,2	30	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
T80	10,2	30	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
SL100	10,2	10	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
LA	7,6	30	7,6	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
LG	7,6	30	7,6	-	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
LPP	7,6	30	7,6	-	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
NUS2	7,6	30	7,6	-	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
RA	5,2	15	5,2	-	-	2,7	2,4	2,1	1,7

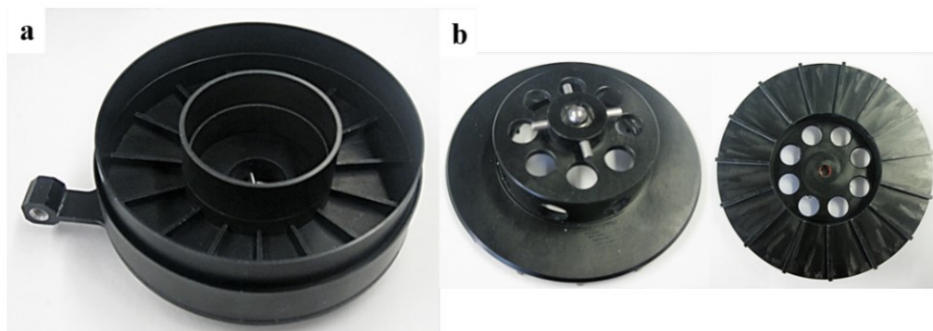
**Tabulka 10** Přehled konsolidačních podmínek pro velikostní frakce a směsi. Použitá předsmyková a smyková napětí

Materiál	Konsolidace		Smyková zkouška						
	$\sigma$ (kPa)	Počet twistů	Předsmyk	Snížená normálová napětí					
			$\sigma_{pre}$ (kPa)	$\sigma_{sh}$ (kPa)					
3EP-1LA	10,2	30	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
1EP-1LA	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-100	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-158	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-245	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-346	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-0,2RA	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
S-0,5RA	10,2	20	10,2	7,6	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7
1EP-1LA	7,6	30	7,6	-	5,2	2,7	2,4	2,1	1,7

Výsledky smykové zkoušky byly zpracovány pomocí matematického softwaru GeoGebra (v6.0.374.0-offline). Do grafické závislosti normálového a smykového napětí ( $\sigma$ - $\tau$ ) byl zanesen bod předsmyku a jednotlivé smykové body. Platné smykové body byly proloženy přímkou (*yield locus*, *YL*). Na Obrázku 25 je rovněž znázorněna ilustrativní analýza Mohrových kružnic. Přehled získaných parametrů je uveden v Tabulce 16 a 18.

### **Rotační smykový přístroj ShearScan**

Pro měření smykových vlastností byla využita také prstencová smyková cela ShearScan TS12 (Obrázek 36) o vnějším průměru 110,0 mm, vnitřním průměru 55,0 mm a celkovém objemu 210,3 ml. Přesné parametry smykové cely jsou uvedeny v Tabulce 11.



**Obrázek 36** Prstencová smyková cela: a. smyková miska s přepážkami (4 mm), vnější a vnitřní prstence, b. smykové víko s přepážkami na spodní straně

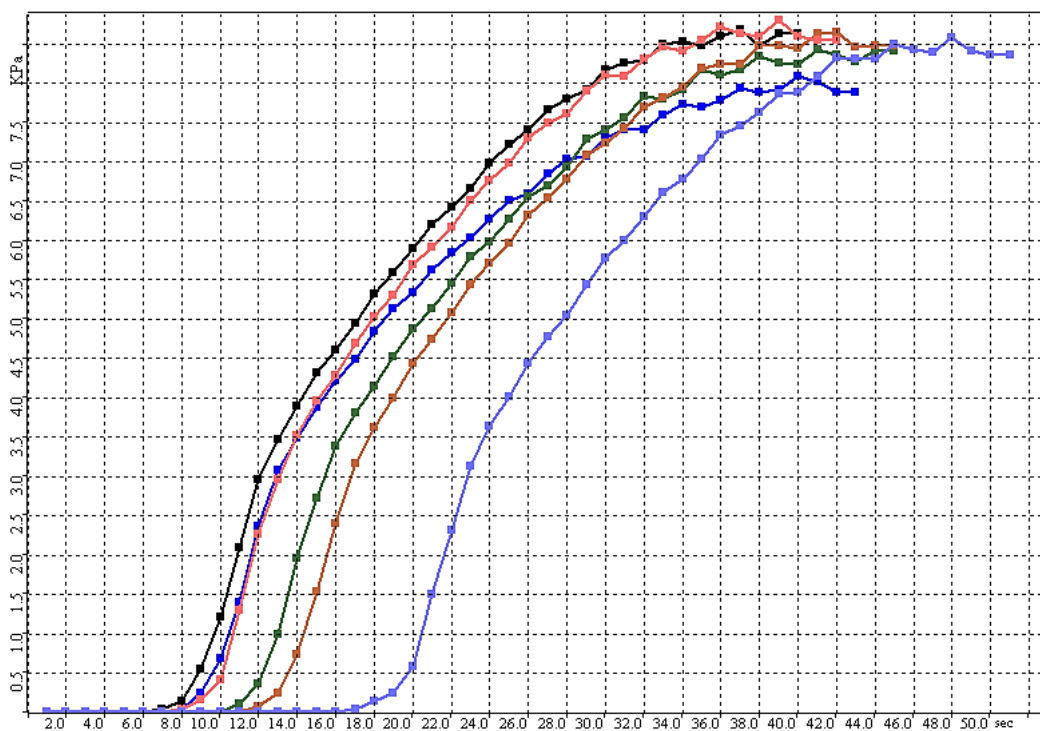
**Tabulka 11** Parametry prstencové smykové cely

vnější průměr prstence (mm)	110,0
vnitřní průměr prstence (mm)	55,0
výška horního kroužku (mm)	18
výška spodního kroužku (mm)	12
výška hrany přepážek (mm)	4
objem smykové cely (ml)	210,3

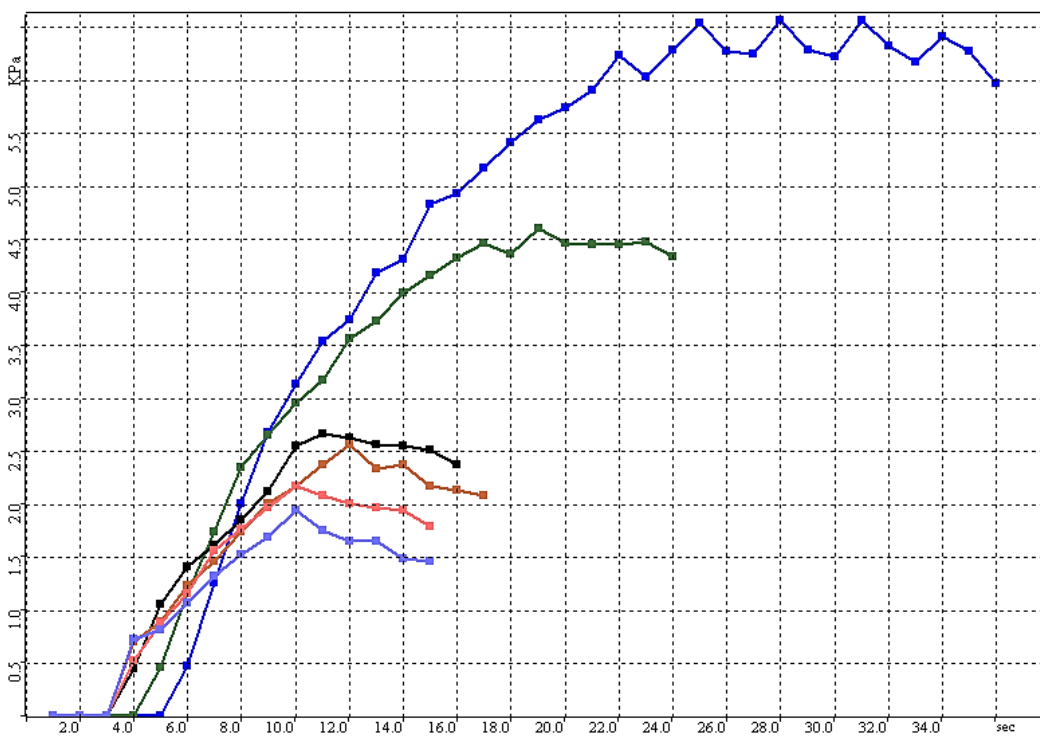
Smyková cela byla rovnoměrně naplněna práškovým vzorkem. Po nastavení metody měření (*Automatic YL analysis*), kdy byly zvoleny stejné hodnoty normálového napětí pro předsmyk a smyk jako pro translační přístroj Jenike (Tabulka 9-10), bylo spuštěno měření (Obrázek 37-38). Rychlost otáčení smykového víka byla nastavena na doporučenou hodnotu 2,5 mm/min výrobcem. Nižší rychlost otáčení víka umožnila získat plynulejší ustálené stavy toku. Před každým snížením normálového napětí se vždy opakoval krok předsmyku. Měření byla opakována třikrát ( $N = 3$ ) pro každý materiál vždy za použití čerstvého vzorku.

Výsledky smykové zkoušky byly zpracovány automaticky pomocí softwaru ShearScanYL (v.2.00) a SW GeoGebra (v6.0.374.0-offline) analogicky jako v předchozí části. Přehled získaných parametrů je uveden v Tabulce 17 a 19.





Obrázek 37 Opakování předsmyku



Obrázek 38 Snížená normálová napětí

### 7.3.5 Hodnocení dynamického sypného chování

#### 7.3.5.1 Rychlost sypání

Rychlost sypání deseti vstupních materiálů, pěti směsí, čtyř velikostních frakcí sorbitolu a šesti velikostních frakcí granulátu ze sorbitolu, byla stanovena pomocí přístroje Granulate tester type GTB v souladu s Evropským lékopisem 9.0 (2. 9. 36).<sup>23</sup> Pro stanovení byla použita kónická nerezová násypka (200,0 ml, úhel sklonu vnitřní stěny 40°) a vyměnitelné kruhové otvory o průměru  $D_0 = 0,6$  cm, 0,8 cm, 1,0 cm, 1,2 cm a 1,5 cm. Byl zjišťován čas, za který se vysype 100,0 g vzorku. Čas (sec) byl měřen pomocí mechanických stopek pro přesnější záznam (s přesností 0,01 sec). Ze zjištěného času byla vypočítána hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s). V Tabulce 20-21 jsou uvedeny průměry z deseti měření ( $N = 10$ ).

Výjimkou bylo stanovení rychlosti sypání čtyř velikostních frakcí sorbitolu, pro který byl použit přístroj Automated Powder and Granulate Testing System type PTG S3. Byla použita kónická nerezová násypka (300,0 ml, úhel sklonu vnitřní stěny 40°) a vyměnitelné kruhové otvory o průměru  $D_0 = 0,6$  cm, 0,8 cm, 1,0 cm a 1,5 cm. Byl zjišťován čas, za který se vysype 50,0 g vzorku. Čas (sec) byl měřen automaticky s přesností 0,1 s. Ze zjištěného času byla vypočítána hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s).

#### Určení parametrů rovnice sypání

Pro modelaci závislosti hmotnostní rychlosti sypání  $Q$  (g/s) na průměru kruhového otvoru  $D_0$  (cm) nerezové kónické násypky byly použity dvě rovnice sypání.

Rovnice Beverloo<sup>91</sup> ( $BEq$ , Rovnice 8) s konstantním exponentem ( $n = 2,5$ ) byla upravena do tvaru (Rovnice 16), který je vhodný pro určení bezrozměrných parametrů rovnice  $C$  (koeficient vysypání) a  $k$  (tvarový koeficient):

$$D_0 = C^{-2/5} \left[ \frac{Q}{31,32 \cdot d_b} \right]^{-2,5} + k \cdot x \quad (16)$$

Z grafické závislosti mezi komplexní proměnnou  $((Q/g^{1/2} \cdot d_b))^{2/5}$  a průměrem kruhového otvoru násypky  $D_0$  (cm) byla ze směrnice přímky zjištěna hodnota  $C^{-2/5}$ , zatímco úsek na ose závisle proměnné vyjadřoval hodnotu ( $kx$ ). Získané parametry  $C$ ,  $k$  a hodnota korelačního koeficientu  $R$  jsou uvedeny v Tabulkách 22-23.

Analogicky byla použita rovnice Jones-Pilpel<sup>100</sup> (*JPEq*, Rovnice 10) po úpravě do vhodného tvaru (Rovnice 17) umožňujícího určení parametrů rovnice  $A$  (bezrozměrný) a  $n$  (reciproká hodnota exponentu).

$$D_0 = A \cdot \left[ \frac{4 \cdot Q}{\pi \cdot g^{1/2} \cdot d_b} \right]^{1/n} \rightarrow D_0 = A \cdot \left[ 24,6 \cdot \frac{Q}{d_b} \right]^{1/n} \quad (17)$$

Z grafické závislosti mezi komplexní proměnnou  $(Q/g^{1/2} \cdot \pi/4 \cdot d_b)$  a průměrem kruhového otvoru násypky  $D_0$  (cm) byly zjištěny hodnoty parametrů. Získané parametry rovnice  $A$  a  $n$  jsou uvedeny v Tabulce 22-23. Výsledky jsou doplněny korelačním koeficientem  $R$ .

Závislost rychlostí sypání  $Q$  (g/s) na průměru otvoru  $D_0$  (cm) byla rovněž modelována navrženou mocninnou rovnicí (*PREq*, Rovnice 18).

$$Q_v = \frac{Q}{d_b} = k_1 \cdot D_0^n \quad (18)$$

kde  $Q_v$  je objemová rychlost sypání (ml/s),  $Q$  je hmotnostní rychlost sypání (g/s) a  $k_1$  rychlost sypání otvorem o průměru 1,0 cm. Získané parametry rovnice  $k_1$  a exponent  $n$  jsou uvedeny v Tabulce 22-23 včetně koeficientu korelace  $R$ .

### **Přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání $Q_p$ (g/s)**

V použitém rozmezí velikostí otvorů byly aktuální parametry všech rovnic sypání pro jednotlivé vzorky použity pro zpětný odhad rychlosti sypání  $Q_p$  (g/s). Porovnáním zpětného odhadu rychlosti sypání  $Q_p$  (g/s) s experimentálně získanou rychlostí sypání  $Q$  (g/s) byly vyjádřeny průměrné procentní odchylky  $\Delta$  (%) mezi oběma hodnotami. Výsledky doplňují data v Tabulkách 22-23.

### **7.3.5.2 Lavinové chování a dynamický sypný úhel**

Dynamické sypné vlastnosti byly měřeny v rotujícím válci, který byl umístěn v přístroji Revolution powder analyzer s vestavěnou digitální kamerou (rozlišení 648x488 pixel) pro snímání pohybu prášku během lavinového testování. Pro měření byl použit válec, který se skládá z dvou borosilikátových průhledných skleněných desek a anodizovaného (eloxovaného) hliníkového kroužku, který má šířku 35 mm a 110 mm (Obrázek 39).



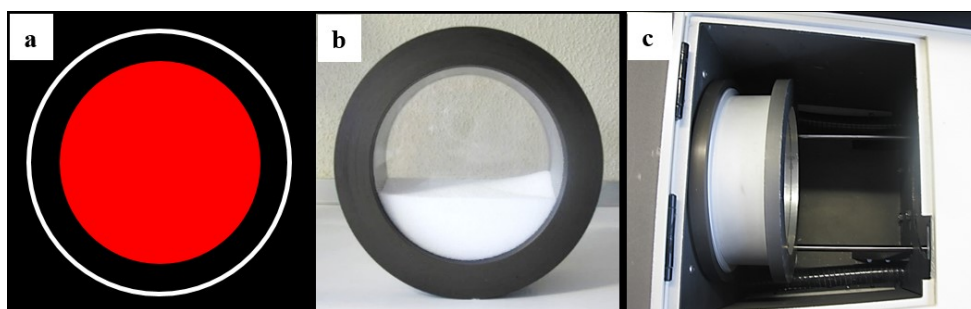
---

**Obrázek 39** Válec pro lavinové testování

---

Sestavený prázdný válec se vložil do přístroje a nastavilo se snímání kamery, tedy oblast bubnu, která bude analyzována během měření (Obrázek 40 a).

Vzorek materiálu se odměřil pomocí hliníkové odměrky s deklarovaným objemem (118,0 ml). Po zarovnání povrchu do roviny byla určena jeho hmotnost a vzorek byl nasypán do válce, který byl zaplněn z 36 % (Obrázek 40 b). Válec se vzorkem se vložil do přístroje na dva gumové válce (Obrázek 40 c).



---

**Obrázek 40** Nastavení snímání kamery (a), vzorek ve válci (b), umístění do přístroje (c)

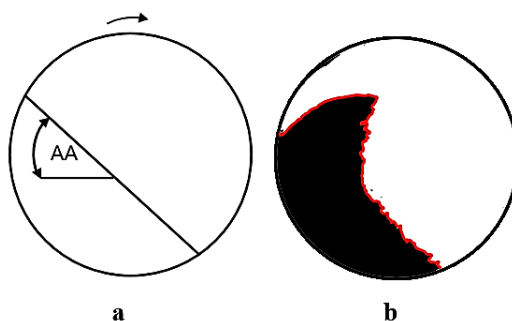
---

Před vlastním měřením byly nastaveny podmínky měření: rychlost otáčení válce 0,5 otáček/min (*rotation rate*), rychlost snímání digitální kamerou 10 stop/sec (*image rate*), přípravný čas před spuštěním analýzy 60 sec (*preparation time*) a čas ukončení testu 2048 datových bodů (*stop test after*). Poté byla spuštěna samotná analýza.

V průběhu měření se kamerou zaznamenaly snímky lavin, ze kterých software vypočítal dynamické parametry:

- lavinový úhel (*avalanche angle, AA*) byl odečten v maximální pozici těsně před zahájením výskytu lavin (Obrázek 41 a)

- lavinový čas (*avalanche time, AT*) byl zaznamenán jako průměrná doba mezi jednotlivými lavinami
- energie laviny (*avalanche energy, AE*) byla vypočítána z rozdílu energií před a po lavině
- celkový počet lavin (*avalanche number, AN*)
- energie potřebná ke spuštění laviny (*break energy, BE*)
- Hurstův exponent (*avalanche Hurst, AH*)
- zakřivení povrchu před (*avalanche curvature, AC*) a po (*rest curvature, RC*) lavině




---

**Obrázek 41** Ilustrace: a. výpočet lavinového úhlu (*avalanche angle, AA*), b. obrysová čára pro určení povrchového fraktálního čísla (*surface fractal number, SFN*)

---

Kromě základních parametrů umožnila dynamická analýza obrazu zjistit povrchové fraktální číslo (*surface fractal number, SFN*) z obrysově čáry prášku v rotujícím válci (Obrázek 41 b). Povrchové fraktální číslo poskytuje informace o tom, jak členitý je povrch vrstvy prášku. Z tohoto čísla byla následně určena fraktální dimenze vrstvy prášku (*bulk fractal dimension,  $bD_F$* ) podle Rovnice 2.<sup>43</sup>

Byly vypočítány průměrné hodnoty pro každou sérii lavin. Měření bylo opakováno pětkrát pro každý vzorek ( $N = 5$ ). V Tabulkách 23-24 je uveden přehled získaných parametrů.

#### 7.4 Použité statistické metody

- Analýza rozptylu (analysis of variance, ANOVA), hladina významnosti 0,05. MS Excel nebo GraphPad Prism 7, version 7.03 (GraphPad Software, Inc., USA)
- Vícečetný srovnávací test (Tukey's multiple comparisons test), hladina významnosti 0,05. GraphPad Prism 7, version 7.03 (GraphPad Software, Inc., USA)
- Hodnocení korelace veličin pomocí Spearmanova korelačního koeficientu (*Spearman's rank correlation coefficient, SRCC*) a Pearsonova korelačního koeficientu (*Pearson correlation coefficient, PCC*) v Statgraphics® Centurion XVI, version 16.2.4 (StatPointTechnologies Inc., USA)

## 8 Výsledky a diskuze

Prášky a granuláty patří k dominantním materiálům, které se používají ve farmaceutickém průmyslu a stojí u zrodu většiny lékových forem. Charakterizace toku je nezbytná pro manipulaci, skladování a přepravu sypkých látek, a má zásadní vliv při výrobě pevných lékových forem, kdy ovlivňuje proces homogenizace, granulace, lisování nebo plnění (např. želatinových tobolek). Dosažení dávkové stejnoměrnosti finálního přípravku je klíčovým cílem výrobního procesu a má značný ekonomický dopad. Správné popsání a posouzení sypného chování umožní eliminovat ztráty vyvolané zablokováním plnicích zařízení a nerovnoměrným plněním. Pro standardní provozní podmínky musí proto být dosaženy dobré tokové vlastnosti.

V této disertační práci bylo pro studium statických a dynamických sypných a smykových vlastností použito deset práškových farmaceutických pomocných látek, které se používají při výrobě pevných lékových forem, s rozdílnými sypnými vlastnostmi. Kromě sedmi druhů laktos, které se liší výrobním procesem a použitím ve farmaceutické technologii, byl vybrán také sorbitol pro přímé lisování, syntetický magnesium aluminometasilikát a alternativní sladidlo (stévie).

1. **Excipress (EP)** je sprejově sušený monohydrát  $\alpha$ -laktosy. Je využíván především pro přímé lisování, díky dobrým sypným a stlačitelným vlastnostem.<sup>111</sup>
2. **GranuLac 70 (GL70)** je jemně mletá  $\alpha$ -laktosa monohydrát. Tato laktosa je využívána pro vlhkou granulaci, méně často pro suchou granulaci, dále pro přípravu směsí či extruzi-sféronizaci.
3. Bezvodá laktosa, **Lactopress Anhydrous (LA)**, je směsí monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a anhydrátu  $\beta$ -laktosy. Bezvodá laktosa se používá hlavně pro přímé lisování,<sup>112, 113</sup> díky nejlepší stlačitelnosti ze všech druhů laktos, a také pro suchou granulaci.
4. **Lactopress Granulated (LG)**, granulovaná laktosa připravená fluidní granulací, je vhodná pro přípravu tvrdých tobolek a pro přímé lisování díky dobrým sypným a stlačitelným vlastnostem.<sup>113</sup>

5. Potravinářská  $\alpha$ -laktosa monohydrát, **Lactose PP 60-80 mesh (LPP)**, je připravená krystalizací a sušením syrovátky.
6. **SpheroLac 100 (SL100)**, je síťovaná  $\alpha$ -laktosa monohydrát s úzkou distribucí velikosti částic, využívaná pro plnění tvrdých tobolek.
7. **Tabletose 80 (T80)**, granulovaná  $\alpha$ -laktosa monohydrát připravená fluidní granulací. Je vhodná pro přímé lisování díky dobrým sypným a zhutňovacím vlastnostem,<sup>113</sup> pro plnění tvrdých tobolek, také se používá do šumivých a orodispergovatelných tablet.
8. Sprejově sušený **Neusilin US2** je multifunkční syntetická amorfní pomocná látka, která se využívá při přímém lisování, vlhké granulaci, a k adsorbci látek na povrch během vlhké granulace.<sup>114</sup> V kombinaci s pojivem (Avicel PH102) vytváří tvrdé tablety již při nízkém lisovacím tlaku.<sup>115</sup> Neusilin US2 je využíván také jako nosič systémů kapalina v pevné fázi (liquid-solid systems).<sup>67</sup>
9. **Rebaudioside A (RA)**, je steviolový glykosid, využívaný jako alternativní sladidlo s vysokou sladivostí.<sup>116</sup>
10. **Sorbitol (S)**, patří mezi cukerné alkoholy. Je využíván při přímém lisování,<sup>113,117</sup> vlhké granulaci, výrobě potahovaných tablet, pro plastifikaci filmu, je využíván i ve žvýkacích tabletách pro dosažení příjemné sladké chuti a chladivého efektu.<sup>118</sup>

Pro studium vlivu velikosti částic na statické a dynamické sypné chování byly použity čtyři velikostní frakce v rozmezí od 80-400  $\mu\text{m}$  (S-100, S-158, S-245, S-346) volně sypného sorbitolu.

Pro studium vlivu přísavky kohezivního materiálu na volně sypný materiál byly připraveny směsi sorbitolu pro přímé lisování a Rebaudioside A (stévie). Vzhledem k vysoké sladivosti (250-300 x sladší než sacharosa), je obvyklá koncentrace tohoto alternativního sladidla 0,2 a 0,5 %<sup>116,119</sup> (S-0,2RA, S-0,5RA). Dále byly připraveny tři směsi sprejově sušeného Excipress (EP) a bezvodé laktosy (LA) v poměru 3:1 (3EP-1LA), 1:1 (1EP-1LA) a 1:3 (1EP-3LA).

## 8.1 Charakterizace částic

Mezi nejsledovanější materiálové charakteristiky farmaceutických sypkých látek patří tvar, velikost, hustota, hygroskopicitá, porozita a povrch částic. Velikost a tvar



částic jsou dva neoddelitelné parametry, které ovlivňují výrobu (sypnost, homogenizace, mletí, granulace, tabletování) a chování pevných lékových forem (transport léčiva, rozpad a disoluce lékové formy). Ideální práškový materiál je monodisperzní, případně s velmi úzkou distribucí velikosti částic. V praxi se ale často setkáváme s práškovými materiály, které jsou polydisperzní se širším intervalem velikosti částic.

### 8.1.1 Vlhkost

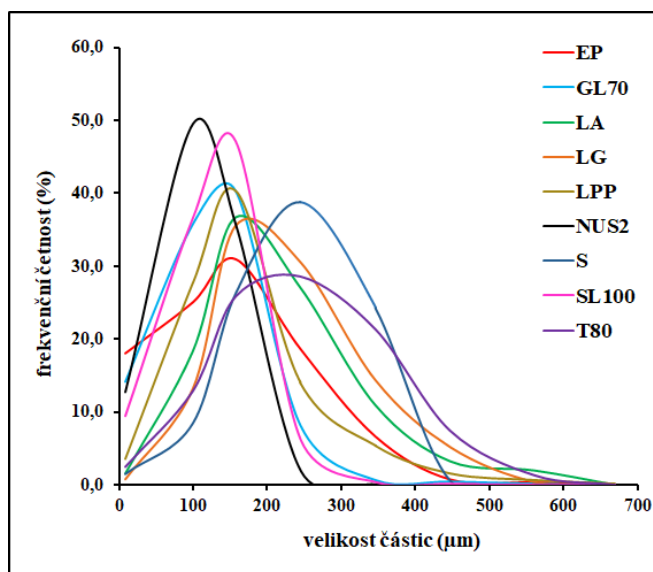
Sypnost partikulárních materiálů je závislá na obsahu vlhkosti. Vyšší obsah vlhkosti je spojen se zvýšenou kohezivitou a snížením sypných vlastností.<sup>14</sup> Protože řada farmaceutických materiálů je hygroskopické povahy, je stanovení obsahu vlhkosti velmi důležité. Obsah vlhkosti byl určen jako ztráta sušením (*LOD*, %). S výjimkou Neusilin US2 (3,9 %) a Rebaudioside A (3,1 %) byl obsah vlhkosti vždy méně než 1,0 % ( $N = 5$ ) (Tabulka 12). Obsah vlhkosti byl sledován příležitostně i v průběhu měření a byl udržován prací za standardních podmínek (teplota, vlhkost), jak je uvedeno v metodické části.

### 8.1.2 Velikost částic

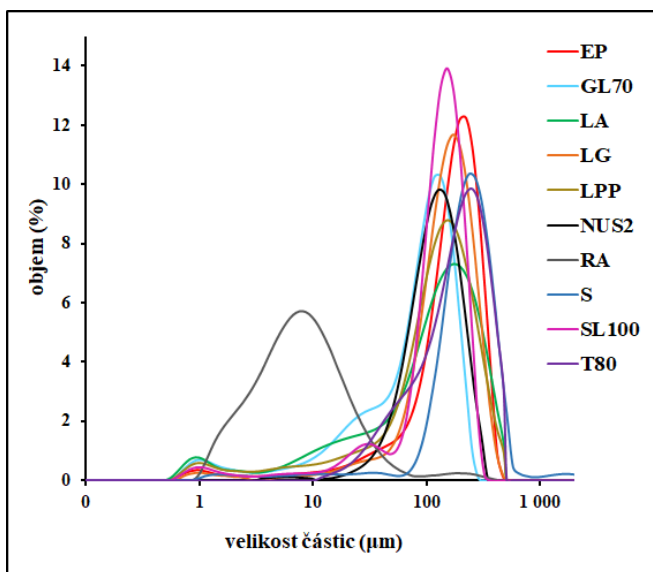
Velikost částic je jedním ze základních faktorů, které ovlivňují tokové vlastnosti partikulárních materiálů. Je známo, že nepravidelné, malé a aglomerované částice, případně částice s širokou distribucí velikosti mohou způsobovat problémy během manipulace a výrobních procesů.<sup>13,120</sup> Za problematické jsou považovány především částice pod 200  $\mu\text{m}$ . Ve farmaceutické technologii je bohužel velikost částic používaných farmaceutických materiálů velmi často menší než 200  $\mu\text{m}$ , případně i menší než 100  $\mu\text{m}$ . Navíc sypké materiály obvykle nejsou monodisperzní. Proto je velmi důležité charakterizovat velikost částic pomocné látky a její distribuci.

Pro stanovení velikosti částic a distribuce velikosti částic sypkých materiálů byla v této práci použita síťová analýza a statický rozptyl světla, jejichž výsledky (distribuční křivky) jsou zachyceny na Obrázku 42-43. Z kumulativní křivky byla získána velikost částic  $x_{10}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ) pro 10 %, 50 % a 90 % kumulativní frekvence a byla vyjádřena šířka distribuce velikosti částic (*span*) podle

Rovnice 15. Platí, že čím nižší je hodnota spanu, tím užší je rozdělení velikosti částic. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 12.



**Obrázek 42** Distribuce velikosti částic získaná síťovou analýzou



**Obrázek 43** Distribuce velikosti částic získaná laserovou difrakcí

Pomocí síťové analýzy byl pro 7 hodnocených vzorků zjištěn střední rozměr částic  $x_{50}$  v rozmezí 100-145  $\mu\text{m}$ . Menší střední velikost byla zaznamenána pro Neusilin US2 (52  $\mu\text{m}$ ) a pro SpheroLac 100 (80  $\mu\text{m}$ ). Pro Rebaudioside A nebyla síťová analýza vhodná díky velmi jemným a koherujícím částicím.

Největší span byl zaznamenán pro potravinářskou Lactose PP (2,64), což ukazuje na nejširší distribuci velikosti částic. Naopak nejužší distribuce byla nalezena pro SpheroLac 100 ( $span = 0,94$ ), který je síťovaný.

V případě laserové difrakce byl zjištěn střední rozměr částic  $x_{50}$  v rozmezí 125-248  $\mu\text{m}$  pro 8 hodnocených vzorků. Výjimku tvořil GranuLac 70, jehož střední rozměr byl 94  $\mu\text{m}$ , a Rebaudioside A, u kterého byly zjištěny nejmenší částice (8  $\mu\text{m}$ ). Úzká distribuce velikosti částic byla zaznamenána pro Sorbitol ( $span = 1,31$ ), zatímco pro Lactose PP ( $span = 2,07$ ) a Lactopress Anhydrous ( $span = 2,38$ ) byla zjištěna nejširší distribuce velikosti částic.

Uvedené výsledky demonstrují rozdíly mezi metodami, což vyplývá z podstaty měření. Při prosévání se částice pohybují na sítu, dokud nepropadnou otvory svojí nejmenší délkou nebo šířkou. Tato jednoduchá metoda umožňuje tříditi větší množství částic za sucha. K potížím dochází v přítomnosti většího množství jemných částic, jejichž malá hmotnost působí nedostatečnou silou pro překonání povrchových sil a způsobí, že se částice slepují a nalepují na síto. Síťová analýza je limitována velikostí částic (větší než 75  $\mu\text{m}$ ) a pro studovaný soubor pomocných látek nebyla vhodná v případě RA a LA. Navíc je v laboratorním měřítku časově velmi náročná.

Metoda laserové difrakce je založena na rozptylu světla na částicích. Vychází z předpokladu, že všechny částice jsou kulovité. Vyznačuje se efektivním a rychlým měřením, je vhodná pro širokou škálu vzorků, ale hrozí riziko nesprávných výsledků v případě, že materiál obsahuje příliš mnoho aglomerátů. Proto je nutná dispergace ve vhodném médiu. V této práci byla využita voda (NUS2), heptan (S) a isopropanol pro ostatní vzorky. Navíc aproximace ke kulovitým částicím neumožňuje rozlišit šířku a délku částice, což má za následek širší rozložení distribuce částic.

Pro studované vzorky to bylo potvrzeno pro EP, GL70, LA, SL100 a T80. Pro LA byl zaregistrován nejvyšší rozdíl mezi hodnotou spanu ze síťové analýzy (1,52) a laserové difrakce (2,38). To může být způsobeno aglomeráty v suchém stavu, které při síťování nejsou rozrušeny, což je vidět i na výsledcích v Tabulce 12, kdy hodnota  $x_{10}$  je 65  $\mu\text{m}$ , zatímco při difrakci se částice v médiu rozptýlily daleko lépe ( $x_{10} = 11 \mu\text{m}$ ). Podobný, i když ne tak výrazný rozdíl mezi hodnotami  $x_{10}$  byl zaznamenán také pro GL70 a LPP.

**Tabulka 12** Obsah vlhkosti (%) včetně směrodatné odchylky ( $N = 5$ ). Výsledky měření distribuce velikosti částic vstupních materiálů

Materiál	Značení	LOD (%)	Sítová analýza				Laserová difrakce			
			$x_{10}$ (μm)	$x_{50}$ (μm)	$x_{90}$ (μm)	span	$x_{10}$ (μm)	$x_{50}$ (μm)	$x_{90}$ (μm)	span
Excipress	EP	0,74 ± 0,06	63	114	210	1,29	49	178	304	1,43
GranuLac 70	GL70	0,78 ± 0,07	56	100	180	1,24	14	94	179	1,76
Lactopress Anhydrous	LA	0,34 ± 0,03	65	115	240	1,52	11	125	308	2,38
Lactopress Granulated	LG	0,53 ± 0,08	73	125	250	1,42	60	155	280	1,42
Lactose PP	LPP	0,69 ± 0,09	39	116	345	2,64	18	130	287	2,07
Neusilin US2	NUS2	3,87 ± 0,08	26	52	100	1,42	60	129	234	1,35
Rebaudioside A	RA	3,08 ± 0,10	*	*	*	*	2	8	26	2,90
Sorbitol 200	S	0,74 ± 0,03	30	123	214	1,74	119	248	445	1,31
SpheroLac 100	SL100	0,48 ± 0,10	50	80	125	0,94	32	135	221	1,40
Tablettose 80	T80	0,69 ± 0,10	70	145	300	1,59	53	190	372	1,68

### 8.1.3 Granulometrické charakteristiky

K popisu tvaru a velikosti částic se nejčastěji používá optická mikroskopie, která umožňuje přímé pozorování částic větších než 1  $\mu\text{m}$ . K charakterizaci materiálů se širokou distribucí velikostí částic je pak nezbytné použití několika různých zvětšení, přičemž větší částice se charakterizují obtížněji. Klíčovým krokem k úspěšnému výsledku analýzy je příprava vzorku, náhodná orientace částic a pořízení kvalitního digitalizovaného obrazu. Pro detekci částic je potřeba zajistit dostatečný kontrast a zaostření, což je v případě 3D částic obtížné. Vzorky pro obrazovou analýzu byly připraveny bez použití média, nanesením suchého materiálu na podložní sklo.

Systém pro zpracování analýzy obrazu byl složen z kamery, fotoaparátu, mikroskopu a počítače, ve kterém probíhalo samotné zpracování a analýza pomocí speciálního softwaru (analySIS auto). Po automatické detekci částic byly zjištěny parametry pro cca 200 částic ( $N \cong 200$ ) od každé vstupní suroviny (Tabulka 13). Ekvivalentní průměr částice ( $ECD$ ) značí průměr kruhu o stejné ploše jako částice, Feretův průměr ( $F_{min}$ ,  $F_{max}$ ) je minimální a maximální vzdálenost mezi dvěma rovnoběžkami ohraničujícími částici. Poměr stran ( $AR$ ) je poměr maximální šířky a výšky ohraničující obdélník částice. Vypouklost ( $C_o$ ) je podíl plochy částice a jejího vypouklého obrysu. Obvod ( $P_e$ ) je součtem vzdáleností podél uzavřené vnější i vnitřní hranice částice. Sféricita ( $SPH$ ) popisuje zaoblení částice pomocí centrálního momentu. U kulatých částic je rovna 1, pro všechny ostatní je menší než 1.

Většina použitých částic měla hodnotu  $SPH$  v rozmezí 0,48-0,62. Nejvyšší hodnota byla zaznamenána pro Neusilin US2 ( $SPH = 0,85$ ), který má téměř sférické částice (Obrázek 44 f), zatímco pro Rebaudioside A byla hodnota pouze 0,38, což je v souladu s jehličkovitým tvarem částic, které byly pozorovány při elektronové skenovací mikroskopii (Obrázek 44 g).

Byl očekáván lineární vliv velikosti částic sorbitolu  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) na granulometrické charakteristiky. S rostoucí velikostí částic roste plocha, ekvivalentní průměr kruhu, Feretův průměr ( $F_{min}$  a  $F_{max}$ ) a perimetr. Velikost částic neovlivnila jejich konvexitu (vypouklost).

Automatická detekce umožnila určit i hodnotu lineární fraktální dimenze částic ( $pD_F$ ) pomocí metody box-counting. Fraktální dimenze se obecně využívá k popisu geometricky složitějších objektů,<sup>25</sup> které nejsou charakterizovatelné pomocí tradiční geometrie, a poskytuje informace o členitosti jejich obvodu. Pro nepravidelné objekty nabývá fraktální dimenze hodnoty 1 až 2. Využití fraktální dimenze při hodnocení sypných vlastností práškových materiálů bylo studováno již před časem,<sup>26,37,41</sup> vzájemné souvislosti však nejsou dosud zcela objasněny. Protože byly předmětem studia i v této práci, budou diskutovány později podrobně.

Jednotlivé částice byly detekovány a zaznamenány během mikroskopického pozorování (Olympus BX51) a jejich obvod byl olemován linií o šířce 1 pixelu. Následně byly automaticky (SW) ve 20krocích obaleny dalšími vrstvami pixelů. To umožnilo určit jejich fraktální dimenzi. Všechny výsledky zahrnující méně než 20 kroků byly eliminovány pro redukci šumu. Takto bylo hodnoceno pro každou pomocnou látku cca 200 částic. Výsledné hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 13.

Pro 10 studovaných pomocných látek byla hodnota  $pD_F$  v rozmezí 1,064 – 1,090; nejvyšší hodnota  $pD_F = 1,090$  byla zaznamenána pro Neusilin US2. Fraktální dimenze  $pD_F$  frakcí sorbitolu se pohybovala v rozmezí 1,061-1,069 s průměrnou hodnotou 1,066.

**Tabulka 13** Granulometrické charakteristiky studovaných pomocných látek

	<i>ECD</i> (μm)	<i>F<sub>min</sub></i> (μm)	<i>F<sub>max</sub></i> (μm)	<i>AR</i>	<i>C<sub>o</sub></i>	<i>SPH</i>	<i>pD<sub>F</sub></i>	<i>Pe</i> (μm)
EP	127,84	116,19	158,16	1,37	0,93	0,56	1,069	495,90
GL70	92,40	84,20	115,19	1,38	0,93	0,56	1,075	365,35
LA	126,94	114,98	160,37	1,40	0,91	0,54	1,072	512,01
LG	95,79	84,40	125,26	1,50	0,91	0,48	1,064	382,09
LPP	97,26	85,70	122,18	1,41	0,93	0,54	1,077	394,24
NUS2	81,80	79,01	89,43	1,11	0,96	0,85	1,090	314,79
RA	21,63	18,96	31,84	1,76	0,87	0,38	1,066	98,03
S	273,38	249,57	328,46	1,31	0,96	0,62	1,065	998,63
SL100	97,47	85,32	122,40	1,44	0,94	0,50	1,069	365,21
T80	128,49	116,30	158,99	1,38	0,93	0,54	1,076	514,86
S-100	118,73	105,26	147,27	1,38	0,96	0,56	1,069	439,83
S-158	173,48	154,44	213,23	1,36	0,95	0,57	1,068	646,51
S-246	268,86	243,91	324,56	1,30	0,96	0,63	1,061	968,36
S-346	368,29	335,65	442,18	1,30	0,96	0,63	1,064	1350,11

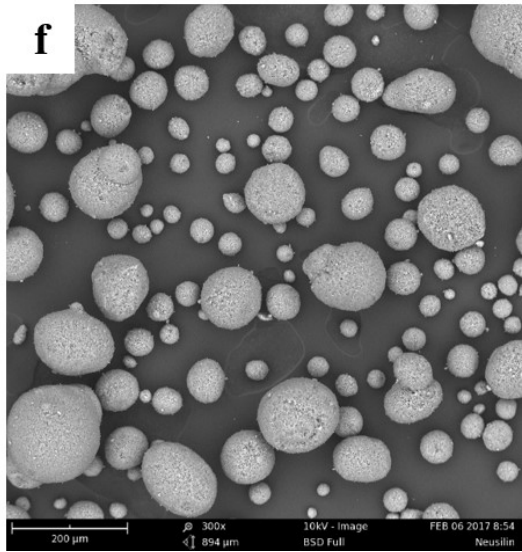
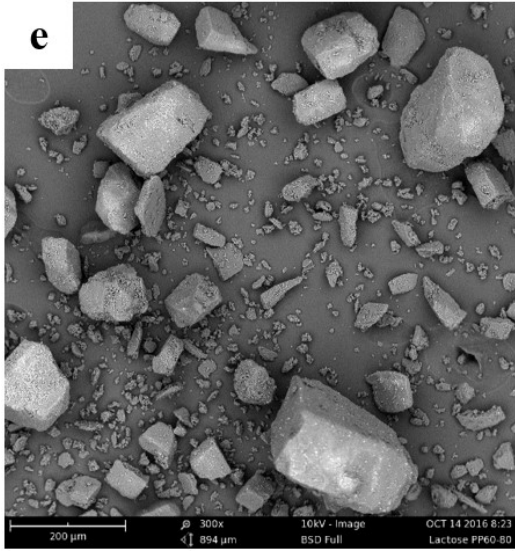
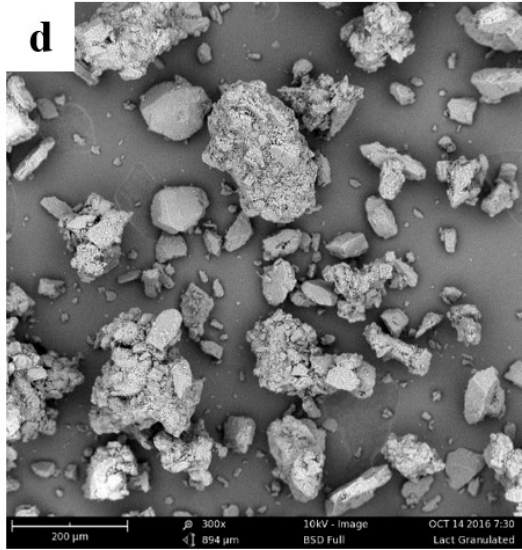
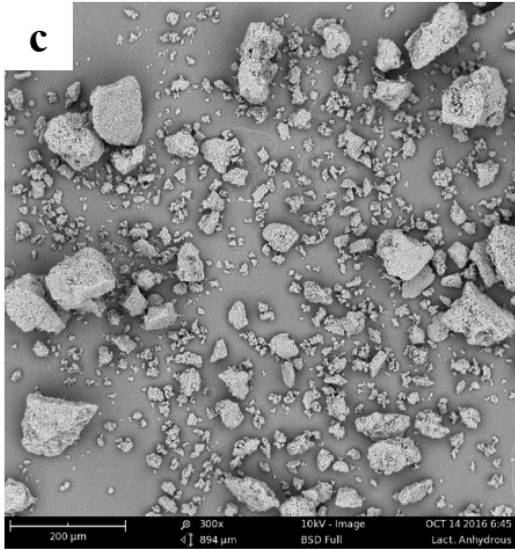
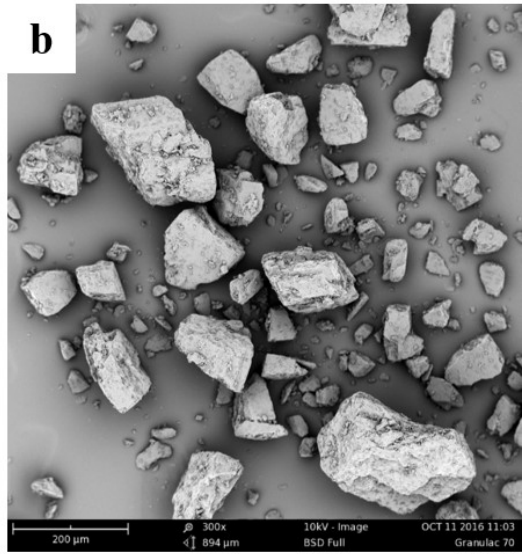
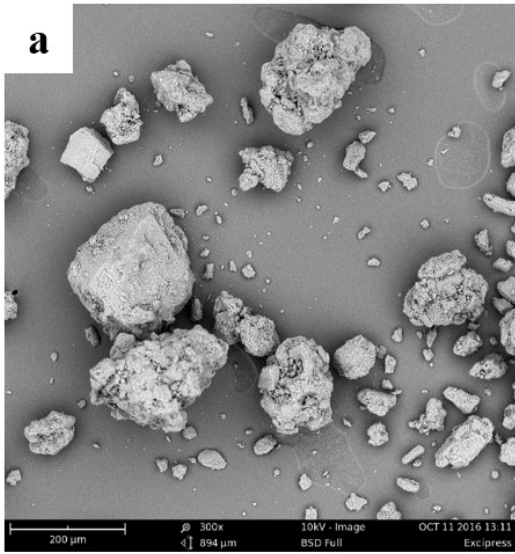
### Morfologie částic

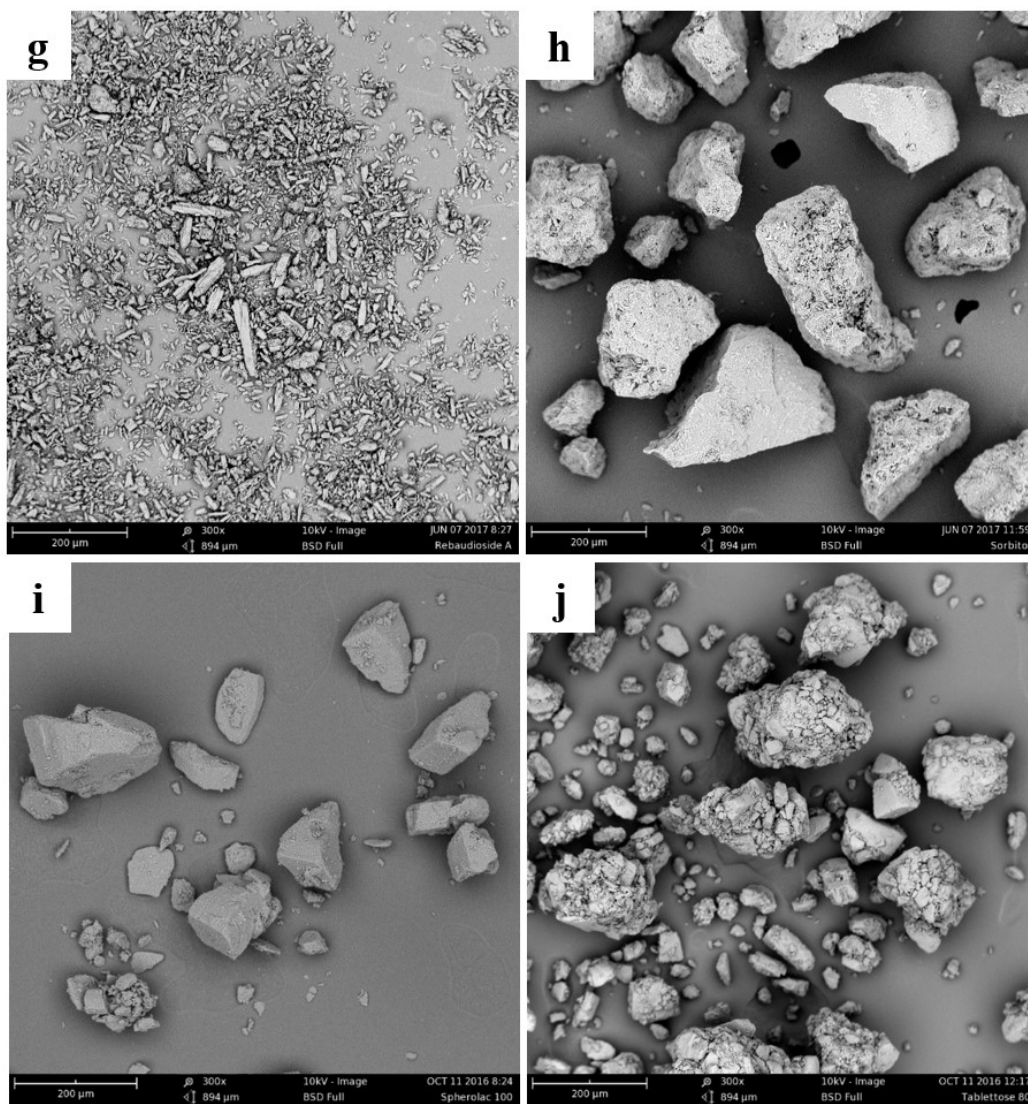
Nevýhodou optické mikroskopie je, že při hodnocení trojrozměrných částic se hodnotí pouze jejich dvojrozměrné zobrazení. Je tedy vhodné doplnit výsledky o snímky z elektronového mikroskopu, který má lepší zobrazovací schopnost a zachytí skutečný tvar 3D částic (Obrázek 44).

Vzhled a tvar částic práškových pomocných látek byl zkoumán pomocí skenovacího elektronového mikroskopu a je zachycen na Obrázku 44 a-j. Byly pozorovány relativně pravidelné krystaly pro Excipress (a), GranuLac 70 (b), Lactopress Anhydrous (c), Lactose PP (e), Sorbitol (h) a SpheroLac 100 (i). Odlišují se částice Lactopress Granulated (d) a Tablettose 80 (j), jejichž povrch je více členitý a drsný, což souvisí s procesem jejich výroby (granuláty). Neusilin US2 (f) je synteticky připravený aluminometasilikát, jako jediný má sférické, porézní částice, které jsou výsledkem sprejového sušení. Naopak Rebaudioside A (g) má částice malé a jehličkovité.

Na Obrázku 45 a-f je ilustrován také vzhled a tvar částic velikostních frakcí granulátu sorbitolu, připraveného vlhkou granulací. Na snímcích jsou zřetelně vidět aglomeráty částic, které tvoří granule nepravidelného tvaru s členitým a drsným povrchem.



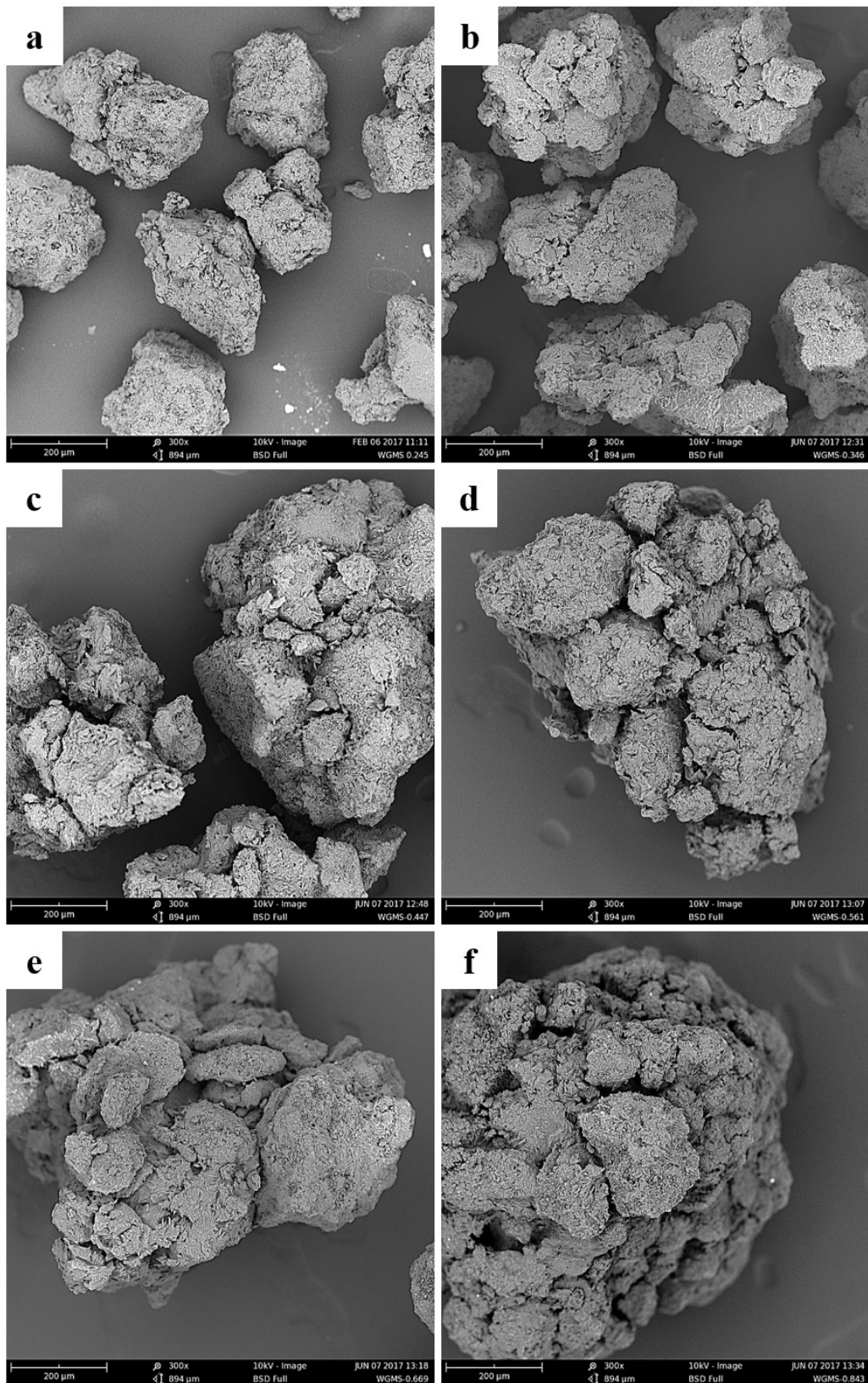




---

**Obrázek 44** SEM snímky (zvětšení 300x) vstupních materiálů: Excipress (a), GranuLac 70 (b), Lactopress Anhydrous (c), Lactopress Granulated (d), Lactose PP (e), Neusilin US2 (f), Rebaudioside A (g), Sorbitol (h), SpheroLac 100 (i) a Tabletose 80 (j)

---



**Obrázek 45** SEM snímky (zvětšení 300x) velikostních frakcí granulátu: WGS-245 (a), WGS-346 (b), WGS-447 (c), WGS-561 (d), WGS-669 (e) a WGS-843 (f)

#### 8.1.4 Hustota

Vztah mezi objemem a hmotností částic práškového materiálu vyjadřuje hustota. Přímé vyjádření podílu pevné frakce materiálu v práškovém loži vyjadřuje **pravá hustota**,  $d_r$  (g/ml).

Pomocí heliového pyknometru byla stanovena pravá hustota pro všechny materiály použité v této práci, včetně velikostních frakcí, s výjimkou směsí sorbitolu se stévií (S-0,2RA, S-0,5RA) a směsí laktos (3EP-1LA, 1EP-1LA a 1EP-3LA). Průměrné hodnoty ( $N = 10$ ) jsou uvedeny v Tabulce 14-15. Nejvyšší pravá hustota byla zaznamenána pro Neusilin US2 (2,139 g/ml), naopak nejnižší hodnota pro Rebaudioside A (1,373 g/ml). Při průměrné hodnotě 1,478 g/ml pro velikostní frakce sorbitolu a průměrné hodnotě 1,479 g/ml pro velikostní frakce granulátu ze sorbitolu nebyl zaznamenán žádný vliv velikosti částic na pravou hustotu.

**Sypná hustota** je spojena s uspořádáním částic v práškové vrstvě, zahrnuje prázdný objem mezi částicemi a příspěvek interpartikulárních a intrapartikulárních pórů a souvisí tedy přímo s velikostí, distribucí, tvarem a strukturou částic.<sup>6,49</sup>

Sypná hustota může být měřena pomocí **Scottova volumetru**,  $d_b$  (g/ml) nebo **odměrným válcem**,  $d_c$  (g/ml). V této práci byly využity obě metody. Pro studované farmaceutické pomocné látky jsou průměrné hodnoty hustoty ( $N = 10$ ) uvedeny v Tabulkách 14-15.

Hodnoty sypné hustoty  $d_b$  byly v rozmezí 0,154-0,723 g/ml; sypné hustoty  $d_c$  v rozmezí 0,160-0,738 g/ml. Z deseti vyhodnocených prášků byla zaznamenána nejnižší hodnota  $d_b$  a  $d_c$  pro Neusilin US2 (0,154 g/ml resp. 0,160 g/ml), což je vysoce porézní aluminometasilikát (Obrázek 44 f), a Rebaudioside A (0,230 g/ml resp. 0,355 g/ml). V tomto případě se jedná o velmi jemný prášek s aglomerujícími částicemi zadržujícími velké množství vzduchu (Obrázek 44 g).

V případě velikostních frakcí sorbitolu bylo zjištěno, že s rostoucí velikostí částic se zvyšuje sypná hustota  $d_b$  i  $d_c$ . Pro velikostní frakce granulátu (Tabulka 15) nebyl tento trend evidentní, což mohlo být způsobeno nepravidelností tvaru granulí ve srovnání s částicemi sorbitolu. Tomu nasvědčuje i vyšší variabilita měření.

Pro směsi sorbitolu s RA (Tabulka 15) bylo zaznamenáno nepatrné zvýšení hustoty  $d_b$  s přidavkem RA, zatímco pro  $d_c$  byl zaznamenán mírný pokles s rostoucí koncentrací RA. Analogické chování bylo pozorováno i u směsí Excipress s Lactopress Anhydrous, kdy s rostoucím podílem LA ve směsi se sypná hustota  $d_b$  zvyšovala, zatímco  $d_c$  klesala (Tabulka 15). To může souviset s uspořádáním částic v loži. Zatímco ve volumetru se aglomeráty rozvolňují a pomocná látka s menšími částicemi se může vmezerit mezi větší (zvýšení hustoty), při sypání do válce aglomeráty zůstávají zachovány a vyšší podíl LA znamená tedy více vzduchu (nižší hustota).

Je tedy zřejmé, že sypná hustota je závislá na uspořádání částic v práškové vrstvě a způsob získání sypného objemu je tedy velmi důležitý. Výhodou Scottova volumetru je eliminace vlivu operátora díky průchodu materiálu přes přepážky, a jeho volného navrstvení do měrné nádoby. Případné shluky částic jsou rozvolněny sítkem v horní části volumetru a odrazem částic od sklíček. Naopak při plnění odměrného válce je důležité, aby při plnění nedošlo ke sklepnutí či stlačení materiálu ve válci částicemi dopadajícími z velké výšky. Zatímco u volumetru má nádobka přesně definovaný objem, nevýhodou válce je i obtížnost přesného odečtu objemu díky nerovné hladině vrstvy prášku. Měření pomocí Scottova volumetru tedy poskytuje lepší a přesnější výsledky.<sup>49</sup>

V této práci byly výsledky z obou metod měření statisticky posouzeny pomocí analýzy rozptylu a s výjimkou směsi sorbitolu s RA byl u všech látek, frakcí i směsí zjištěn významný rozdíl (ANOVA,  $p < 0,0001$ ) mezi hodnotami sypné hustoty  $d_b$  a  $d_c$ . To potvrzuje význam metody, proto je nezbytné vždy uvést techniku měření v experimentálních pracích.

Sypná hustota  $d_b$  (g/ml) získaná ze Scottova volumetru byla dále použita pro výpočty parametrů rovnic sypání Beverloo ( $BEq$ ) a Jones-Pilpel ( $JPEq$ ).

Sypná hustota  $d_c$  (g/ml) měřená v odměrném válci byla použita pro výpočet indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru (Rovnice 3-4).

**Setřesná hustota**,  $d_t$  (g/ml) je hustota práškového lože dosažená mechanickým sklepnutím odměrného válce, a zahrnuje i volný prostor mezi částicemi po sklepnutí.

Na rozdíl od sypné hustoty dochází během konsolidace k efektivnějšímu uspořádání částic ve vrstvě, kdy malé částice vyplňují meziprostory větších částic a současně se uvolňuje vzduch zadržovaný v aglomerátech.

Průměrné hodnoty setřesné hustoty ( $N = 10$ ) jsou uvedeny v Tabulce 14-15 a pro většinu studovaných surovin se pohybovaly se v rozmezí cca 0,600-0,900 g/ml. Výjimkou je Neusilin US2 (0,182 g/ml) a Rebaudioside A (0,458 g/ml).

Sypná a setřesná hustota patří mezi základní charakteristiky práškového materiálu. Rozdíl mezi nimi vypovídá o schopnosti materiálu se přeskupovat (konsolidovat) a uvolňovat vzduch z interpartikulárních prostor. Proto je změna objemu (hustoty) v průběhu konsolidace<sup>6,52</sup> mnohem důležitější než vlastní hodnota setřesné hustoty. Tradičními empirickými ukazateli těchto změn jsou index stlačitelnosti ( $CI$ ) a Hausnerův poměr ( $HR$ ).

Pro vyjádření  $CI$  a  $HR$  byly využity sypné a setřesné hustoty měřené v odměrném válci podle Rovnice 3-4. Výsledky měření pro pomocné látky jsou uvedeny v Tabulce 14. V souladu s obecně akceptovanou stupnicí pro klasifikaci toku byly hodnocené materiály rozděleny do tří kategorií sypného chování na základě výsledků  $CI$  (%), které byly v rozmezí 11,45-23,08 resp.  $HR$  v rozmezí 1,13-1,30. Skupina s dobrými sypnými vlastnostmi zahrnuje Sorbitol, Neusilin US2 a Excipress. Ve skupině s přiměřeným tokem je zařazena Lactose PP, Tablettose 80, Lactopress Granulated, GranuLac 70 a SpheroLac 100. Průměrným, ale stále přijatelným tokem se vyznačuje Rebaudioside A a Lactopress Anhydrous, u kterých byla pozorována největší změna objemu.

Výsledky pro velikostní frakce sorbitolu a granulátu ze sorbitolu jsou shrnuty v Tabulce 15. Pro velikostní frakce nebyl pozorován vliv velikosti částic na  $CI$ , resp.  $HR$  (11,52-13,32 % resp. 1,13-1,15) a všechny frakce vykazovaly dobrý tok. Naopak vliv velikosti částic na  $CI$  a  $HR$  byl pozorován pro velikostní frakce granulátu (8,48-14,44 % a 1,09-1,17). Podle hodnot  $CI$  i  $HR$  měla výborné tokové chování frakce 346  $\mu\text{m}$ , ostatní měly tok dobrý. Nejmenší změna objemu vlivem sklepávání nastala u částic se středním rozměrem 843  $\mu\text{m}$  a frakce vykazovala opět výbornou sypnost.

Byl také studován vliv přídavku kohezivní pomocné látky na *CI* a *HR* volně sypné látky. Přidání jemné a velmi kohezivní suroviny Rebaudioside A v koncentraci 0,2 % a 0,5 % k sorbitolu, způsobilo mírné zvýšení *CI* i *HR* v porovnání se samotným Sorbitolem, avšak obě směsi jsou stále zahrnuty ve skupině s dobrými sypnými vlastnostmi (Tabulka 15). Výsledky hodnocení byly součástí dvou publikací a budou ještě diskutovány v kontextu dalších metod.<sup>121 122</sup>

Z Tabulky 15 je rovněž patrné, že mnohem výraznější je přídavek Lactopress Anhydrous, který úměrně rostoucí koncentraci zhoršuje sypnost a lisovatelnost Excipress ve směsi díky jemným a aglomerovaným částicím LA.

## 8.2 Statické sypné chování

### 8.2.1 Sypný úhel

Jednoduchou metodu pro hodnocení sypného chování prášku představuje stanovení sypného úhlu. Podle způsobu měření rozlišujeme statický, odtokový nebo dynamický sypný úhel, jak bylo zmíněno již dříve.<sup>6</sup>

V této práci pro stanovení statického sypného úhlu (*SA*) využit přístroj, umožňující pomalý pohyb kónické nerezové násypky (viz kapitola 6.4.1.1, Obrázek 7c). Materiál byl navrstven na základnu s okrajem o průměru 100,0 mm. Otvor násypky byl experimentálně vybrán tak, aby sypání bylo co nejpomalejší. V Tabulce 14 jsou pro použité pomocné látky uvedeny průměrné hodnoty deseti měření ( $N = 10$ ) včetně směrodatné odchylky. V souladu s obecnou stupnicí sypnosti<sup>54</sup> byly výborné sypné vlastnosti byly zaznamenány pouze pro Neusilin US2 ( $SA = 30,16^\circ$ ). Pro Sorbitol a Excipress byly zjištěny dobré sypné vlastnosti ( $SA = 33,84^\circ$ ;  $35,40^\circ$ ). Přiměřeným tokem můžeme charakterizovat skupinu pěti laktos: SL100, LG, GL70, T80 a LPP.

Z uvedených standardních odchylek je patrné, že vyšší variabilita měření byla pozorována pro GL70 a LPP, neboť tyto laktosy během vrstvení kužele vykazovaly určité problémy při sypání otvorem násypky, i přes to, že se sypaly otvorem o průměru 1,5 cm. Docházelo tak k občasné tvorbě kráterů a blokadě průtoku.

V případě stévie a Lactopress Anhydrous nebylo měření sypného úhlu možné. Materiály se nesypaly otvorem 1,5 cm, a i sypání otvorem 2,5 cm bylo

problematické; došlo k tvorbě klenby nad výsypným otvorem, která způsobila úplnou blokádu průtoku.

Výsledky ukazují význam metody výroby a zpracování pomocných látek (aktivace povrchu) pro jejich sypnost. To je nejzřejmější srovnáním pro použité typy laktos, kde se vyskytují výborně sypné materiály (Excipress), ale také problematické látky, které při zpracování farmaceutických směsí a jejich dávkování mohou činit potíže (Lactopress Anhydrous).

Kromě vlastní hodnoty  $SA$  ( $EP < GL70 < LG = SL100 < T80 < LPP$ ) je ale důležitým kritériem z praktického hlediska i velikost použitého otvoru pro vrstvení kužele, což ilustruje poslední sloupec Tabulky 14. I když jsou hodnoty  $SA$  stejné pro např. LG a SL100, LG má lepší sypné vlastnosti, neboť se volně sypal otvorem o průměru 0,6 cm. I z tohoto důvodu lze doporučit, aby velikost použitého otvoru byla u experimentálních výsledků uváděna.

Hodnoty statického sypného úhlu pro velikostní frakce sorbitolu, uvedené v Tabulce 15, ukazují, že sypný úhel byl prakticky totožný ( $33,6^\circ$ ,  $33,8^\circ$  a  $33,7^\circ$ ), i když hodnota u nejmenší velikostní frakce S-100 byla mírně vyšší ( $34,5^\circ$ ). V porovnání s většími frakcemi měla frakce S-100 jemnější a soudržnější částice, a proto i vyšší  $SA$ . Přesto všechny frakce patří do skupiny materiálů s dobrými tokovými vlastnostmi. O vztahu mezi velikostí částic a sypností bude ještě podrobně diskutováno dále.

V případě velikostních frakcí granulátu sorbitolu (Tabulka 15) byla zaznamenána nejnižší hodnota  $SA = 34,5^\circ$  pro nejmenší frakci  $245 \mu\text{m}$  (dobrá sypnost).  $SA$  se zvyšoval přes  $35^\circ$  (dobrá sypnost) pro frakci  $346 \mu\text{m}$  až k hodnotám cca  $37^\circ$ - $38^\circ$  pro velikostní frakce  $447$ – $843 \mu\text{m}$  s přiměřeným charakterem toku. To naznačuje, že sypnost materiálů je závislá na velikosti částic, ale zlepšování sypnosti se zvětšováním velikosti částic dosahuje určitého maxima, po kterém se již sypání zhoršuje.<sup>95,96</sup>

Výsledky v Tabulce 15 ukazují, že přídavek kohezivního Rebaudioside A v použitých koncentracích (0,2 a 0,5 %) sypný úhel sorbitolu pro přímé lisování ( $33,8^\circ$ ) neovlivnil; byly zaznamenány shodné hodnoty  $SA$ . Je zřejmé, že tato



empirická metoda hodnocení toku, která je v rutinní praxi užitečná jako rychle a snadno dosažitelný ukazatel, je za určitých okolností málo citlivá k prokázání ovlivnění sypného chování u směsí.<sup>121,122</sup>

U směsí bezvodé laktosy (LA) s volně sypnou laktosou (Excipress, EP) způsobil podle očekávání rostoucí podíl LA ve směsi zvýšení sypného úhlu a pokles sypnosti (Tabulka 15) přímo úměrně koncentraci této kohezivnější pomocné látky (3EP-1LA 36,8°, 1EP-1LA 38,8° až 40,3° pro směs 1EP-3LA se 75% podílem bezvodé laktosy). Navíc zhoršení sypnosti se také promítlo do nutnosti použít otvor násypky s větším průměrem (0,8 cm → 1,0 cm → 1,5 mm). Ve srovnání s hodnotou pro Excipress  $SA = 34,5^\circ$ , která odpovídala dobrým sypným vlastnostem, nebylo možné pro LA sypný úhel určit, jak je zmíněno výše.

**Tabulka 14** Sypné vlastnosti studovaných pomocných látek. Data jsou v závorce doplněna směrodatnou odchylkou ( $N = 10$ )

	$d_r$ (g/ml)	$d_b$ (g/ml)	$d_c$ (g/ml)	$d_t$ (g/ml)	$CI$ (%)	$HR$	$SA$ (°)	otvor (cm)
EP	1,524 (0,000)	0,619 (0,003)	0,658 (0,006)	0,773 (0,003)	14,88 (0,73)	1,17 (0,01)	35,4 (0,42)	0,6
GL70	1,537 (0,000)	0,660 (0,002)	0,697 (0,008)	0,866 (0,007)	19,48 (0,68)	1,24 (0,01)	37,2 (1,79)	1,5
LA	1,561 (0,001)	0,542 (0,002)	0,590 (0,017)	0,767 (0,008)	23,08 (1,79)	1,30 (0,03)	*	2,5
LG	1,527 (0,002)	0,539 (0,003)	0,527 (0,002)	0,650 (0,003)	18,92 (0,46)	1,23 (0,01)	37,6 (0,23)	0,6
LPP	1,538 (0,001)	0,723 (0,005)	0,738 (0,013)	0,905 (0,010)	18,44 (1,35)	1,23 (0,02)	40,2 (2,06)	1,5
NUS2	2,139 (0,009)	0,154 (0,001)	0,160 (0,002)	0,182 (0,001)	11,91 (1,52)	1,14 (0,02)	30,2 (0,44)	0,6
RA	1,373 (0,001)	0,230 (0,001)	0,355 (0,006)	0,458 (0,005)	22,40 (1,35)	1,29 (0,02)	*	2,5
S	1,478 (0,001)	0,631 (0,003)	0,666 (0,006)	0,752 (0,015)	11,45 (1,51)	1,13 (0,02)	33,8 (0,24)	0,6
SL100	1,536 (0,002)	0,680 (0,003)	0,667 (0,008)	0,831 (0,003)	19,80 (0,76)	1,25 (0,01)	37,6 (0,16)	0,8
T80	1,538 (0,001)	0,586 (0,009)	0,590 (0,006)	0,728 (0,003)	18,98 (0,94)	1,23 (0,01)	38,0 (0,43)	0,6

**Tabulka 15** Sypné vlastnosti velikostních frakcí sorbitolu, směsí a velikostních frakcí granulátu ze sorbitolu. Data jsou v závorce doplněna směrodatnou odchylkou ( $N=10$ )

	$d_r$ (g/ml)	$d_b$ (g/ml)	$d_c$ (g/ml)	$d_t$ (g/ml)	$CI$ (%)	$HR$	$SA$ (°)	otvor (cm)
S-100	1,478 (0,001)	0,588	0,561 (0,003)	0,647 (0,003)	13,32 (0,19)	1,15 (0,00)	34,5 (0,26)	0,6
S-158	1,477 (0,001)	0,611	0,602 (0,004)	0,681 (0,006)	11,52 (0,32)	1,13 (0,00)	33,6 (0,36)	0,6
S-245	1,477 (0,000)	0,619	0,621 (0,005)	0,707 (0,005)	12,12 (0,27)	1,14 (0,00)	33,8 (0,36)	0,6
S-346	1,478 (0,000)	0,639	0,642 (0,003)	0,726 (0,005)	11,56 (0,35)	1,13 (0,00)	33,7 (0,51)	0,6
WGS-245	1,481 (0,000)	0,582	0,573 (0,006)	0,670 (0,003)	14,44 (1,01)	1,17 (0,01)	34,5 (0,59)	0,6
WGS-346	1,481 (0,001)	0,577	0,581 (0,008)	0,646 (0,003)	9,98 (1,26)	1,11 (0,02)	35,0 (0,63)	0,6
WGS-447	1,483 (0,000)	0,542	0,540 (0,008)	0,606 (0,002)	11,06 (1,43)	1,12 (0,02)	37,2 (0,18)	0,6
WGS-561	1,477 (0,000)	0,545	0,526 (0,010)	0,588 (0,004)	10,54 (1,65)	1,12 (0,02)	37,7 (0,48)	0,6
WGS-669	1,477 (0,001)	0,555	0,521 (0,008)	0,583 (0,003)	10,65 (1,49)	1,12 (0,02)	37,7 (0,41)	0,6
WGS-843	1,475 (0,000)	0,540	0,571 (0,015)	0,595 (0,010)	4,13 (1,92)	1,04 (0,02)	37,8 (1,10)	0,6
S-0,2RA	-	0,646	0,647 (0,005)	0,736 (0,008)	12,10 (0,89)	1,14 (0,01)	33,8 (0,26)	0,6
S-0,5RA	-	0,649	0,643 (0,004)	0,736 (0,003)	12,67 (0,56)	1,15 (0,01)	33,8 (0,20)	0,6
3EP-1LA	-	0,586	0,673 (0,007)	0,799 (0,010)	15,70 (1,25)	1,19 (0,02)	36,8 (0,20)	0,8
1EP-1LA	-	0,618	0,662 (0,016)	0,822 (0,020)	19,40 (1,17)	1,24 (0,02)	38,8 (0,20)	1,0
1EP-3LA	-	0,654	0,645 (0,007)	0,819 (0,009)	21,30 (1,16)	1,27 (0,02)	40,3 (0,27)	1,5

## 8.2.2 Smykové testování

Sypnost je odrazem vzájemných interakcí mezi jednotlivými částicemi materiálu, označovanými jako vnitřní tření. Prášky jsou schopny přenášet síly i v klidovém stavu, a díky tomu se hromada sypkého materiálu na rozdíl od kapaliny nerozteče. Na partikulární úrovni můžeme interakce mezi částicemi určit pomocí smykového testování. Hodnocení závislosti mezi normálovým a smykovým napětím ( $\sigma$ - $\tau$ ) umožňuje získat mnoho materiálových charakteristik, např. kohezi, úhel vnitřního tření nebo tokovou funkci.<sup>13</sup>

Pro určení smykových vlastností farmaceutických pomocných látek, jejich frakcí a směsí byl v této práci použit smykový přístroj Jenike (*JST*) a rotační prstencový přístroj ShearScan (*SS*). Parametry použité smykové cely jsou uvedeny v Tabulce 7 (*JST*) a v Tabulce 11 (*SS*). Vzorek byl naplněn do smykové cely za mírného stlačení a konsolidován; přehled konsolidačních podmínek a použitá předsmyková a smyková napětí je uveden v Tabulce 9-10. Twistování bylo použito pouze u translačního smykového přístroje, neboť u prstencové smykové cely není relevantní.

Výsledky smykových zkoušek byly zpracovány pomocí matematického softwaru GeoGebra analýzou Mohrových kružnic, jak je podrobně popsáno v metodické části (viz Obrázek 25). Podobně bylo postupováno také v případě automatizovaného měření na prstencové smykové cele, které poskytlo pouze základní parametry: tlakovou pevnost  $\sigma_c$  (kPa), větší hlavní napětí  $\sigma_I$  (kPa),  $\varphi$  úhel vnitřního tření ( $^\circ$ ), kohezi  $\tau_c$  (kPa) a tokovou funkci  $f(\tau)$ . Přehled všech získaných parametrů charakterizujících detailně studované pomocné látky, jejich frakce a směsi, je uveden v Tabulkách 16-19.

Obecně jsou hodnoty jednotlivých charakteristik zjištěné pomocí ShearScanu, *SS* vyšší než v případě *JST*, což je dáno rozdílem v působících smykových silách díky odlišnému pohybu (lineární vs. rotační), stejně jako délkou smykové dráhy. Zjištěné trendy chování jsou však analogické. Je zřejmé, že přímé porovnání výsledků získaných pomocí obou testerů není možné.

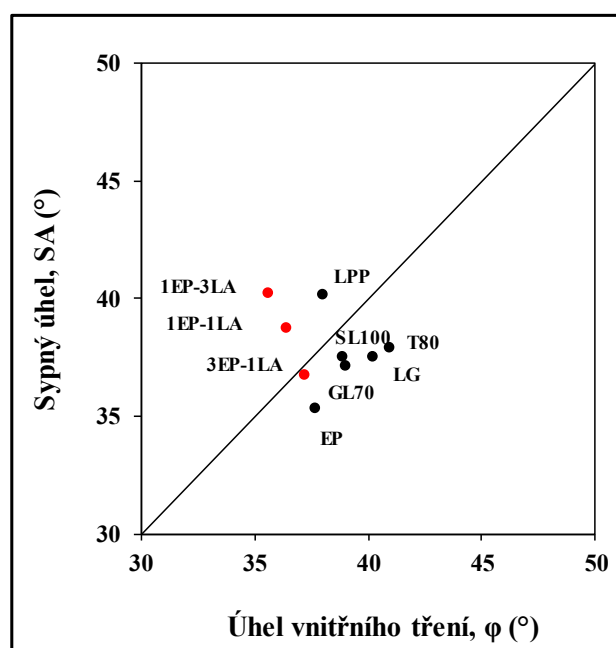
Za hlavní ukazatele sypnosti materiálu jsou považovány koheze, úhel vnitřního tření a toková funkce. Již bylo řečeno, že sypké hmoty přenášejí síly i v klidu, tedy při

nulovém normálovém napětí. Vyjádřením těchto sil je koheze  $\tau_c$  (kPa), která se v grafické závislosti  $\sigma$ - $\tau$  získá průsečíkem mezní křivky kluzu s osou smykového napětí (Obrázek 25). Platí, že nekohezivní materiály mají nulovou příp. zápornou hodnotu smykového napětí, zatímco kohezivní materiály kladnou hodnotu smykového napětí.

Z výsledků získaných z translačního smykového přístroje (Tabulka 16) je patrné, že nejnižší koheze  $\tau_c$  byla naměřena pro Neusilin US2 (-0,08 kPa) se sférickými částicemi. Dále pro Sorbitol (0,05 kPa) a Excipress (0,09 kPa), jejichž částice jsou relativně pravidelné. To je v souladu se zjištěnými nízkými hodnotami *HR*, resp. *SA*, zmíněnými dříve a potvrzuje to dobré sypné vlastnosti těchto pomocných látek. Pro Tabletose 80 a Lactopress Granulated byla koheze 0,12 a 0,13 kPa mírně vyšší, ale srovnatelná (obě jsou představiteli granulované laktosy). Vyšší hodnota  $\tau_c = 0,18$  kPa pro SpheroLac 100 může souviset s hranatějším tvarem částic (Obrázek 44 i) a naznačuje určité „drhnutí částic“. Vysoká hodnota koheze byla zjištěna pro potravinářskou laktosu LPP (0,46 kPa) a pro GranuLac 70 (0,51 kPa). Tyto laktosy byly již dříve zařazeny do skupiny s přiměřenými sypnými vlastnostmi. U LPP souvisí vyšší koheze jednak s hranatějším tvarem částic, jednak se širokou distribucí částic (*span* = 2,64) s větším podílem menších částic. Větší podíl menších částic má i jemně mletý GranuLac70. Nejvyšší hodnoty koheze 0,73 kPa resp. 0,92 kPa byly pozorovány pro Lactopress Anhydrous a Rebaudioside A. Výsledky dobře korelovaly s hodnotami *HR*, obě látky měly nejvyšší hodnoty ze sledovaných vzorků (viz Tabulka 14) a byly omezeně sypné. Sypný úhel těchto vzorků nebylo vůbec možné hodnotit, neboť se nesypaly ani otvorem 2,5 cm. Špatné sypné vlastnosti a vysoká koheze jsou důsledkem velkého podílu malých částic u LA a velmi malých, jemných a jehličkovitých částic RA.

V případě použití prstencové cely byla zaznamenána shodná posloupnost pro studované materiály od nejnižší (NUS2) po nejvyšší (RA) hodnotu koheze, přičemž hodnoty byly mírně vyšší, jak je vidět i v Tabulce 17. Rozdíly v aktuálních hodnotách vyplývají z principiálních rozdílů v působení smykové síly (lineární vs. rotační) na rozdílné smykové dráze, tj. 6 mm (*JST*) a  $\cong$  40 mm (*SS*).

Sypká hmota se skládá z částic různé velikosti a tvaru. Ve vrstvě takového materiálu jsou částice v kontaktu a vzájemně se ovlivňují, což se projevuje především jako odpor vůči změně polohy, tedy vnitřní tření. Tzv. úhel vnitřního tření  $\varphi$ , který svírá mezní křivka kluzu  $YL$  s osou normálového napětí je možné získat ze smykového testování a odráží tření v materiálu za konsolidovaného stavu. Mezi úhlem vnitřního tření  $\varphi$  (°) a statickým sypným úhlem  $SA$  (°), který je odrazem vnitřního tření mezi částicemi nekonsolidovaného materiálu za neomezených podmínek (*unconfined*), lze tedy očekávat určitou souvislost. Pro použité druhy laktosy a jejich směsi je možné tuto souvislost pozorovat na symetrickém bodovém grafu (Obrázek 46).



**Obrázek 46** Závislost mezi sypným úhlem a úhlem vnitřního tření pro laktosy

Další důležitou veličinou je efektivní úhel vnitřního tření  $\varphi_e$ , který svírá efektivní toková přímka  $EYL$  s osou normálového napětí a úhel vnitřního tření v ustáleném stavu toku  $\varphi_{sf}$ , který svírá přímka procházející bodem předsmyku  $P$  s osou normálového napětí. Přímka  $EYL$  vždy prochází počátkem souřadného systému, proto platí, že pro nekohezivní materiály jsou hodnoty úhlů  $\varphi$  a  $\varphi_e$  velmi blízké. V Tabulce 16 je to evidentní především pro Excipress, Neusilin US2 a sorbitol.

Za podmínek optimální konsolidace (jedna hladina předsmykového napětí), byla pro studované vzorky pomocných látek z poměru většího hlavního napětí a tlakové

pevnosti ( $\sigma_1/\sigma_c$ ) vypočítána toková funkce  $ff_c$ . Výsledky tokové funkce jsou uvedeny v Tabulce 16 (*JST*) a v Tabulce 17 (*SS*).

Získané výsledky z *JST* i *SS* jsou v souladu se zjištěnou kohezí materiálů, tj. s rostoucí kohezí materiálu hodnota tokové funkce klesala. Díky nulové hodnotě tlakové pevnosti se hodnota tokové funkce pro Neusilin US2 blíží k nekonečnu ( $ff_c = \infty$ ) a značí vynikající sypné vlastnosti tohoto moderního farmaceutického materiálu. Jako volně sypná látka byl vyhodnocen také Sorbitol pro přímé lisování ( $ff_c = 117$ ), Excipress ( $ff_c = 52$ ), Tablettose 80 ( $ff_c = 39$ ), Lactopress Granulated ( $ff_c = 32$ ) a SpheroLac 100 ( $ff_c = 24$ ). GranuLac 70 ( $ff_c = 9$ ), Lactose PP ( $ff_c = 8$ ) a Lactopress Anhydrous ( $ff_c = 5$ ) spadají do kategorie snadno sypných materiálů a Rebaudioside A ( $ff_c = 3$ ) byl vyhodnocen jako kohezivní materiál.

V případě použití prstencové smykové cely byl jako volně sypný materiál vyhodnocen Neusilin US2 ( $ff_c = 35$ ), Sorbitol a Excipress ( $ff_c = 10$ ). Jako snadno sypný materiál můžeme označit Tablettose 80 ( $ff_c = 9$ ), SpheroLac 100 ( $ff_c = 9$ ), Lactopress Granulated ( $ff_c = 8$ ), GranuLac 70 ( $ff_c = 7$ ), Lactose PP ( $ff_c = 6$ ) a Lactopress Anhydrous ( $ff_c = 5$ ). Rebaudioside A ( $ff_c = 2$ ) byl vyhodnocen jako velmi kohezivní materiál.

Pro získání vícebodové tokové funkce by však bylo nezbytné získat hodnoty hlavního napětí a tlakové pevnosti pro různá konsolidační napětí. To je možné při využití automatického měření např. Shear Scan nebo FT4.

**Tabulka 16** Smykové charakteristiky získané z translační smykové cely studovaných pomocných látek (*Jenike shear tester, JST*)

<b>Materiál</b>	$d_{cons}$ (g/ml)	$\sigma_c$ (kPa)	$\sigma_t$ (kPa)	$\sigma_1$ (kPa)	$\sigma_2$ (kPa)	$\tau_c$ (kPa)	$\varphi$ (°)	$\varphi_e$ (°)	$\varphi_{sf}$ (°)	$ff_c$	$YL$
EP	0,687	0,31	-0,17	16,10	5,54	0,09	28,70	29,20	27,33	52	$a = 0,54b + 0,09$
G70	0,746	1,43	-1,50	13,41	6,10	0,51	19,03	22,07	19,70	9	$a = 0,34b + 0,51$
LA	0,701	2,00	-2,20	10,60	4,50	0,73	18,27	23,95	21,85	5	$a = 0,33b + 0,73$
LG	0,575	0,63	-0,13	19,85	3,32	0,13	45,39	46,01	44,05	32	$a = 1,01b + 0,13$
LPP	0,797	1,33	-1,24	10,66	4,52	0,46	20,34	23,86	21,94	8	$a = 0,37b + 0,46$
NUS2	0,144	n/a = 0	n/a = 0	9,36	4,84	-0,08	19,23	18,58	16,41	n/a = $\infty$	$a = 0,35b - 0,08$
RA	0,418	2,40	-3,36	6,87	2,61	0,92	15,21	26,72	21,84	3	$a = 0,27b + 0,92$
S	0,598	0,13	-0,12	15,17	7,25	0,05	20,50	20,74	20,67	117	$a = 0,38b + 0,05$
SL100	0,708	0,54	-0,47	12,86	5,81	0,18	21,14	22,28	18,64	24	$a = 0,39b + 0,18$
T80	0,625	0,36	-0,25	14,14	5,59	0,12	25,02	25,69	22,77	39	$a = 0,47b + 0,12$



**Tabulka 17** Smykové charakteristiky získané z prstencové smykové cely studovaných pomocných látek (*ShearScan, SS*)

<b>Materiál</b>	$d_{cons}$ (g/ml)	$\sigma_c$ (kPa)	$\sigma_t$ (kPa)	$\sigma_1$ (kPa)	$\sigma_2$ (kPa)	$\tau_c$ (kPa)	$\varphi$ (°)	$\varphi_e$ (°)	$\varphi_{sf}$ (°)	$ff_c$	$YL$
EP	0,653	2,48	-0,79	24,08	5,21	0,61	37,65	40,14	39,05	10	$a = 0,75b + 0,61$
GL70	0,807	3,30	-0,98	23,40	4,58	0,79	38,98	42,22	40,26	7	$a = 0,81b + 0,79$
LA	0,733	3,93	-1,26	19,20	3,70	0,97	37,54	42,48	41,61	5	$a = 0,77b + 0,97$
LG	0,580	2,87	-0,79	21,61	4,05	0,67	40,17	43,20	42,76	8	$a = 0,84b + 0,67$
LPP	0,860	3,10	-1,00	17,80	3,50	0,76	37,96	42,15	40,46	6	$a = 0,78b + 0,76$
NUS2	0,153	0,43	-0,22	15,16	5,10	0,13	29,15	29,83	29,50	35	$a = 0,56b + 0,13$
RA	0,423	7,10	-2,19	12,11	1,19	1,72	38,24	54,97	45,30	2	$a = 0,79b + 1,72$
S	0,687	2,32	-0,75	24,32	5,37	0,57	37,40	39,67	39,14	10	$a = 0,76b + 0,57$
SL100	0,787	2,87	-0,86	24,44	4,93	0,69	38,84	41,61	40,47	9	$a = 0,81b + 0,69$
T80	0,663	2,85	-0,75	27,03	5,04	0,65	40,92	43,28	42,53	9	$a = 0,87b + 0,65$

### 8.2.3 Vliv velikosti částic na smykové charakteristiky

Pro studium vlivu velikosti částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) na smykové parametry získané pomocí *JST* byly použity čtyři velikostní frakce sorbitolu v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$ . Výsledky jsou s hodnotami základních smykových parametrů ( $N = 3$ ) uvedeny v Tabulce 18 a byly součástí publikace.<sup>123</sup> Mezi kohezí  $\tau_c$  a středním rozměrem částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) byla pozorována nelineární závislost s minimem pro frakci 245  $\mu\text{m}$  ( $\tau_c = 0,02$  kPa), nejvyšší kohezi vykazovala frakce S-100 s nejmenšími částicemi. Tento závěr velmi dobře korespondoval s hodnotami tokové funkce s maximem pro velikostní frakci 245  $\mu\text{m}$ . Pro smykové parametry velikostních frakcí získané z prstencové smykové cely (Tabulka 19) byly výsledky koheze analogické a nejvyšší toková funkce zaznamenána opět pro frakci 245  $\mu\text{m}$ ; ostatní frakce byly srovnatelné ( $ff_c = 9$ ).

### 8.2.4 Vliv přídavku kohezivního materiálu na smykové charakteristiky

Pro studium vlivu přídavku kohezivního materiálu na smykové parametry byly použity dvě směsi sorbitolu s Rebaudioside A (S-0,2RA; S-0,5RA) a tři směsi Excipress s bezvodou laktosou (3EP-1LA; 1EP-1LA a 1EP-3LA). Smykové parametry generované z obou testerů jsou shrnuty v Tabulkách 18-19.

Na rozdíl od hodnocení přídavku RA pomocí empirických metod (*HR* a *SA*), umožnilo přesnější a citlivější měření pomocí smykového testu zaznamenat zhoršení sypných vlastností S. Z Tabulky 18 je patrné, že i velmi malý přídavek RA (0,2 % resp. 0,5 %) způsobil signifikantní (ANOVA,  $p < 0,0001$ ) zvýšení koheze (0,08 kPa resp. 0,11 kPa) oproti S. To korespondovalo s poklesem  $ff_c$  z 63 a 48. Tento poznatek je důležitý z pohledu formulace směsí prášků, např. tabletoviny, neboť signifikantní zhoršení tokových vlastností může na rozdíl od velmi dobře sypného sorbitolu pro přímé lisování být ještě výraznější při použití pomocných látek s horšími sypnými vlastnostmi nebo léčivými látkami, které se obecně sypou rovněž problematicky. Výsledky hodnocení byly součástí publikace.<sup>121</sup>

V případě tří směsí laktos bylo zjištěno, že s rostoucím přídavkem LA hodnota koheze stoupala,  $ff_c$  klesla z hodnoty 42 na 10 pro *JST*, resp. z hodnoty 9 na 6 pro *SS*. Výsledky jsou zcela v souladu s poklesem sypnosti prokázané dříve uvedenými empirickými metodami *HR* a *SA*.

**Tabulka 18** Smykové charakteristiky získané z translační smykové cely pro velikostní frakce a směsi (*Jenike shear tester, JST*)

<i>Material</i>	$d_{cons}$ (g/ml)	$\sigma_c$ (kPa)	$\sigma_t$ (kPa)	$\sigma_1$ (kPa)	$\sigma_2$ (kPa)	$\tau_c$ (kPa)	$\varphi$ (°)	$\varphi_e$ (°)	$\varphi_{sf}$ (°)	$ff_c$	<i>YL</i>
S-100	0,543	0,48	-0,42	14,27	6,45	0,16	21,31	22,22	21,07	30	$a = 0,39b + 0,16$
S-158	0,547	0,16	-0,13	14,50	6,65	0,05	21,51	21,80	21,02	91	$a = 0,39b + 0,05$
S-245	0,554	0,07	-0,06	14,83	6,70	0,02	22,13	22,26	21,66	212	$a = 0,41b + 0,02$
S-346	0,543	0,25	-0,24	14,06	6,75	0,09	20,13	20,61	19,78	56	$a = 0,37b + 0,09$
S-0,2RA	0,592	0,25	-0,15	15,78	5,74	0,08	27,44	27,74	26,23	63	$a = 0,53b + 0,08$
S-0,5RA	0,589	0,36	-0,21	17,18	6,19	0,11	27,58	28,00	27,31	48	$a = 0,51b + 0,11$
3EP-1LA	0,690	0,35	-0,22	14,76	5,56	0,11	26,35	27,00	24,41	42	$a = 0,50b + 0,11$
1EP-1LA	0,688	1,01	-0,65	16,60	6,10	0,32	25,97	27,57	26,79	16	$a = 0,49b + 0,32$
1EP-3LA	0,692	1,02	-0,99	10,05	4,44	0,36	19,96	22,82	20,02	10	$a = 0,36b + 0,36$

**Tabulka 19** Smykové charakteristiky získané z prstencové smykové cely pro velikostní frakce a směsi (*ShearScan, SS*)

<b>Materiál</b>	$d_{cons}$ <b>(g/ml)</b>	$\sigma_c$ <b>(kPa)</b>	$\sigma_t$ <b>(kPa)</b>	$\sigma_1$ <b>(kPa)</b>	$\sigma_2$ <b>(kPa)</b>	$\tau_c$ <b>(kPa)</b>	$\varphi$ <b>(°)</b>	$\varphi_e$ <b>(°)</b>	$\varphi_{sf}$ <b>(°)</b>	$ff_c$	$YL$
S-100	0,647	3,14	-0,81	26,73	4,87	0,71	41,22	43,74	42,78	9	$a = 0,88b + 0,71$
S-158	0,657	2,82	-0,75	26,03	4,75	0,64	41,22	43,62	42,51	9	$a = 0,88b + 0,64$
S-245	0,657	2,75	-0,65	26,77	4,58	0,60	42,86	45,08	43,57	10	$a = 0,93b + 0,60$
S-346	0,643	2,85	-0,78	25,92	4,98	0,66	40,28	42,75	41,75	9	$a = 0,85b + 0,66$
S-0,2RA	0,717	2,81	-0,76	26,63	5,02	0,65	40,61	43,04	42,31	10	$a = 0,86b + 0,65$
S-0,5RA	0,710	2,94	-0,80	27,47	5,28	0,68	40,20	42,67	42,33	8	$a = 0,85b + 0,68$
3EP-1LA	0,707	2,76	-0,91	24,00	5,26	0,69	37,17	39,90	39,14	9	$a = 0,76b + 0,69$
1EP-1LA	0,703	3,09	-1,06	26,00	5,86	0,78	36,36	39,34	39,14	8	$a = 0,74b + 0,78$
1EP-3LA	0,710	3,30	1,20	18,17	3,92	0,86	35,56	40,15	39,34	6	$a = 0,71b + 0,86$

## 8.3 Dynamické sypné chování

### 8.3.1 Rychlost sypání

Doporučenou metodou hodnocení sypných vlastností je měření rychlosti sypání konstantního množství materiálu otvorem násypky.<sup>6,9</sup> Podmínkou je dosažení rovnoměrného toku bez poruch, které je charakteristické pro volně sypné materiály.

Vysypání práškového materiálu z násypky závisí na jeho fyzikálně-chemických vlastnostech (velikost, tvar, povrch apod.), důležité je také dodržení doporučené geometrie násypky.<sup>81,82</sup> Normovaná geometrie bere do úvahy vztahy mezi průměrem násypky  $D$  (cm), průměrem otvoru  $D_0$  (cm), středním rozměrem částic  $x$  (cm) a výškou vrstvy prášku  $H$  (cm). Výběr vhodné násypky (kónická, válcová) závisí na sypaném materiálu. Obecně se doporučuje válcová násypka, u které je vliv stěny při pohybu materiálu násypkou eliminován. Optimální velikost otvoru stanovena není a musí se pro daný materiál určit experimentálně. V této práci byla použita kónická nerezová násypka automatického testeru s vnitřním úhlem stěny ( $40^\circ$ ), jak je diskutováno dále.

### 8.3.2 Vliv velikosti otvoru na rychlost sypání

V počáteční fázi studia vlivu velikosti otvoru  $D_0$  (cm) na hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s) čtyř velikostních frakcí sorbitolu v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$ , kdy ještě na pracovišti nebyl k dispozici tester Erweka, byl použit přístroj Automated powder analyzer and granulate testing system, type PTG. Nerezová kónická násypka (300,0 ml, sklon  $40^\circ$ ) byla rovnoměrně naplněna 50,0 g materiálu a byly využity 4 otvory o průměru 0,6; 0,8; 1,0 a 1,5 cm. Přehledná tabulka s hodnotami průměrné rychlosti sypání ( $N = 10$ ) jednotlivými otvory je součástí publikace.<sup>124</sup>

Pro modelaci nelineární závislosti mezi rychlostí sypání a průměrem otvoru byla použita rovnice Jones-Pilpel (Rovnice 10).<sup>100</sup> Pro soubor vzorků se parametr rovnice  $A$  pohyboval v rozmezí 1,179-1,402 a exponent  $n$  v rozmezí 2,34-2,67. Výsledky byly doplněny korelačním koeficientem  $R$  v rozmezí 0,9984-0,9998, který dokumentuje vhodnost matematického modelu.

Cílem práce bylo vybrat vhodný průměr otvoru pro testování sypnosti a případně budoucí porovnání vzorků dalších látek. Po dosazení aktuálních parametrů  $A$  a  $n$  do Rovnice 17 byl proveden odhad rychlosti sypání  $Q_p$  jednotlivými otvory násypky, výsledky byly porovnány s experimentálně získanou hodnotou  $Q$  a byla sledována přesnost zpětného odhadu pomocí relativní procentuální odchylky pro jednotlivé otvory. Nejnižší procentní odchylka (2,5 %) byla zaznamenána pro otvor 1,0 cm. Tento otvor byl závěrem doporučen pro hodnocení rychlosti sypání.<sup>124</sup>

Jak bude komentováno dále, byl otvor 1,0 cm nadále využíván pro další látky za účelem vzájemného porovnání vlivu materiálových charakteristik na rychlost sypání. Kromě výše uvedených jsou všechny další výsledky, které jsou součástí této disertační práce, získány pomocí automatického testeru Erweka, jak je uvedeno v metodické části, a to včetně výsledků pro frakce sorbitolu (opakovaný experiment).

Pro systematický výzkum závislosti hmotnostní rychlosti sypání  $Q$  (g/s) na průměru otvoru modelové kónické násypky 200,0 ml s vnitřním sklonem  $40^\circ$  byly použity všechny již dříve uvedené farmaceutické pomocné látky, čtyři velikostní frakce sorbitolu, pět směsí excipientů. Zvláštní skupinu vzorků tvoří šest velikostních frakcí granulátu připraveného ze sorbitolu vlhkou granulací (WGS). S výjimkou Neusilin US2 byla násypka rovnoměrně naplněna 100,0 g materiálu. Vzhledem k nízké sypné hustotě ( $d_b = 0,154$  g/ml;  $d_c = 0,160$  g/ml) bylo možné použít pro Neusilin US2 k naplnění násypky pouze 20,0 g materiálu. Výsledky hmotnostní rychlosti sypání otvory o průměru  $D_0 = 0,6; 0,8; 1,0; 1,2$  a  $1,5$  cm jsou uvedeny v Tabulce 20-21.

Z Tabulky 20 je zřejmé, že při testování rychlosti sypání nemohla být celá škála otvorů použita pro všechny vzorky pomocných látek a jejich směsí, studovaných v této práci. Byly pozorovány různé poruchy sypání, které v případě Rebaudioside A a Lactopress Anhydrous neumožnily měření realizovat.

Pro Excipress, Lactopress Granulated, Sorbitol a Tablettose 80 byla rychlost sypání zjištěna pro všechny uvedené průměry. Vysypání materiálu z násypky proběhlo bez poruch a sypání bylo rovnoměrné (*uniform mass flow*), materiály je možné charakterizovat jako volně sypné. Dobrá sypnost těchto materiálů byla komentována již v předchozích částech.

Poruchy toku pro nejmenší otvor (0,6 cm) byly pozorovány pro Neusilin US2 a SpheroLac 100. Tok neodpovídal požadavku "uniform steady state". Přestože při subjektivním posouzení sypnosti NUS2 je tento materiál ( $x_{50} = 129 \mu\text{m}$ ) vnímán jako excelentně sypný (viz výsledky statického testování sypnosti), jeho tok otvorem byl limitován, což pravděpodobně souvisí s jeho nízkou hustotou (porézní struktura aluminosilikátu, Obrázek 44 f). Byla také pozorována tendence tvořit elektrostatický náboj, což spolu se schopností zadržovat/uvolňovat vzduch z vrstvy, komplikovalo průtok otvorem násypky tohoto voluminózního materiálu.

Výrazné problémy s průtokem otvorem násypky byly pozorovány pro GranuLac 70 a Lactose PP. V obou případech docházelo ke tvorbě kráterů (tunelu) a klenby nad výsypným otvorem. Ve sledovaném rozmezí bylo rychlost sypání možné změřit pouze pro otvor 1,5 cm a tok materiálů můžeme popsat jako nerovnoměrný (*funnel flow*).

**Tabulka 20** Rychlost sypání studovaných pomocných látek otvory násypky

otvor (cm)	Q (g/s)				
	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5
EP	1,48	2,79	4,79	7,43	14,0
GL70	*	*	*	*	12,8
LA	*	*	*	*	*
LG	1,37	3,09	5,22	8,14	13,9
LPP	*	*	*	*	13,1
NUS2	*	0,25	0,49	0,78	1,40
RA	*	*	*	*	*
S	2,26	5,47	9,71	15,5	27,3
SL100	*	2,98	5,32	8,07	13,8
T80	1,51	3,02	4,72	7,49	13,3

\* nesype se

**Tabulka 21** Rychlost sypání velikostních frakcí sorbitolu, granulátu a směsí

otvor (cm)	Q (g/s)				
	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5
S-100	1,96	3,90	6,69	10,1	16,7
S-158	2,41	5,37	9,28	14,2	23,4
S-245	2,46	5,74	10,5	16,0	27,2
S-346	2,37	5,66	10,2	16,0	27,5
WGS-245	2,15	5,61	10,5	20,3	45,1
WGS-346	1,93	5,28	10,1	19,4	43,9
WGS-447	1,67	4,48	8,57	16,6	37,4
WGS-561	1,51	4,04	7,85	15,3	33,6
WGS-669	1,40	3,64	7,35	14,7	33,3
WGS-843	1,31	3,40	7,06	14,3	32,5
S-0,2RA	2,16	5,30	9,59	15,1	26,5
S-0,5RA	2,06	5,08	9,43	14,7	25,9
3EP-1LA	*	2,46	3,59	6,50	11,69
1EP-1LA	*	*	2,83	4,37	7,55
1EP-3LA	*	*	*	*	4,84

\* nesype se

### 8.3.3 Vliv velikosti částic na rychlost sypání

Velikostní frakce sorbitolu (S-100, S-158, S-245 a S-346) vykazovaly výbornou sypnost, tok všemi otvory byl rovnoměrný a bez poruch. Podobně je možné hodnotit také průběh měření pro velikostní frakce granulátu ze sorbitolu (WGS-245, WGS-346, WGS-447, WGS-561, WGS-669 a WGS-843).

Pro studium vlivu velikosti částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) na hmotnostní rychlost sypání  $Q$  (g/s) byl využit otvor o průměru 1,0 cm, který byl vyhodnocen jako optimální z předchozího experimentu.<sup>124</sup> Byla pozorována nelineární závislost hmotnostní rychlosti sypání na středním rozměru částic  $x$  s maximem pro frakci 245  $\mu\text{m}$  (12,7 g/s). Tento závěr



dobře koresponduje se zjištěními zmíněnými v předchozí části diskuze, kdy frakce 245  $\mu\text{m}$  měla nejnižší kohezi a nejvyšší tokovou funkci. Výsledky jsou součástí publikace.<sup>123</sup>

#### **8.3.4 Vliv přídavku kohezivního materiálu na rychlost sypání**

Všechny směsi sorbitolu s přídavkem 0,2 a 0,5 % Rebaudioside A byly volně sypné. V porovnání se sorbitolem však rychlost sypání směsí se stoupajícím přídavkem RA v celém rozsahu použitých průměrů otvorů klesala. Významné snížení hmotnostní rychlosti sypání  $Q$  (g/ml) pro otvor 1,0 cm vlivem přídavku RA bylo prokázáno analýzou rozptylu (ANOVA,  $p < 0,0001$ ). Výsledky jsou součástí publikace<sup>121</sup> a jsou uvedeny i v Tabulce 21.

V případě směsí Excipress s bezvodou laktosou (LA) byly zaznamenána blokáda průtoku nejmenším otvorem 0,6 cm již při nejmenším přídavku LA (25 %). Směs s obsahem 50 % LA se sypala až otvorem 1,0 cm, při 75 % přídavku LA až největším otvorem 1,5 cm. Rostoucí přídavek LA postupně zhoršoval sypné vlastnosti Excipress.

Hodnocení vlivu přídavku LA na rychlost sypání EP otvorem o průměru 1,0 cm je součástí publikace.<sup>122</sup> Pro směs 1EP-3LPA bylo pozorováno zablokování otvoru násypky díky kohezivnímu chování malých částic LA.

#### **8.3.5 Rovnice sypání**

Rychlost sypání je ovlivněna průměrem otvoru násypky, rozměrem částic a jejich hustotou. Vztah mezi zmíněnými veličinami popisují rovnice sypání; nejčastěji používané rovnice jsou uvedeny v teoretické části. Jejich využití je deklarováno pro volně sypné monodisperzní materiály. Většina farmaceutických materiálů má ale střední rozměr mnohem menší.

Protože v oblasti farmacie byl v poslední době zaznamenán velký pokrok ve využití moderních technologií v přípravě moderních pomocných látek, které zůstávají volně sypné díky speciálně upravenému povrchu i přes svůj malý rozměr, je v této práci proto studována možnost využití tradičních rovnic sypání pro farmaceutické

pomocné látky určené pro přímé lisování: EP, LG, T80, S, frakce sorbitolu, příp. granulátu ze sorbitolu.

**Rovnice Beverloo** et al<sup>91</sup> (*BEq*, Rovnice 8) je používána především v technickém sypání a je obecně limitována na monodisperzní částice o velikosti větší než 500  $\mu\text{m}$ ,<sup>81</sup> příp. 250  $\mu\text{m}$ .<sup>95</sup> *BEq* rovnice má dva parametry, prvním je bezrozměrný koeficient vysypání *C* (*discharge coefficient*), jehož hodnota se pohybuje v rozmezí  $0,55 < C < 0,65$ <sup>81</sup> Druhý bezrozměrný parametr je tvarový faktor *k* (*shape factor*) jehož hodnota se pohybuje v rozmezí  $1 < k < 2$ .<sup>92</sup>

Z upraveného tvaru rovnice (Rovnice 16), který je vhodný pro grafické vyjádření lineární regrese mezi *Q* a *D<sub>0</sub>*, byl ze směrnice (*slope*) získán parametr *C* a z parametru posunu (*intercept*) tvarový faktor *k*. Výsledky pro studované materiály jsou uvedeny v Tabulce 22. Data jsou doplněna o korelační koeficient *R*. Hodnoty koeficientů *C* a *k* jsou mimo uvedená rozmezí a je zřejmé, že pro modelaci závislosti *Q–D<sub>0</sub>* u polydisperzních materiálů není tato rovnice vhodná.

V případě velikostních frakcí sorbitolu 245 a 346  $\mu\text{m}$  (Tabulka 22) byly nalezené hodnoty koeficientů v uváděném rozmezí a výsledky potvrdily platnost rovnice pro frakce větší než 200  $\mu\text{m}$  v souladu s autory Danish a Parrott.<sup>95</sup> Po dosazení aktuálních parametrů byla vyjádřena přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání *Q<sub>p</sub>* 4,2 a 3,5 % pro frakce S-245, resp. S-346.

Možnost využití rovnice Beverloo byla studována také pro velikostní frakce granulátu ze sorbitolu. Rychlost sypání s rostoucí velikostí částic klesá, což je patrné při porovnání výsledků sypání stejným otvorem (Tabulka 21). Hodnoty koeficientu *C* a *k* byly opět mimo uváděná rozmezí (Tabulka 22), přestože velikostní frakce granulátů jsou v uváděném rozmezí platnosti rovnice. Možnou příčinou může být to, že sorbitol, který byl použit pro přípravu granulátu, byl již upraven pro přímé lisování a jeho dalším zpracováním vlhkou granulací došlo ke změně povrchových vlastností, které ovlivnily jeho sypání otvorem.

Pro farmaceutické materiály se častěji využívá **rovnice Jones-Pilpel**<sup>100</sup>(*JPEq*, Rovnice 10), která není limitována velikostí částic. Podobně jako *BEq* se používá pro monodisperzní materiály. Její použitelnost byla sledována jako v předchozím případě

pro zmíněné pomocné látky a velikostní frakce. Z upraveného tvaru  $JPEq$  (Rovnice 17), který je vhodný pro grafické vyjádření závislosti  $Q-D_0$ , byly z mocninné regrese získány parametry  $A$  a  $n$ . Výsledky pro studované materiály jsou uvedeny v Tabulce 22. Hodnoty jsou doplněny o koeficient korelace  $R$ .

Pro přímo lisovatelné excipienty byly zjištěny hodnoty parametru  $A$  v rozmezí 1,201-1,585 a hodnoty exponentu  $n$  v rozmezí 2,44-2,73. Přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání  $Q_p$  se po dosazení aktuálních parametrů pohybovala v rozmezí 2,7 – 3,8 %.

S výjimkou S-100 byly výsledky  $JPEq$  pro ostatní velikostní frakce sorbitolu podobné jako pro  $BEq$ . Přesnost zpětného odhadu  $Q_p$  se pohybovala v rozmezí 1-4,2 % (Tabulka 22)

Pro velikostní frakce granulátu ze sorbitolu WGS byly zjištěny vysoké hodnoty exponentu  $n > 3$ . To by mohlo vysvětlit, proč nebyla rovnice  $BEq$  s konstantním exponentem 2,5 k modelaci sypání vhodná. Výsledky přesnosti zpětného odhadu  $\Delta$  v rozmezí 2,4 – 3,0 % a vysoké hodnoty koeficientů korelace  $R$  (Tabulka 22) ukazují na použitelnost  $JPEq$  rovnice.

Pro účely standardizace při testování sypnosti ve farmaceutické technologii nejsou zmíněné empirické rovnice sypání  $BEq$  a  $JPEq$  vhodné. Kromě poměrně náročné matematické manipulace (grafický odečet parametrů), zahrnují bezrozměrné empirické koeficienty s komplikovanou fyzikální interpretací. V této práci byla studována možnost využití zjednodušeného modelu založeného na obecné **mocninné rovnici**  $PREq$  (Rovnice 18). Podobně jako u  $JP$  rovnice, rovnice nebere do úvahy velikost částic. Pomocí této rovnice byla modelována experimentální data závislosti rychlosti sypání  $Q$  (g/s) na průměru otvoru  $D_0$  (cm). Přehled výsledků pro studované pomocné látky, velikostní frakce sorbitolu a granulátu sorbitolu, včetně koeficientů korelace  $R$ , je shrnut v Tabulce 22.

Po vyjádření objemové rychlosti sypání  $Q_v$  (ml/s) jsou parametry rovnice určeny z mocninné regrese závislosti  $Q_v-D_0$ . Pro zpětný odhad  $Q_p$  je nutné převést objemovou rychlost na rychlost hmotnostní  $Q$  (g/s). Parametr  $k_l$  (g/s) má jednoduchou fyzikální

interpretaci, neboť vyjadřuje odhad rychlosti sypání jednotkovým otvorem (1,0 cm) a má stejnou jednotku jako rychlost sypání g/s.

Rozdíl mezi vypočítaným parametrem  $k_I$  a naměřenou hodnotou rychlosti sypání  $Q$  otvorem 1,0 cm, byl pro pomocné látky, u nichž byla rychlost tímto otvorem hodnotitelná, cca 5 %; pro velikostní frakce sorbitolu a jeho připraveného granulátu cca 6 %. Z uvedeného vyplývá, že navržená mocninná rovnice je slibná pro standardizaci testování sypnosti ve farmaceutické technologii a její použití bude dále testováno.

**Tabulka 22** Parametry rovnic sypaní studovaných pomocných látek a velikostních frakcí sorbitolu a jeho granulátu

	Beverloo rovnice				Jones-Pilpel rovnice				Mocninná rovnice			
	<i>C</i> (-)	<i>k</i> (-)	<i>R</i>	Δ (%)	<i>A</i> (-)	<i>n</i>	<i>R</i>	Δ (%)	<i>k<sub>I</sub></i> (g/s)	<i>n</i>	<i>R</i>	Δ (%)
EP	0,25	-0,07	0,9987	3,5	1,585	2,44	0,9987	3,8	4,94	2,44	0,9988	3,8
LG	0,30	-0,65	0,9995	2,6	1,457	2,51	0,9992	2,7	5,15	2,51	0,9988	2,6
S	0,56	4,64	0,9996	2,6	1,201	2,71	0,9989	3,5	9,47	2,70	0,9989	3,5
T80	0,24	-3,40	0,9992	2,5	1,573	2,35	0,9991	2,7	4,97	2,35	0,9991	2,7
S-100	0,30	-7,21	0,9996	1,8	1,402	2,34	0,9998	1,0	6,59	2,34	0,9998	1,1
S-158	0,44	-1,75	0,9988	3,7	1,233	2,48	0,9988	3,5	8,92	2,47	0,9988	3,6
S-245	0,54	0,94	0,9988	4,2	1,179	2,62	0,9984	4,2	9,90	2,62	0,9984	4,2
S-346	0,55	1,20	0,9992	3,5	1,195	2,67	0,9987	4,0	9,78	2,66	0,9986	4,1
WGS-245	1,05	7,80	0,9980	4,2	1,084	3,20	0,9992	3,0	11,1	3,20	0,9991	3,0
WGS-346	1,06	5,95	0,9987	3,5	1,095	3,29	0,9993	2,7	10,5	3,29	0,9993	2,8
WGS-447	0,96	4,59	0,9983	3,8	1,128	3,28	0,9993	2,7	8,94	3,27	0,9993	2,7
WGS-561	0,89	3,78	0,9983	4,2	1,160	3,31	0,9994	2,5	8,23	3,31	0,9994	2,4
WGS-669	0,87	3,41	0,9975	5,9	1,185	3,36	0,9994	2,4	7,71	3,36	0,9994	2,4
WGS-843	0,90	2,86	0,9971	6,9	1,187	3,42	0,9994	2,8	7,40	3,42	0,9994	2,8

### 8.3.6 Lavinové testování

Relativně novou metodu hodnocení sypaných vlastností reprezentuje studium dynamického sypaného chování v rotujícím bubínku. Kromě sledování počtu lavin v čase nabízejí modernější přístroje také dynamickou analýzu obrazu obrysové čáry lože prášku při rotaci. Bylo zjištěno, že zjištěné parametry lavin velmi dobře charakterizují sypané chování farmaceutických pomocných látek s přímou vazbou na jejich zpracovatelnost.<sup>75,76,125,126</sup> Obecně je lavinové testování výhodnější spíše pro testování soudržnějších materiálů.<sup>69</sup>

V experimentální práci byl pro dynamické hodnocení již dříve uvedené široké škály pomocných látek, velikostních frakcí a směsí látek, využit rotující bubínek Revolution powder analyzer. Válec o průměru 110,0 mm byl naplněn konstantním objemem materiálu, tj. 118,3 ml, který zaujímal celkem 36,0 % z celkového objemu válce (Obrázek 40 b). Pro všechny studované materiály byla zvolena konstantní rychlost otáčení 0,5 otáček/min. Byla vybrána testovací metoda Flowability, která je vhodná právě pro měření sypanosti prášků při nízkých zátěžových situacích. Dále komentované výsledky byly převážně prezentovány formou vědecké publikace.<sup>122</sup>

Rozdílné chování partikulárních materiálů v rotujícím bubínku je možné charakterizovat různými režimy, které odpovídají tokovým charakteristikám materiálů.<sup>79,80</sup> Na základě lavinového chování byly testované materiály rozděleny do tří kategorií: sesuvné, kaskádové a přejevové proudění (Obrázek 47-48).

Sesuvné proudění (*slumping*) bylo pozorováno u sorbitolu a jeho dvou velikostních frakcí (S-245, S-346), které byly již dříve charakterizovány jinými metodami jako výborně sypané. Tento charakter chování ukazuje, že tření mezi částicemi a kontaktní stěnou je nižší než mezičásticové síly. Chování neovlivnil ani přídavek RA v použitých nízkých koncentracích (S-0,2RA a S-0,5RA).

Pro většinu použitých vzorků: Excipress, Lactopress Granulated, Neusilin US2, SpheroLac 100, Tablettose 80 bylo pozorováno kaskádové proudění (*cascading*); stejné chování vykazovaly také dvě velikostní frakce sorbitolu (S-100, S-158). S nižší velikostí částic se jejich soudržnost zvyšuje. Do této skupiny byla zařazena

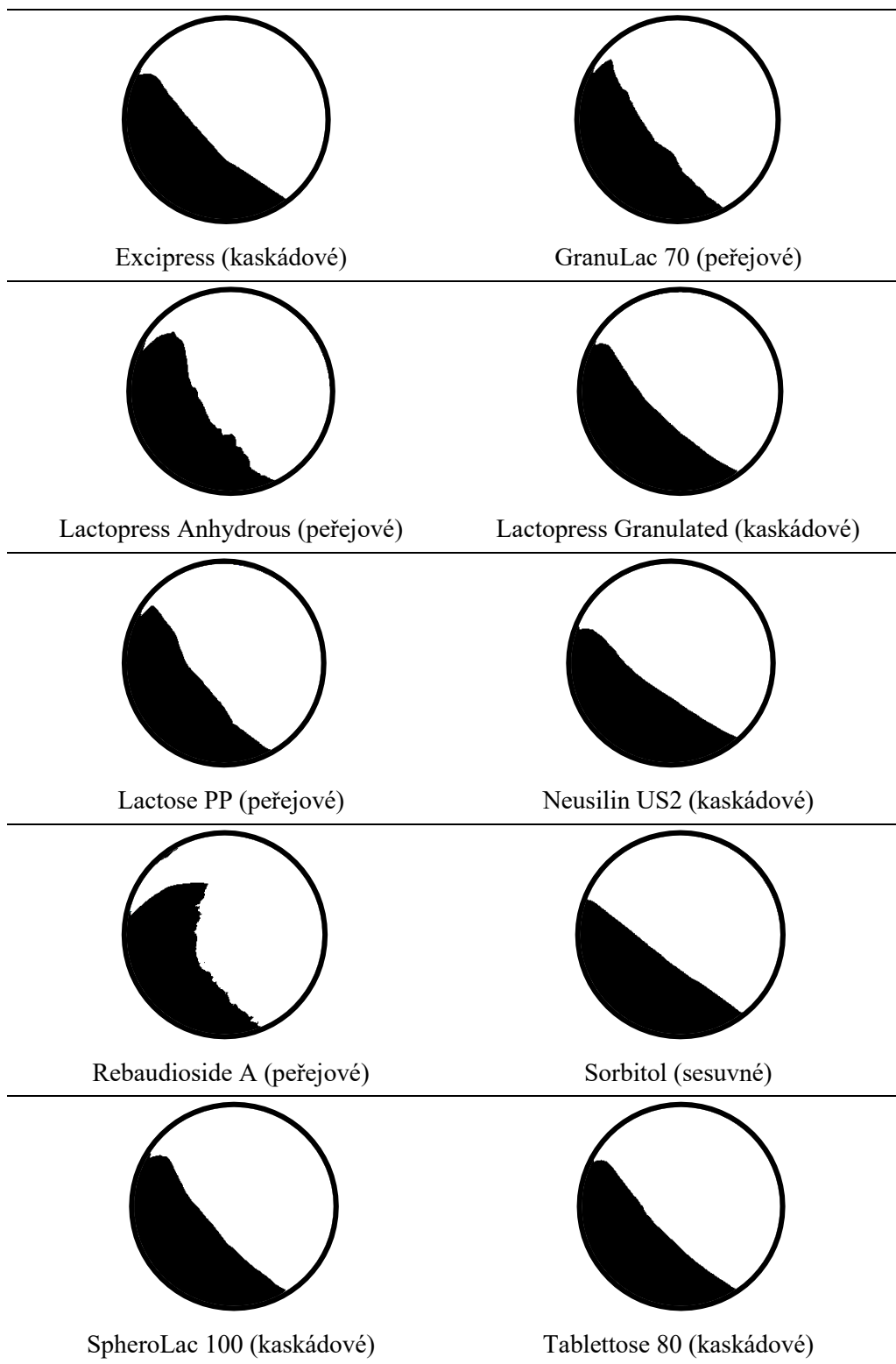
také směs Excipress s bezvodou laktosou v poměru 3:1, kdy malý podíl LA ovlivnil chování EP v rotujícím bubnu jen nepatrně.

GranuLac 70, Lactopress Anhydrous, Lactose PP a Rebaudioside A vykazovaly peřejové proudění (*cataracting*), které je typické pro soudržnější materiály. tento typ chování byl registrován také pro směsi EP s LA v poměru 1:1 a 1:3.

V případě GL70 a LPP byla pozorována menší náběžná hrana, než pro dvojici LA a RA. Náběžná hrana souvisí se soudržností částic, výsledky jsou tedy v souladu se zjištěnými hodnotami Hausnerova poměru a sypného úhlu, kdy GL70 a LPP byly zahrnuty do skupiny s přiměřeným tokem, zatímco hodnoty *HR* pro LA a RA odpovídaly průměrným sypným vlastnostem. Výhodnost testování v bubínku je zřejmá, neboť díky blokádě otvoru násypky nebylo pro tyto látky možné určit hodnoty statického sypného úhlu.

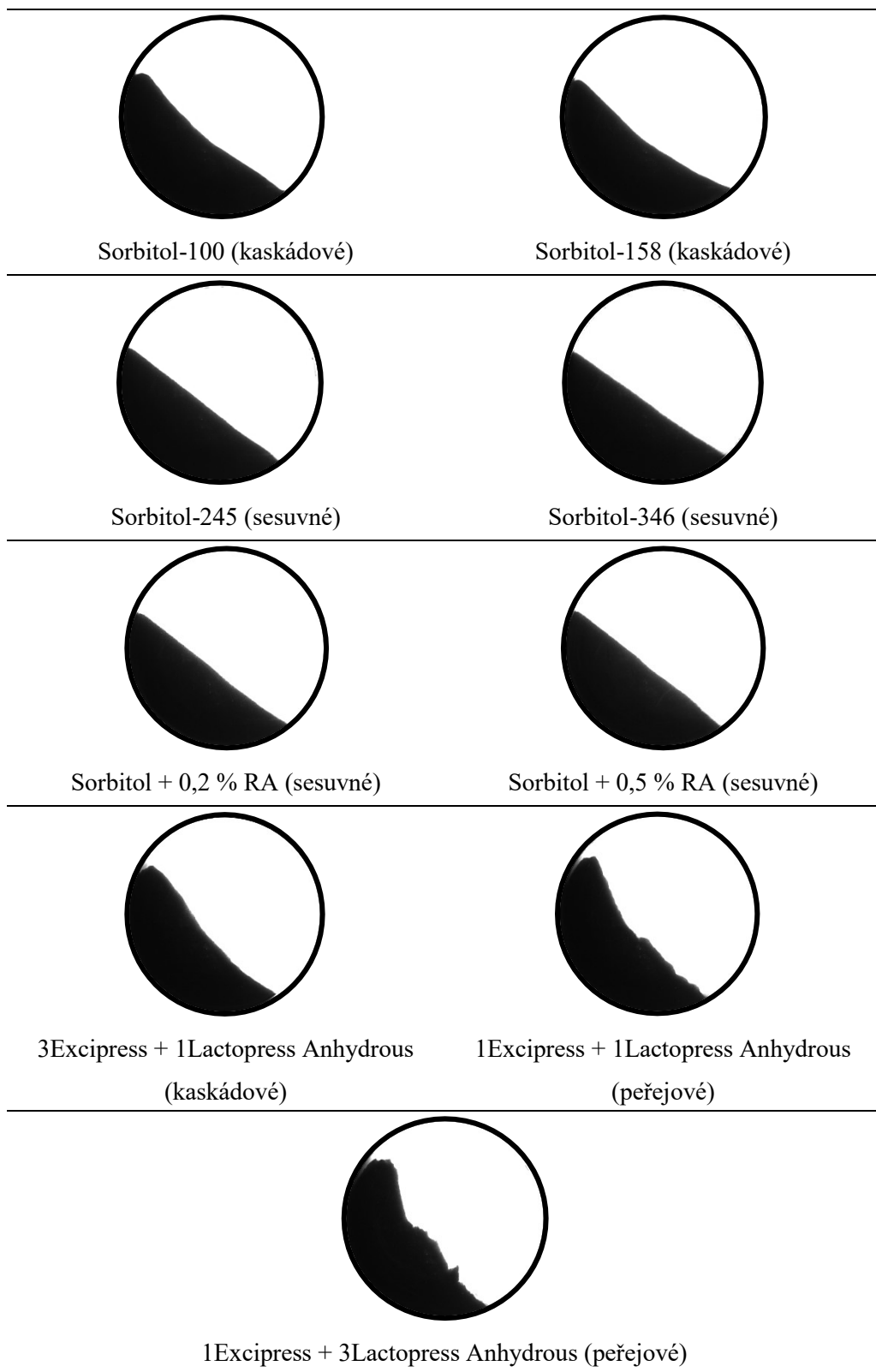
V Tabulce 23-24 jsou shrnuty průměrné hodnoty lavinových parametrů určené ze snímků lavin, jak bylo uvedeno v metodické části. V maximální pozici (Obrázek 41 a), těsně před zahájením výskytu laviny, byl odečten lavinový úhel, *AA* (°), dále energie laviny *AE* (kJ/kg), která byla vypočítána z rozdílu energií před a po lavině. Současně byl registrován čas mezi jednotlivými lavinami *AT* (sec) a počet lavin *AN* během celkové doby trvání experimentu (264 sec).

Zvýšené hodnoty *AA* a *AE*, a naopak snížený počet lavin lze očekávat u kohezivnějších materiálů.<sup>125,126</sup> Pro sledované vzorky pomocných látek byly registrovány hodnoty *AA* v rozmezí 37,88-59,62°, *AE* v rozmezí 9,60-51,10 kJ/kg a *AT* v rozmezí 2,02-5,42 sec.



**Obrázek 47** Lavinové režimy vstupních materiálů





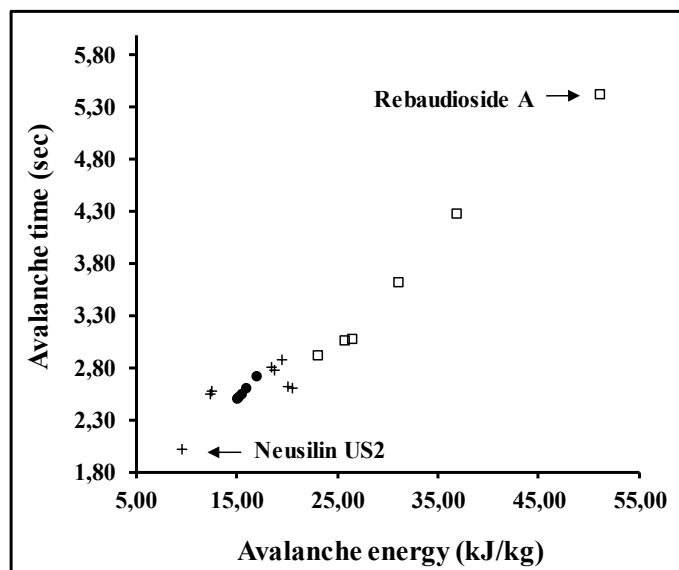
**Obrázek 48** Lavinové režimy velikostních frakcí a směsí: sesuvné (slumping), kaskádové (cascading) a přejeové (cataracting)

Na Obrázku 49 je zobrazena korelace mezi  $AE$  a  $AT$ . Studované pomocné látky jsou rozmístěny v souladu s lavinovým režimem. Materiály se sesuvným prouděním (●) (S, S-245, S-346, S-0,2RA, S-0,5RA, 3EP-1LA) jsou umístěny ve spodní části grafu, uprostřed jsou materiály s kaskádovým prouděním (+) (EP, LG, SL100, T80) s výjimkou NUS2 a S-100, S-158 a v horní části jsou zbývající materiály (GL70, LPP, LA, RA, 1EP-1LA a 1EP-3LA), které vykazovaly peřejové proudění (□). Vzájemná korelace experimentálních dat byla hodnocena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu ( $SRCC$ ), který je vhodný pro nelineární vztahy, a také Pearsonova korelačního koeficientu ( $PCC$ ), který se využívá výhradně pro lineární závislosti a je citlivější pro odlehle hodnoty. Byly zjištěny relativně vysoké hodnoty pro  $SRCC$  (0,68;  $p = 0,0041$ ) a  $PCC$  (0,74;  $p = 0,003$ ).

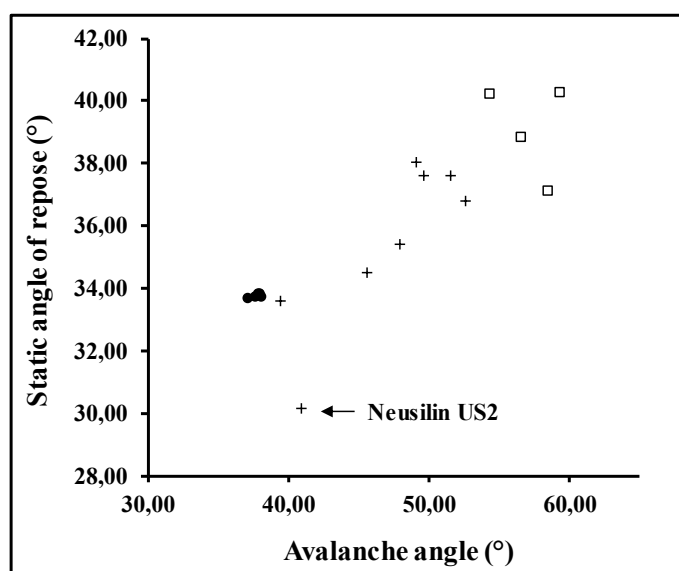
Z grafu je zřetelné, že materiály s rostoucí soudržností mají vyšší hodnotu  $AE$  a delší prodlevu mezi jednotlivými lavinami ( $AT$ ). Nejnižší hodnota  $AE$  (9,60 kJ/kg) a nejkratší  $AT$  (2,02 s) byla zjištěna pro Neusilin US2, což je v souladu s jeho již dříve zmíněnými výbornými sypnými vlastnostmi ( $SA = 30^\circ$ ,  $HR = 1,13$ ), danými především sférickým tvarem částic. Při sledování v bubínku byla pozorována tendence k tvorbě elektrostatického náboje a vytváření kaskád. To koresponduje s chováním NUS2 během sypání otvorem násypky spojeným s neočekávanými poruchami sypání u nejmenšího otvoru 0,6 cm. Bližší výzkum povrchových sil a elektrostatického náboje však nebyl v této práci prováděn.

Nejvyšší hodnoty  $AE$  a  $AT$  byly zjištěny pro RA, tedy nejsoudržnější materiál z celé skupiny testovaných vzorků, který měl také nejvýraznější peřejové proudění.

Pro srovnání výsledků měření statického sypného úhlu,  $SA$  s lavinovým úhlem,  $AA$  byly hodnoty vyneseny do grafické závislosti (Obrázek 50). Jak je uvedeno výše, materiály jsou uspořádány do tří skupin na základě již zmíněného rozdělení podle lavinových režimů. Výsledky ukazují dobrou korelaci mezi experimentálními výsledky  $SA$  a  $AA$ . Některé údaje však bohužel chybí, protože pro kohezivní vzorky RA a LPA nemohla být díky bloádě největšího otvoru násypky (2,5 cm) zjištěna žádná hodnota  $SA$  (Tabulka 14).



**Obrázek 49** Korelace mezi lavinovou energií ( $AE$ ) a časem ( $AT$ )



**Obrázek 50** Závislost mezi lavinovým (dynamickým) a statickým sypným úhlem

Pro hodnocení vzorků byla rovněž zaznamenána energie potřebná ke spuštění laviny,  $BE$  (kJ/kg). Pro různé vzorky uvedené v Tabulce 23 se hodnoty  $BE$  pohybovaly v rozmezí 39,69-112,94 kJ/kg. Porovnáním výsledků ze smykového testování bylo zjištěno, že hodnoty  $BE$  dobře korespondují s hodnotami koheze  $\tau_c$  (kPa) a tokové funkce  $ff_c$ . Zdá se, že tato hodnota tedy mnohem lépe charakterizuje vlastnosti materiálů než zmíněná  $AE$  a bude předmětem dalšího detailnějšího zkoumání v budoucnu pro další materiály.

Kromě výše uvedených lavinových charakteristik, poskytuje použitý rotační bubínek také hodnoty tzv. Hurstova exponentu,  $AH$ , který umožňuje zjistit, zda je chování vzorku náhodné nebo vykazuje trendy. Antiperzistentní chování, tedy střídání lavin s nižším a vyšším výkonem, bylo pozorováno pro GranuLac 70, Lactopress Anhydrous, Lactopress Granulated, Neusilin US2, Rebaudioside A a SpheroLac 100 s hodnotami  $AH$  v rozmezí 0,00-0,43. Pokud se hodnota  $AH$  pohybuje v rozmezí 0,5–1,0, vykazuje lavinové chování dlouhodobou paměť (perzistentní chování). To bylo pozorováno pro Excipress, Sorbitol a Tablettose 80 charakterizované hodnotami  $AH$  v rozmezí 0,52-0,74; laviny byly rovnoměrné a opakovatelné. Lactose PP jako jediný vzorek z celé sady, se projevil zcela náhodným chováním během rotace v bubínku ( $AH = 0,50$ ).

Dalším zajímavým parametrem je míra zakřivení povrchu vzorku před (*avalanche curvature*,  $AC$ , cm) a po (*rest curvature*,  $RC$ , cm) spuštění laviny.<sup>127</sup> Dle míry zakřivení povrchu byl pro vzorky zaznamenán povrch konkávní (vypouklý). Jen pro Sorbitol, který se vyznačoval sesuvným prouděním, byl povrch rovný až konvexní ( $AC = 0,06$  cm). Po ukončení lavinového testování měly již všechny vzorky povrch konkávní.

Dynamická analýza obrazu obrysové čáry prášku v rotujícím válci poskytuje navíc informace o tom, jak hrubý je povrch prášku jako celku (*surface fractal number*,  $SFN$ ). Dá se očekávat, že čím větší jsou interakce mezi částicemi a materiál vykazuje vyšší kohezivitu, tím „roztříštěnější“ bude čelo laviny a její povrch. Povrch vrstvy většiny měřených vzorků byl spíše hladký, s minimem nerovností ( $SFN$  v rozmezí 1,60–3,25). V souladu s očekáváním, byl drsný a zubatý povrch pozorován pro Lactopress Anhydrous ( $SFN = 4,73$ ) a Rebaudioside A ( $SFN = 8,36$ ).

$SFN$  bude diskutováno dále v souvislosti s fraktalitou lože práškových látek.

**Tabulka 23** Dynamický sypný úhel a lavinové parametry studovaných pomocných látek

	<i>BE</i> (kJ/kg)	<i>AE</i> (kJ/kg)	<i>AA</i> (°)	<i>AT</i> (sec)	<i>AH</i>	<i>AC</i> (cm)	<i>RC</i> (cm)	<i>AN</i>	<i>SFN</i>	<i>bDF</i>
EP	64,54 (0,95)	18,47 (0,92)	47,96 (0,55)	2,80 (0,14)	0,58 (0,25)	-0,55 (0,05)	-0,76 (0,04)	67	1,604 (0,040)	1,016 (0,000)
G70	97,20 (1,28)	26,53 (2,04)	58,48 (0,79)	3,08 (0,26)	0,41 (0,27)	-1,02 (0,17)	-1,05 (0,10)	61	3,246 (0,159)	1,032 (0,002)
LA	112,89 (1,17)	36,88 (1,79)	59,62 (0,97)	4,28 (0,18)	0,00 (0,00)	-0,76 (0,07)	-0,87 (0,08)	44	4,728 (0,139)	1,047 (0,001)
LG	71,25 (0,48)	18,81 (0,83)	49,64 (0,36)	2,78 (0,13)	0,33 (0,20)	-0,60 (0,04)	-0,83 (0,04)	68	1,766 (0,096)	1,018 (0,001)
LPP	81,28 (0,88)	23,03 (1,02)	54,36 (0,55)	2,92 (0,13)	0,50 (0,19)	-0,81 (0,06)	-0,95 (0,06)	65	2,174 (0,051)	1,022 (0,001)
NUS2	39,69 (0,71)	9,60 (0,35)	40,98 (0,30)	2,02 (0,08)	0,28 (0,16)	-0,60 (0,05)	-0,69 (0,03)	92	1,538 (0,016)	1,015 (0,000)
RA	112,94 (3,04)	51,10 (5,86)	46,76 (1,66)	5,42 (0,59)	0,00 (0,00)	-1,39 (0,61)	-1,07 (0,17)	35	8,356 (0,712)	1,084 (0,007)
S	51,99 (0,42)	15,48 (0,25)	37,88 (0,13)	2,54 (0,05)	0,74 (0,14)	0,06 (0,02)	-0,22 (0,02)	73	1,646 (0,028)	1,016 (0,000)
SL100	75,80 (0,81)	20,06 (0,67)	51,52 (0,61)	2,62 (0,08)	0,43 (0,18)	-0,61 (0,06)	-0,79 (0,05)	71	2,038 (0,065)	1,020 (0,001)
T80	68,03 (0,90)	19,55 (0,51)	49,12 (0,22)	2,88 (0,08)	0,52 (0,30)	-0,64 (0,03)	-0,86 (0,03)	65	1,736 (0,048)	1,017 (0,000)

### 8.3.7 Vliv velikosti částic na lavinové parametry

Pro studium vlivu velikosti částic  $x$  ( $\mu\text{m}$ ) na lavinové parametry byl použit sorbitol a jeho velikostní frakce v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$ . Přehledné výsledky s průměrnými hodnotami jsou uvedeny v Tabulce 24.

Mezi velikostí částic a lavinovým úhlem,  $AA$  byla zjištěna přímá úměrnost. S rostoucí velikostí částic klesá hodnota  $AA$  ze  $45,6^\circ$  na  $37,1^\circ$ , což bylo v souladu s vyššími soudržnými silami pro menší částice, které byly již dříve detekovány pomocí smykového přístroje Jenike.<sup>123</sup> Je ale zajímavé, že rostoucí velikost částic vedla k vyšším hodnotám lavinové energie,  $AE$  a lavinového času,  $AT$ . Vysvětlením může být větší podíl dutin mezi jemnými částicemi nejmenší frakce, což vedlo k nižší hustotě aglomerátů a snížení energetické a časové náročnosti laviny.<sup>128</sup> V souvislosti se zvýšením doby mezi lavinami byl zaznamenán pokles počtu lavin,  $AN$ .

Energie potřebná pro spuštění laviny,  $BE$  klesala s rostoucí velikostí částic s minimem pro velikostní frakci 245  $\mu\text{m}$  ( $BE = 51,56 \text{ kJ/kg}$ ); to opět dobře koresponduje s již dříve uvedenými nízkými hodnotami koheze a výbornými tokovými vlastnostmi této frakce (Tabulky 18 a 19).

### 8.3.8 Vliv přídavku kohezního materiálu na lavinové parametry

Výsledky pro směsi sorbitolu s RA (S-0,2RA; S-0,5RA) a směsi Excipress s bezvodou laktosou (3EP-1LA; 1EP-1LA a 1EP-3LA) jsou uvedeny v Tabulce 24.

U směsi se sorbitolem nebyl pozorován žádný významný vliv přídavku RA (0,2 a 0,5 %) na lavinové parametry sorbitolu. V porovnání se sorbitolem bylo pozorováno pouze mírné zvýšení  $AA$ , ale naopak pokles  $AT$ ,  $AE$ ,  $AN$  a také  $BE$ . Pozorované chování potvrzuje předchozí výsledky, že velmi malé množství soudržného materiálu ve směsi může být jen obtížně prokázáno, kromě rychlosti sypání se jako nevhodnější a nejcitlivější metoda ukázalo smykové testování.<sup>121</sup>

V souladu s předpokladem se zvýšení podílu Lactopress Anhydrous v směsích s EP projevilo větší spotřebou energie  $AE$ , zvýšením  $AA$ , prodloužením  $AT$  a poklesem počtu lavin  $AN$ . Zvýšení koheze s rostoucí koncentrací LA (viz výsledky smykového testování) vyústilo v nárůst  $BE$ .

**Tabulka 24** Dynamický sypaný úhel a lavinové parametry velikostních frakcí a směsí

	<i>BE</i> (kJ/kg)	<i>AE</i> (kJ/kg)	<i>AA</i> (°)	<i>AT</i> (sec)	<i>AH</i>	<i>AC</i> (cm)	<i>RC</i> (cm)	<i>AN</i>	<i>SFN</i>	<i>bDF</i>
S-100	54,89 (0,82)	12,37 (0,66)	45,60 (0,46)	2,54 (0,11)	0,52 (0,24)	-0,61 (0,19)	-0,74 (0,12)	74	1,456 (0,138)	1,015 (0,001)
S-158	52,90 (1,13)	12,45 (1,14)	39,40 (0,69)	2,58 (0,13)	0,44 (0,29)	-0,20 (0,16)	-0,37 (0,12)	73	1,440 (0,054)	1,014 (0,001)
S-245	51,56 (0,51)	15,96 (0,76)	37,68 (0,31)	2,60 (0,10)	0,61 (0,14)	0,07 (0,04)	-0,16 (0,02)	72	1,550 (0,028)	1,016 (0,000)
S-346	52,13 (0,14)	16,99 (0,15)	37,08 (0,11)	2,72 (0,04)	0,54 (0,04)	0,09 (0,02)	-0,15 (0,02)	68	1,728 (0,019)	1,017 (0,000)
S-0,2RA	51,72 (0,81)	15,03 (0,49)	37,92 (0,25)	2,50 (0,07)	0,55 (0,08)	0,07 (0,02)	-0,20 (0,03)	75	1,644 (0,022)	1,016 (0,000)
S-0,5RA	51,83 (1,12)	15,12 (0,76)	38,04 (0,23)	2,52 (0,11)	0,70 (0,10)	0,06 (0,02)	-0,15 (0,04)	73	1,642 (0,022)	1,016 (0,000)
3EP-1LA	78,93 (0,63)	20,51 (0,68)	52,60 (0,50)	2,60 (0,12)	0,69 (0,22)	-0,64 (0,08)	-0,80 (0,07)	72	2,328 (0,063)	1,023 (0,001)
1EP-1LA	92,79 (0,94)	25,77 (1,27)	56,58 (0,67)	3,06 (0,15)	0,16 (0,23)	-0,81 (0,05)	-0,90 (0,04)	61	3,008 (0,174)	1,030 (0,002)
1EP-3LA	105,80 (0,95)	31,05 (1,41)	59,32 (0,99)	3,62 (0,08)	0,00 (0,00)	-0,91 (0,27)	-0,99 (0,17)	53	3,964 (0,229)	1,040 (0,02)

## 8.4 Fraktální aspekty statických a dynamických sypných vlastností

Pro popis útvarů, které jen obtížně charakterizuje klasická geometrie, je využitelná fraktální dimenze a není tedy překvapující, že byla využita také pro hodnocení textury povrchu partikulárních materiálů.<sup>25,31,32</sup> Po zobrazení částic pomocí optické nebo skenovací elektronové mikroskopie lze fraktální dimenzi lze určit pomocí řady technik, mezi relativně nejjednodušší patří metoda krokování (*structured walking*) nebo metoda box-counting;<sup>32,33</sup> využitelná je také mikroskopie atomárních sil.<sup>28</sup> Kromě mikroskopických metod lze fraktální dimenzi určit také ze specifického povrchu částic na základě adsorpce plynu.<sup>29,30</sup>

Za pionýra v oblasti využití fraktální dimenze ke studiu vztahů k sypání práškových materiálů je považován Brian Kaye.<sup>26,37</sup> Také na pracovišti, kde byla řešena tato disertační práce, byly vztahy lineární fraktální dimenze a rychlosti sypání v minulosti sledovány.<sup>41</sup> Rozšíření technického zázemí dovolilo věnovat pozornost fraktalitě v nových kontextech a studovat vliv lineární fraktální dimenze částic (*particle fractal dimension,  $pD_F$* ), získané s využitím optického mikroskopu s digitální kamerou metodou box-counting (Minkovského metoda) a fraktální dimenze práškové vrstvy (*bulk fractal dimension,  $bD_F$* ), která byla získána z lavinového testování, na sypné vlastnosti pomocných látek.

V Tabulce 13 jsou uvedeny průměrné hodnoty partikulární fraktální dimenze,  $pD_F$  ( $N \cong 200$ ). Výsledky byly porovnány s hodnotami hmotnostní rychlosti sypání  $Q$  (g/s). Pro závislost mezi oběma veličinami byl vypočítán Pearsonův,  $PCC$  (-0,851,  $p = 0,032$ ) a Spearmanův korelační koeficient,  $SRCC$  (-0,853,  $p = 0,056$ ). Ačkoliv byla zjištěna relativně silná záporná korelace, v této fázi výzkumu nebylo možné vyvodit zobecňující závěry pro chování látek, korelace s rychlostí sypání byla zkomplikována absencí experimentálních hodnot pro některé vzorky, jak již bylo uvedeno v předchozích částech diskuze.

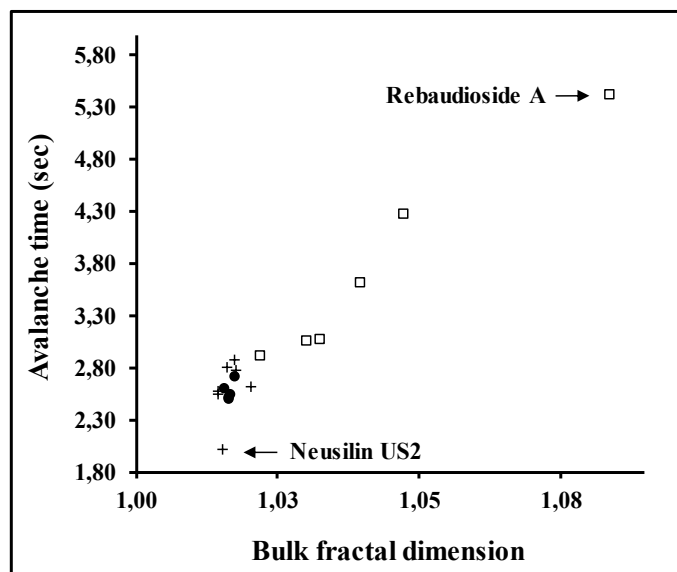
Benefitem testování v rotujícím bubínku je dynamická analýza obrazu obrysové čáry prášku, která poskytuje informace o členitosti povrchu práškové vrstvy. Proto byla pozornost zaměřena na studium fraktálních aspektů sypání také pomocí hodnot dimenze vrstvy prášku ( $bD_F$ ), jejíž výsledky jsou uvedeny v Tabulce 23. Primárním



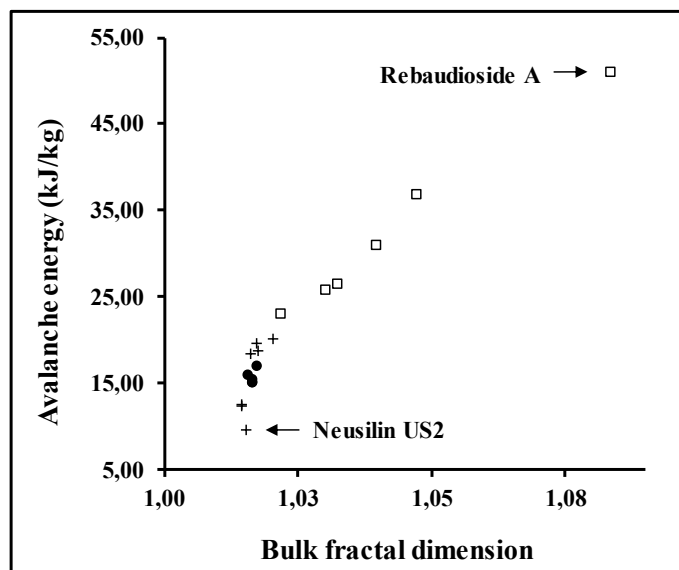
údajem je povrchové fraktální číslo (*surface fractal number, SFN*), ze kterého se fraktální dimenze vypočítá podle Rovnice 2.<sup>43</sup>

Byly studovány závislosti mezi  $bD_F$  a dalšími lavinovými parametry. Vyšší hodnoty  $bD_F$  jsou zaznamenány pro materiály s vyššími soudržnými silami mezi částicemi. Byly zjištěny poměrně nízké hodnoty  $bD_F$  u většiny vzorků, které se projeví sesuvným a kaskádovým prouděním. Obrysová čára vrstvy prášku je spíše hladká a není drsná, což má za následek lepší sypané vlastnosti. Pro materiály, u kterých bylo zjištěno přejevové proudění (Lactose PP, GranuLac 70, Lactopress Anhydrous a Rebaudioside A) byly zaznamenány hodnoty  $bD_F$  1,022, 1,032, 1,047 a 1,084. Obrysová čára vrstvy prášku v bubnu byla hrubá a zubatá. Soudržné síly mezi malými a jemnými částicemi LA a RA zřetelně zhoršily tok. Výsledky byly v souladu s hodnotami koheze zjištěnými smykovým testováním.

Grafická závislost mezi fraktální dimenzí vrstvy prášku a lavinovými parametry je znázorněna na Obrázku 51 a 52.



**Obrázek 51** Závislost fraktální dimenze prášku na lavinovém času



**Obrázek 52** Závislost fraktální dimenze prášku na lavinové energii

V případě velikostních frakcí sorbitolu nebyl pozorován žádný efekt velikosti částic na  $bD_F$  (1,014-1,017), což bylo v souladu s předchozími výsledky pro  $pD_F$ .<sup>123</sup> Sypné chování partikulárních materiálů je multifaktorová vlastnost a lineární částicová fraktální dimenze je pouze jedním z mnoha faktorů, které ho ovlivňují.

Podobně nebyl pozorován žádný vliv přídavku Rebaudioside A na  $bD_F$  sorbitolu (1,016) v případě studovaných práškových směsí. Naproti tomu přidání Lactopress Anhydrous významně (ANOVA a Tukeyův vícečetný srovnávací test,  $p < 0,0001$ ) ovlivnilo chování Excipress a s rostoucí koncentrací LA bylo zaznamenáno postupné zvýšení  $bD_F$ .

Byl také zkoumán vztah mezi hmotnostní rychlostí sypání  $Q$  (g/s) otvorem o průměru 1,0 cm a  $bD_F$ . Podle výsledků uvedených v Tabulce 20 byly nejvyšší hodnoty rychlosti sypání zaznamenány u vzorků s nejnižšími hodnotami  $bD_F$  a sesuvným prouděním, opak byl pozorován pro soudržnější vzorky s přejevým prouděním. Jak již bylo několikrát zmíněno, komplexní posouzení není možné díky absenci hodnot rychlosti sypání jednotkovým otvorem u některých studovaných materiálů (GL70, LA, LPP a RA). Tyto závislosti budou sledovány v dalších studiích s farmaceutickými excipienty.

Byla zjištěna relativně vysoká korelace mezi  $bD_F$  a lavinovým časem  $AT$  (sec) ( $PCC = 0,74$ ,  $p = 0,0003$ ) (Obrázek 51), i když pro  $SRCC$  ( $0,61$ ,  $p = 0,0091$ ) byla zaznamenána nižší hodnota; to však pro neparametrický test bylo očekáváno. Vysoká pozitivní korelace mezi lavinovou energií  $AE$  (kJ/kg) a  $bD_F$  je zobrazena na Obrázku 52 Úzká spojitost mezi proměnnými pro všechny studované vzorky byla dokumentována hodnotami  $PCC$  a  $SRCC$  rovnajícím se  $0,97$  ( $p = 0,0000$ ) a  $0,95$  ( $p = 0,0001$ ).

Nakonec byl zkoumán vztah mezi  $pD_F$  a  $bD_F$  a je zajímavé, že v této fázi experimentálních prací nebyla prozatím mezi nimi pozorována žádná přímá korelace. Fraktální dimenze lože prášku  $bD_F$  je zjišťována z dynamicky se pohybující soustavy partikulárního materiálu (makroskopická vlastnost), která je ovlivněna řadou parametrů, mezi nimiž je partikulární fraktální dimenze  $pD_F$  jednotlivých částic (mikroskopická vlastnost) pouze jedním z přispívajících faktorů.

## 9 Závěry

V této disertační práci byly studovány statické a dynamické sypné vlastnosti pomocných látek s odlišnými tokovými vlastnostmi, jejich velikostních frakcí a modelových směsí. Při hodnocení tokových vlastností byly využity normované statické metody (sypný úhel, index stlačitelnosti, resp. Hausnerův poměr) a smykové testování. Dynamické sypné vlastnosti byly hodnoceny pomocí rychlosti sypání otvorem nerezové testovací násypky a lavinovým testováním. Na základě experimentálních výsledků je možné generovat následující závěry:

- Bylo prokázáno, že měření **rychlosti gravitačního sypání otvorem násypky je vhodnou citlivou metodou dynamického testování sypnosti** umožňující prokázat signifikantní zhoršení sypnosti volně sypného excipientu pro přímé lisování i po malém přídavku kohezivní složky, který empirické statické metody neprokázaly. Velmi citlivou metodou hodnocení sypného chování na partikulární úrovni je **smykové testování**. Nevýhodou tradičních smykových testerů je však časová a nezanedbatelná (zejména ve farmacii) materiálová náročnost.
- Pro hodnocení dynamického sypného chování farmaceutických partikulárních materiálů je možné **doporučit metodu lavinového testování**. Kromě velmi dobré korelace sypných vlastností a lavinových parametrů postihujících chování sypké hmoty za různých procesních podmínek umožňuje navíc testování kohezivních materiálů, u kterých nelze použít dynamické testování rychlosti sypání otvorem. Jako velmi slibný ukazatel sypnosti/kohezivity materiálu se kromě lavinového úhlu jeví **energie nutná pro spuštění laviny**. Tento parametr bude v budoucnosti dále zkoumán.
- Studium vlivu středního rozměru čtyř velikostních frakcí sorbitolu pro přímé lisování v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$  potvrdilo vliv velikosti částic na sypné charakteristiky; nejlepší sypné vlastnosti byly zjištěny pro frakci 245  $\mu\text{m}$ . Výsledek prokazuje významnost správného **výběru velikostní frakce pomocné látky**, především s ohledem na další zpracování a přípravu směsí.
- Na modelu směsi alternativního sladidla s vysokou kohezivitou a volně sypné pomocné látky pro přímé lisování bylo demonstrováno, že přídavek kohezivní složky může i ve velmi malém množství signifikantně zhoršit tokové chování

volně sypané pomocné látky, její lisovatelnost i vlastnosti tablet. Výsledky jsou praktickou ilustrací **limitované citlivosti empirických statických metod** při hodnocení sypanosti některých farmaceutických práškových směsí a **vhodnosti využití dynamického testování** (rychlost sypaní otvorem, lavinové chování), **příp. smykového testu** pro predikci sypaného chování.

- Z výsledků hodnocení vlivu průměru kruhového otvoru kónické nerezové násypky  $D_0$  (cm) v rozmezí 0,6-1,5 cm na gravitační hmotnostní rychlost sypaní  $Q$  (g/s) vyplynulo, že:
  - S využitím velikostních frakcí volně sypaného sorbitolu v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$  byl na základě hodnocení přesnosti zpětného odhadu rychlosti sypaní pomocí rovnice sypaní Jones & Pilpel pro testování rychlosti sypaní otvorem modelové nerezové kónické násypky s vnitřním úhlem sklonu  $40^\circ$  v použitém rozsahu průměru otvorů 0,6–1,5 cm **doporučen otvor 1,0 cm**.
  - Byla zjištěna **nelineární závislost** mezi středním rozměrem velikostních frakcí sorbitolu v rozmezí 80-400  $\mu\text{m}$  a hmotnostní rychlostí sypaní  $Q$  (g/s) otvorem násypky o průměru 1,0 cm. **Rychlost sypaní se zvyšuje až do středního rozměru 245  $\mu\text{m}$  a poté přechází v "plató" oblast.** U granulátů v oblasti 300-1000  $\mu\text{m}$  rychlost sypaní s rostoucí velikostí částic klesala.
  - Byla ověřena **použitelnost** mocninné rovnice Beverloo et al a **Jones & Pilpel pro velikostní frakce částic 245 a 346  $\mu\text{m}$**  volně sypaného sorbitolu k přímému lisování s přesností zpětného odhadu rychlosti sypaní do cca 4 %.
  - Byla navržena mocninná rovnice sypaní, ve které parametr rovnice má shodnou jednotku jako rychlost sypaní (g/s) a vyjadřuje **odhad rychlosti sypaní jednotkovým otvorem**. Rovnice je slibná pro standardizaci testování sypanosti ve farmaceutické technologii a její použití bude dále ověřováno.
- Vzhledem ke komplexnosti ovlivnění tokového chování partikulárních materiálů na částicové (mikroskopické) i „bulk“ (makroskopické) úrovni **nebyla** v této fázi experimentálních prací prozatím **pozorována významná korelace mezi hodnotami lineární fraktální dimenze a povrchové fraktální dimenze**. Není však pochyb, že fraktalita částic i jejich vrstvy patří mezi prediktory toku a špatné tokové vlastnosti byly spojeny s členitější konturou vrstvy, a tedy i vyšší hodnotou  $bD_F$ . Vzájemné vztahy budou dále studovány.

## 10 Publikační činnost

### 10.1 Grantové projekty

1. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z. Studium fraktálních aspektů tokového chování partikulárních materiálů ve farmaceutické technologii, GAUK č. 322315/2015 (2015-2017).

### 10.2 Příspěvky v časopisech s IF

1. **HURYCHOVÁ, H.**, KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z., Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients, *J. Pharm. Innov.*, 2018, 13 (1), s. 15-26, doi: 10.1007/s12247-017-9302-0, ISSN (online): 1939-8042, IF<sub>2016</sub> = 2,234
2. **HURYCHOVÁ, H.**, ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z., VRANÍKOVÁ, B., SVĚRÁK, T. The influence of stevia on the flow, shear and compression behaviour of sorbitol for direct compaction, *Pharm. Dev. Technol.*, 2018, 23 (2), s. 125-131, doi: 10.1080/10837450.2017.1315132, ISSN (online): 1097-9867, IF<sub>2016</sub> = 1,860

### 10.3 Příspěvky v časopisech bez IF

1. **HURYCHOVÁ, H.**, LEBEDOVÁ, V., ŠKLUBALOVÁ, Z., DZÁMOVÁ, P., SVĚRÁK, T., STONIŠ, J. Fractal aspects of the flow and shear behaviour of free-flowable particle size fractions of pharmaceutical directly compressible excipient sorbitol, *Čes. slov. Farm.*, 2016, 65 (6), s. 221-225, ISSN (online): 1805-4439
2. ŠKLUBALOVÁ, Z., **HURYCHOVÁ, H.** The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions, *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64 (1-2), s. 14-18, ISSN (online): 1805-4439

## 10.4 Publikované abstrakty

1. **HURYCHOVÁ, H.**, KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z. Evaluation of dynamic angle of repose of pharmaceutical excipients, *Čes. slov. Farm.*, 2017, 66, s. 241-242, ISSN (online): 1805-4439
2. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z., STONIŠ, J. Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností prášků ve farmaceutické technologii, *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64, s. 184-201, ISSN (online): 1805-4439
3. STONIŠ, J., ŠKLUBALOVÁ, Z., **HURYCHOVÁ, H.** Formulační aspekty orodispergovatelných tablet, *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64, s. 194-196, ISSN (online): 1805-4439

## 10.5 Přednášky

1. **HURYCHOVÁ, H.**, KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z. Hodnocení dynamického sypného úhlu farmaceutických excipientů, Technologický den, 5. 9. 2017, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
2. AZAR, M., **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z. Flow equation of granules prepared from sorbitol, XXIV. Studentská vědecká konference, 27. 4. – 28. 4. 2016, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
3. **HURYCHOVÁ, H.**, STONIŠ, J., SVĚŘÁK, T., ŠKLUBALOVÁ, Z. The influence of magnesium stearate on the flow and shear properties of sorbitol, 6. postgraduální a 4. postdoktorandská konference, 9. - 10. 2. 2016, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
4. STONIŠ, J., **HURYCHOVÁ, H.**, SKOŘEPOVÁ, Z., ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Influence of superdisintegrants on the properties of tablets composed from different starches, 6. postgraduální a 4. postdoktorandská konference, 9. - 10. 2. 2016, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
5. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z., STONIŠ, J. Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností prášků ve farmaceutické technologii, Technologický den, 3. 9. 2015, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

6. STONIŠ, J., ŠKLUBALOVÁ, Z., **HURYCHOVÁ, H.** Formulační aspekty orodispergovatelných tablet, Technologický den, 3. 9. 2015, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
7. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z. Studium sypaných vlastností sorbitolu a jeho frakcí, 5. postgraduální a 3. postdoktorandská konference, 3. - 4. 2. 2015, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
8. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z. Hodnocení sypanosti práškových látek a granulátů ve farmaceutické technologii, 4. postgraduální a 2. postdoktorandská konference, 28. - 29. 1. 2014, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

## 10.6 Postery

1. TRPĚLKOVÁ, Ž., **HURYCHOVÁ, H.**, ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z. Charakterizace tokového chování a lisovatelnosti celet, slibných nosičů léčiv, Technologické dni, Témy: Nové trendy v oblasti výskumu a vývoja liekov a Inovácie v oblasti zdravotníckych pomôcok, 25. - 27. 10. 2017, Štrbské Pleso
2. STONIŠ, J., **HURYCHOVÁ, H.**, SKOŘEPOVÁ, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z., ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P. Effect of new micronized silica excipient on promoting a disintegration time of orodispersible tablets, 11<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 22<sup>nd</sup> - 24<sup>th</sup> September, 2016, Belgrade, Serbia
3. **HURYCHOVÁ, H.**, ŠKLUBALOVÁ, Z., SVĚRÁK, T., STONIŠ, J. The influence of magnesium stearate on the mass flow rate and shear behavior of Merisorb<sup>®</sup>200, 10<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 4<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> April, 2016, Glasgow, United Kingdom
4. STONIŠ, J., ŠKLUBALOVÁ, Z., ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P., **HURYCHOVÁ, H.** Evaluation of water absorption rate of tablets by using enslin-neff, poster, Technologický den, 3. 9. 2015, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
5. **HURYCHOVÁ, H.**, AZAR, M., ŠKLUBALOVÁ, Z., STONIŠ, J. Study of the influence of the diameter of a conical hopper orifice on the parameters of the



flow equation for size fractions of sorbitol granules, 7<sup>th</sup> Granulation Workshop, Granulation Conference, 1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> July, 2015, University of Sheffield, UK

6. **HURYCHOVÁ, H.**, GONZÁLES, O., ŠKLUBALOVÁ, Z. Study of flow and compaction properties of granulate prepared by fluid-bed granulation method, IX. Zjazd slovenskej farmaceutickej spoločnosti, 4. - 6. 9. 2014, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislavě

## 11 Literatura

---

- <sup>1</sup> GAD, S. C. (Ed.) *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*, 2008, Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., ISBN: 978-0-470-25958-0. CONWAY, B. R.: *Solid Dosage Forms*, s. 235-265
- <sup>2</sup> OSORIO, J. G., MUZZIO, F. J. Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2013, 39 (9), s. 1464-1475, doi: 10.3109/03639045.2012.728227, ISSN (online): 1520-5762
- <sup>3</sup> FASSIHI, A. R., KANFER, I. Effect of compressibility and powder flow properties on tablet weight variation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12 (11-13), s. 1947-1966, doi: 10.3109/03639048609042619, ISSN (online): 1520-5762
- <sup>4</sup> JÜRGEN, T., KLEINSCHMIDT, S. Improvement of flowability of fine cohesive powders by flow additives, *Chem. Eng. Technol.*, 2009, 32 (10), s. 1470-1483, doi: 0.1002/ceat.200900173, ISSN (online): 1521-4125
- <sup>5</sup> GOHEL, M. C., JOGANI, P. D. A review of co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, 8 (1), s. 76-93, doi: 10.12691/ajmsm-2-4-2, ISSN (online): 1482-1826
- <sup>6</sup> TAN, G., MORTON, D. A. V., LARSON, I. On the methods to measure powder flow, *Curr. Pharm. Des.*, 2015, 21 (40), s. 5751-5765, ISSN (online): 1873-4286.
- <sup>7</sup> SEVILLE, J. P. K., Willett, C. D., KNIGHT, P. C. Interparticle forces in fluidisation: a review, *Powder Technol.*, 2000, 113 (3), s. 261-268, doi: 10.1016/S0032-5910(00)00309-0, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>8</sup> RHODES, M. J. (Ed.) *Introduction to particle technology*, 2<sup>nd</sup> edition, 2008, Hoboken: John Wiley & Sons Ltd., ISBN: 978-0-470-01428-8. HAPGOOD, K., RHODES, M. 13 Size enlargement, s. 337-358
- <sup>9</sup> PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A. On powder flowability, *Pharm. Technol.*, 2000, 24 (10), s. 60-84

- 
- <sup>10</sup> AUGSBURGER, L. L., HOAG, W. S. (Eds.) Pharmaceutical dosage forms. Tablets. Volume 1: Unit operations and mechanical properties, 3<sup>rd</sup> Ed., 2008, London: Informa Healthcare, ISBN: 978-0-8493-9014-2. BAXTER, T., BARNUM, R., PRESCOTT, J. K.: Flow: General principles of bulk solids handling, s. 75-110
- <sup>11</sup> SEVILLE, J. P. K., TÜZÜN, U., CLIFT, R. (Eds.), Processing of particulate solids, 1<sup>st</sup>, 1997, London: Blackie Academic & Professional, ISBN: 978-94-010-7152-9. SEVILLE, J. P. K., TÜZÜN, U., CLIFT, R. Storage and discharge of particulate bulk solids, s. 298-367
- <sup>12</sup> McGLINCHEY, D. Characterization of bulk solids, 2005, London: Blackwell Publishing Ltd., 280 s., ISBN: 978-1-4051-4363-9
- <sup>13</sup> SCHULZE, D Powders and bulk solids: Behavior, characterization, storage and flow, 2008, Berlin: Springer, 512 s., ISBN: 978-3-540-73767-4
- <sup>14</sup> GANESAN, V., ROSENTRATER, K. A., MUTHUKUMARAPPAN, K. Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders – a review with implications for DDGS, *Biosystems Eng.*, 2008, 101 (4), s. 425-435, doi: 10.1016/j.biosystemseng.2008.09.008, ISSN (online):1537-5110
- <sup>15</sup> FITZPATRICK, J. J., BYRRINGER, S. S., IQBAL, T. Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the measured values, *J. Food Eng.*, 2004, 61 (3), s. 399-405, doi: 10.1016/S0260-8774(03)00147-X, ISSN (online): 0260-8774
- <sup>16</sup> MARINELLI, J., CARSON, J. W. Solve solids flow problems in bins, hoppers and feeders, Jenike & Johanson, 1992, s. 1-10 ("online access")
- <sup>17</sup> SCHWEDES, J. Review on testers for measuring flow properties of bulk solids, *Granul. Matter*, 2003, 5 (1), s. 1-43, doi: 10.1007/s10035-002-0124-4, ISSN (online): 1434-7636
- <sup>18</sup> BRITAIN, H. G. Particle-Size Distribution, part I: Representations of particle shape, size and distributions, *Pharm. Technol.*, 2001, 25 (12), s. 38-45

- 
- <sup>19</sup> BRITTAIN, H. G. Particle-Size Distribution, part III: Determination by analytical sieving, *Pharm. Technol.*, 2002, 26 (12), s. 56-64
- <sup>20</sup> AUGSBURGER, L. L., HOAG, W. S. (Eds.) Pharmaceutical dosage forms. Tablets. Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties, 3<sup>rd</sup> Ed., 2008, London: Informa Healthcare, ISBN: 978-0-8493-9014-2. HOAG, S. W., LIM, H. P. Particle and powder bed properties, s. 17-73
- <sup>21</sup> BRITTAIN, H. G. Particle-Size Distribution, part IV: Determination by laser-light scattering, *Pharm. Technol.*, 2003, 27 (10), s. 102-114
- <sup>22</sup> CARLTON, R. A. Pharmaceutical Microscopy, 2011, Berlin: Springer, 321 s., ISBN: 978-1-4419-8830-0
- <sup>23</sup> Council of Europe. European Pharmacopoeia: Supplement 9.0., 9<sup>th</sup> Ed., 2017, Strasbourg: Council of Europe ("online access")
- <sup>24</sup> QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G., LIU, L., PORTER, W. (Eds.) Developing Solid Oral Dosage Forms, *Pharmaceutical Theory & Practice*, 2009, Amsterdam: Elsevier, ISBN: 9780444532428. AMIDON, G. E., SECREAST, P. J., MUDIE, D. Part I - Theories and techniques in the characterization of drug substances and excipients, Chapter 8 – Particle, powder, and compact characterization, s. 163-186
- <sup>25</sup> MANDELBRROT, B. Fraktály. Tvar, náhoda a dimenze. Praha: Mladá Fronta, 2003, s. 216, ISBN: 80-204-1009-8
- <sup>26</sup> KAYE, B. H. Applied fractal geometry and powder technology, *Chaos Solitons Fractals*, 1995, 6, s. 245–53, doi: 10.1016/0960- 0779(95)80031-B, ISSN (online): 0960-0779
- <sup>27</sup> BANDT, CH., DUY, M. T., MESING, M. Three-dimensional fractals, *Math. Intelligencer.*, 2010, 32 (3), s. 12-18, doi: 10.1007/s00283-009-9110-6, ISSN (online): 1866-7414
- <sup>28</sup> LI, T., PARK, K. Fractal analysis of pharmaceutical particles by atomic force microscopy, *Pharm. Res.*, 1998, 15 (8), s. 1222-1232, doi: 10.1023/A:1011939824353, ISSN (online): 1573-904X

- 
- <sup>29</sup> RAHMAN, M. S. Physical meaning and interpretation of fractal dimensions of fine particles measured by different methods, *J. Food Eng.*, 1997, 32, s. 447-456, ISSN (online): 1873-5770
- <sup>30</sup> WATT-SMITH, M. J., EDLER, K. J., RIGBY, S. P. An experimental study of gas adsorption on fractal surfaces, *Langmuir*, 2005, 21 (6), s. 2281-2292, doi: 10.1021/la048186t, ISSN (online): 1520-5827
- <sup>31</sup> ALLEN, M., BROWN, G. J., MILES, N. J. Measurement of boundary fractal dimensions: review of current techniques, *Powder Technol.*, 1995, 84, s. 1-14. doi: 10.1016/0032-5910(94)02967-S, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>32</sup> BÉRUBÉ, D., JÉBRAK, M. High precision boundary fractal analysis for shape characterization, *Computers & Geosci.*, 1999, 25 (9), s. 1059-1071, doi: 10.1016/S0098-3004(99)00067-9, ISSN (online): 0098-3004
- <sup>33</sup> LANDINI, G. Fractals in microscopy, *J. Microsc.*, 2011, 241 (1), s. 1-8, doi: 10.1111/j.1365-2818.2010.03454.x, ISSN (online): 1365-2818
- <sup>34</sup> KLINKENBERG, B. A. Review of methods used to determine the fractal dimension of linear features, *Math. Geol.*, 1994, 26 (1), s. 23-46, doi: 10.1007/BF02065874, ISSN (online): 1573-8868
- <sup>35</sup> MIHRANYAN, A., STRØMME, M. Fractal aspects of powder flow and densification, *Part. Part. Syst. Charact.*, 2007, 24, s. 223-228, doi: 10.1002/ppsc.200601085, ISSN (online): 1521-4117
- <sup>36</sup> PIPPA, N., DOKOUMETZIDIS, A., DEMETZOS, C., MACHERAS, P. On the ubiquitous presence of fractals and fractal concepts in pharmaceutical sciences: a review, *Int. J. Pharm.*, 2013, 456 (2), s. 340-352, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.087, ISSN (online): 1873-3476
- <sup>37</sup> KAYE, B. H. Characterizing the flowability of a powder using the concepts of fractal geometry and chaos theory, *Part. Part. Syst. Charact.*, 1997, 14 (2), s. 53-66, ISSN (online): 1521-4117

- 
- <sup>38</sup> HICKEY, A. J., CONCESSIONO, N. M. Descriptors of irregular particle morphology and powder properties, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 1997, 26 (1), s. 29-40, doi: 10.1016/S0169-409X(97)00508-5, ISSN (online): 0169-409X
- <sup>39</sup> ZATLOUKAL, Z. Fraktální dimenze práškových látek pro farmaceutické zásypy, *Čes. slov. Farm.*, 2000, 49 (4), s. 181-184, ISSN (online): 1805-4439
- <sup>40</sup> ZATLOUKAL, Z. Ovlivnění rychlosti sypání práškových pomocných látek fraktální dimenzi, *Čes. slov. Farm.*, 2002, 51 (5), s. 236-239, ISSN (online): 1805-4439
- <sup>41</sup> ZATLOUKAL, Z. Granulometrie a fraktální dimenze, *Čes. slov. Farm.*, 2003, 52 (5), s. 244-247, ISSN (online): 1805-4439
- <sup>42</sup> RASTOGI, S., KLINGZING, G. E. Characterizing the rheology of powders by studying dynamic avalanching of the powder, *Part. Part. Syst. Charact.*, 1994, 11 (6), s. 453-456, doi: 10.1002/ppsc.19940110608, ISSN (online): 1521-4117
- <sup>43</sup> KUENTZ, M., SCHIRG, P. Powder flow in an automated uniaxial tester and an annular shear cell a study of pharmaceutical excipients and analytical data comparison, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2013, 39 (9), s. 1476-1483, doi: 10.3109/03639045.2012.728228, ISSN (online): 1520-5762
- <sup>44</sup> DUNCAN-HEWITT, W. C., GRANT, D. J. W. True density and thermal expansivity of pharmaceutical solids: comparison of methods and assessment of crystallinity, *Int. J. Pharm.*, 1986, 28 (1), s. 75-84, doi: 10.1016/0378-5173(86)90149-3, ISSN (online): 0378-5173
- <sup>45</sup> HANCOCK, B. C., COLVIN, J. T., MULLARNEY, M. P., ZINCHUK, A. V. The Relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets, *Pharm. Technol.*, 2003, 27, s. 64-80, ISSN (online): 0147-8087
- <sup>46</sup> SUN, CH. True density of microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, 2005, 94 (10), s. 2132-2134, doi: 10.1002/jps.20459, ISSN (online): 0022-3549

- 
- <sup>47</sup> SUN, C. C. A novel method for deriving true density of pharmaceutical solids including hydrates and water-containing powders, *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93 (3), s. 646-653, doi: 10.1002/jps.10595, ISSN(online): 1482-1826
- <sup>48</sup> VIANA, M., JOUANNIN, P., PONTIER, C., CHULIA, D. About pycnometric density measurements, *Talanta*, 2002, 57 (3), s. 151-165, doi: 10.1016/S0039-9140(02)00058-9, ISSN (online): 1873-3573
- <sup>49</sup> ABDULLAH, E. C., GELDART, D. The use of bulk density measurements as flowability indicators, *Powder Technol.*, 1999, 102 (2), s. 151-165, doi: 10.1016/S0032-5910(98)00208-3, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>50</sup> SOUSA E SILVA, J. P., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M. Note on the measurement of bulk density and tapped density of powders according to the European Pharmacopeia, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2013, 14 (3), s. 1098-1100, doi: 10.1208/s12249-013-9994-5, ISSN (online): 1530-9932
- <sup>51</sup> GAMBLE, J. F, CHIU, W-S., TOBYN, M. Investigation into the impact of sub-populations of agglomerates on the particle size distribution and flow properties of conventional microcrystalline cellulose grades, *Pharm. Dev. Technol.*, 2011, 16 (5), s. 542-548, doi: 10.3109/10837450.2010.495395, ISSN (online): 1097-9867
- <sup>52</sup> TRAINA, K., CLOOTS, R., BONTEMPI, S., LUMAY, G., VANDEWALLE, N., BOSCHINI, F. Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement, *Powder Technol.*, 2013, 235, s. 842-852, doi: 10.1016/j.powtec.2012.11.039, ISSN (online): 0147-8087
- <sup>53</sup> LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J. C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N. Measuring the flowing properties of powders and grains, *Powder Technol.*, 2012, 224, s. 19-27, doi: 10.1016/j.powtec.2012.02.015, ISSN (online): 0147-8087
- <sup>54</sup> CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.*, 1965, 72, s. 163–168

- 
- <sup>55</sup> LOWELL, S., SHIELDS, J. E., THOMAS, M. A., THOMMES, M. Characterization of porous solids and powders: Surface area, pore size and density, 4<sup>th</sup> edition, 2004, New York: Springer, 350 s. ISBN 978-1-4020-2303-3
- <sup>56</sup> GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics, 2005, Boca Raton: CRC Press., ISBN 0-415-28863-0. JAMBHEKAR, S. S. 5. Micromeritis and Rheology, Chapter C. Properties of Powders, s. 146-149
- <sup>57</sup> GIESCHE, H. Mercury porosimetry: A general (practical) overview, *Part. Part. Syst. Charact.*, 2006, 23 (1), s. 9-19, doi: 10.1002/ppsc.200601009, ISSN (online): 1521-4117
- <sup>58</sup> ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. (Eds.) Pharmaceutical powder compaction technology, 1996, New York: Taylor & Francis, Inc., ISBN: 0824793765. RAGNARSSON, G. Pharmaceutical powder compaction technology, s. 77-97
- <sup>59</sup> LAVOIE, F., CARTILIER, L., THIBERT, R. New methods characterizing avalanche behavior to determined powder flow, *Pharm. Res.*, 2002, 19 (6), s. 887-893, doi: 10.1023/A:1016125420577, ISSN (online): 1573-904X
- <sup>60</sup> FREEMAN, R. Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders – A compactive study using a powder rheometer and a rotational shear cell, *Powder Technol.*, 2007, 174 (1-2), s. 25–33, doi: 10.1016/j.powtec.2006.10.016, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>61</sup> ASTM C 1444-00 Standard test method for measuring the angle of repose of free-flowing mold powders: <https://www.astm.org/Standards/C1444.htm>
- <sup>62</sup> Granulate flow tester: <http://www.erweka.com/products/item/gt.html>
- <sup>63</sup> Automated powder flow analyzer: [http://www.pharma-test.de/wp-content/uploads/2012/12/PTAG\\_41-03300\\_PTG-S4\\_v2.0E.pdf](http://www.pharma-test.de/wp-content/uploads/2012/12/PTAG_41-03300_PTG-S4_v2.0E.pdf)
- <sup>64</sup> ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z. Drained angle of free flowable powders, *Part. Sci. Technol.*, 26 (6), 2008, s. 595-607, doi: 10.1080/02726350802501369, ISSN (online): 0272-6351



- 
- <sup>65</sup> ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z. The relationship between drained angle and flow rate of size fractions of powder excipients, *Pharmazie*, 2009, 62 (12), s. 846-847, doi: 10.1691/ph.2009.9170, ISSN (online): 0031-7144
- <sup>66</sup> TIONG, N., ELKORDY, A. A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009, 73 (3), s. 373-384, doi:10.1016/j.ejpb.2009.08.002, ISSN (online): 1873-3441
- <sup>67</sup> VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development, *Acta Pharm.*, 2013, 63, s. 447-465, doi: 102478/acph-2013-0034, ISSN (online): 1846-9558
- <sup>68</sup> VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation, *Pharm. Dev. Technol.*, 2015, 20 (7), s. 839-844, doi: 10.3109/10837450.2014.926921, ISSN (online): 1097-9867
- <sup>69</sup> ALEXANDER, A. W., CHAUDHURI, B., FAQIH, A. M., MUZZIO, F. J., DAVIES, C., TOMASSONE, M. S. Avalanching flow of cohesive powders, *Powder Technol.*, 2006, 164 (1), s. 13-21, doi:10.1016/j.powtec.2006.01.017, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>70</sup> Aero-Flow automated powder flowability analyzer:  
<http://www.prleap.com/pr/209373/pharmaceutical-machine-manufacturing-company>
- <sup>71</sup> Granular material flow analyzer: <https://granutools.com/products/granudrum/>
- <sup>72</sup> Revolution powder analyzer:  
<http://www.mercuryscientific.com/instruments/revolution-powder-analyzer>
- <sup>73</sup> HANCOCK, B. C., VUKOVINSKY, K. E., BROLLEY, B., GRIMSEY, I., HEDDEN, D., OLSOVSKY, A., DOHERTY, R. A. Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument, *J. Pharm. Bio. Analysis*, 2004, 35 (5), s. 979-990, doi: 10.1016/j.jpba.2004.02.035, ISSN (online): 0731-7085

- 
- <sup>74</sup> SOH, J. L. P., LIEW, C. V., HENG, P. W. S. New indices to characterize powder flow based on their avalanching behavior, *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, 11 (1), s. 93-102, doi: 10.1080/10837450500464123, ISSN (online): 1097-9867
- <sup>75</sup> NALLURI, V. R., KUENTZ, M. Flowability characterisation of drug–excipients blends using a novel powder avalanching method, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 74 (2), s. 388-396. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.09.010, ISSN (online): 1873-3441
- <sup>76</sup> NALLURI, V. R., PUCHKOV, M., KUENTZ, M. Toward better understanding of powder avalanching and shear cell parameters of drug–excipient blends to design minimal weight variability into pharmaceutical capsules, *Int. J. Pharm.*, 2013, 442 (1-2), s. 49-56, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.08.010, ISSN (online): 1873-3476
- <sup>77</sup> LUMAY, G., TRAINA, K., BOSCHINI, F., DELAVAL, V., RESCAGLIO, A., CLOOTS, R. J. Effect of relative air humidity on the flowability of lactose powders, *Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2016, 35, s. 207-212, doi: 10.1016/j.jddst.2016.04.007, ISSN (online): 1773-2247
- <sup>78</sup> SPIERINGS, A. B., VOEGTLIN, M., BAUER, T., WEGENER, K. Powder flowability characterisation methodology for powder-bedbased metal additive manufacturing, *Prog. Addit. Manuf.*, 2016, 1 (1-2), s. 9-20, doi: 10.1007/s40964-015-0001-4, ISSN (online): 2363-9520
- <sup>79</sup> HENEIN, H., BRIMACOMBE, J.K., WATKINSON, A.P. The modelling of transverse solids motion in rotar kilns, *Metall. Trans. B.*, 1983, 14 (2), s. 207-220, doi: 10.1007/BF02661017, ISSN (online): 1543-1916
- <sup>80</sup> BOATENG, A.A., BARR, P.V. Modelling of particle mixing and segregation in the transverse plane of a rotary kiln, *Chem. Eng. Sci.*, 1996, 51 (17), s. 4167-4181, doi: 10.1016/0009-2509(96)00250-3, ISSN (online): 0009-2509
- <sup>81</sup> NEDDERMAN, R. M., TÜZÜN, U., SAVAGE, S. B., HOULSBY, G. T. The flow of granular materials. I: Discharge rate from hoppers, *Chem. Eng. Sci.*, 1982, 37 (11), s. 1597-1609, doi: 10.1016/0009-2509(82)80029-8, ISSN (online): 0009-2509

- 
- <sup>82</sup> XIE, X., PURI, V. M. Uniformity of powder die filling using a feed shoe: A review, *Part. Sci. Technol.*, 2006, 24 (4), s. 411-426, doi: 10.1080/02726350600934663, ISSN (online): 1548-0046
- <sup>83</sup> DAVIDSON, J. F., NEDDERMAN, R. M. The hour-glass theory of hopper flow, *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, 1973, 51, 29-35
- <sup>84</sup> MANKOC, C., JANDA, A., ARÉVALO, R., PASTOR, J. M., ZURIGUEL, I., GARCIMARTÍN, A., MAZA, D. The flow rate of granular materials through an orifice, *Granul. Matter*, 2007, 9 (6), s. 404-414, doi: 10.1007/s10035-007-0062-2, ISSN (online): 1434-7636
- <sup>85</sup> TIGHE, B. P., SPERL, M. Pressure and motion of dry sand – translation of Hagen's paper from 1852, *Granul. Matter*, 2007, 9, s. 141-144, doi: 10.1007/s10035-006-0027-x, ISSN (online): 1434-7636
- <sup>86</sup> KACHRIMARIS, K., PETRIDES, M., MALAMARIS, S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting, *Int. J. Pharm.*, 2005, 303 (1-2), s. 72-80, doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.07.003, ISSN (online): 1873-3476
- <sup>87</sup> ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z. The influence of orifice height on flow rate of powder excipients, *Pharmazie*, 2011, 64 (12), s. 953-955, doi: 10.1691/ph.2011.1074, ISSN (online): 0031-7144
- <sup>88</sup> ZATLOUKAL, Z., ŠKLUBALOVÁ, Z. The effect of orifice geometry on particle discharge rate for a flat-bottomed, cylindrical hopper, *Particul. Sci. Technol.*, 2012, 30 (4), s. 316-328, doi: 10.1080/02726351.2011.573839, ISSN (online): 0272-6351
- <sup>89</sup> ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z. Flow rate and flow equation of pharmaceutical free-flowable powder excipients, *Pharm. Dev. Technol.*, 2013, 18 (1), s. 106-111, doi: 10.3109/10837450.2011.640686, ISSN (online): 1097-9867
- <sup>90</sup> BROWN, R. L., RICHARDS, J. C. Profile of flow of granules through apertures, *Trans. Inst. Chem. Eng.*, 1960, 38, s. 243-256, ISSN (online): 0046-9858

- 
- <sup>91</sup> BEVERLOO, W. A., LENIGER, H. A., VAN DE VELDE, J. The flow of granular solids through orifices, *Chem. Eng. Sci.*, 1961, 15 (3-4), s. 260-269, doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.031, ISSN (online): 0009-2509
- <sup>92</sup> NEDDERMAN, R. M., LAOHAKUL, C. The thickness of the shear zone of flowing granular media, *Powder Technol.*, 1980, 25(1), s. 91-100, doi: 10.1016/0032-5910(80)87014-8, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>93</sup> CREWDSON, B. J., ORMOND, A. L., NEDDERMAN, R. M. Air-impeded discharge of fine particles from a hopper, *Powder Technol.*, 1977, 16 (2), s. 197-207, doi: 10.1016/0032-5910(77)87007-1, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>94</sup> GUNDOGDU, M. Y. Discharge characteristics of polydisperse powders through conical hoppers. Part 1: Predictions for fine, granular, free flowing powders, *Part. Sci. Technol.*, 2004, 22 (4), s. 339-353, doi: 10.1080/02726350490501565, ISSN (online): 1548-0046
- <sup>95</sup> DANISH, F. Q., PARROT, E. L. Flow rates of solid particulate pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60 (4), s. 548-554, doi: 10.1002/jps.2600600407, ISSN (online): 0022-3549
- <sup>96</sup> PITKIN, C. G., MITRA, A. K., PITKIN JR, C. G. Flowmeter for pharmaceutical powders, 1973, 62 (4), s. 693
- <sup>97</sup> HSIAU, S-S., HSU, C-C., SMID, J. The discharge of fine silica sands in a silo, *Phys. Fluids*, 2010, 22, 043306, doi: 10.1063/1.3394013, ISSN (online): 1089-7666
- <sup>98</sup> ROSE, H. E., TANAKA, T. Rate of discharge of granular materials from bins and hoppers, *Engineer*, 1959, 208, s. 465-469
- <sup>99</sup> HSIAU, S-S. LIAO, CH-CH., LEE, J-H. Discharge sands, air pressures, *Phys. Fluids*, 2012, 24, 043301, doi: 10.1063/1.3700979, ISSN (online): 1089-7666
- <sup>100</sup> JONES, T. M., PILPEL, N. The flow properties of granular magnesia, *J. Pharm. Pharmac.*, 1966, 18 (7), s. 81-93, doi: 10.1111/j.2042-7158.1966.tb07829.x, ISSN (online): 2042-7158

- 
- <sup>101</sup> CARSON, W. J., WILMS, H. Development of an international standard for shear testing, *Powder Technol.*, 2006, 167 (1), s. 1-9, doi: 10.1016/j.powtec.2006.04.005, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>102</sup> ASTM D 6128-16 Standard test method for shear testing of bulk solids using the Jenike shear cell: <https://www.astm.org/Standards/D6128.htm>
- <sup>103</sup> ASTM D6773-16 Standard Test Method for Bulk Solids Using Schulze Ring Shear Tester: <https://www.astm.org/Standards/D6773.htm>
- <sup>104</sup> NOVOSAD, J. *Mechanika sypkých hmot*, 1983, Praha: VŠCHT, Institut pro výchovu vedoucích pracovníků ministerstva průmyslu ČSR, 93 s
- <sup>105</sup> FITZPATRICK, J. J., BYRRINGER, S. S., IQBAL, T. Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the measured values, *J. Food Eng.*, 2004, 61 (3), s. 399-405, doi: 10.1016/S0260-8774(03)00147-X, ISSN (online): 0260-8774
- <sup>106</sup> ShearScan (linear cell): <http://www.sci-tec-inc.com/shearscan/shearhome.html>
- <sup>107</sup> Ring shear tester: <http://www.dietmar-schulze.de/fre.html>
- <sup>108</sup> Freeman FT4 powder rheometer: <http://www.freemantech.co.uk/powders/powder-testing-instrumentation>
- <sup>109</sup> MAJEROVÁ, D, KULAVIAK, L, RŮŽIČKA, M, ŠTĚPÁNEK, F, ZÁMOSTNÝ, P. Effect of colloidal silica on rheological properties of common pharmaceutical excipients, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2016, 106, s. 2-8, doi: 10.1016/j.ejpb.2016.04.025, ISSN (online): 0939-6411
- <sup>110</sup> PHAN, H., BANOV, D., DELANCY, M., BROCKBANK, K. Characterization of the properties of powder excipients commonly used in pharmaceutical compounding, *Part. Sci. Tech.*, 2016, 34 (3), s. 271-277, doi: 10.1080/02726351.2015.1071298, ISSN (online): 1548-0046
- <sup>111</sup> CANADELL, R., NARDI, A., NOFRERÍAS, I., SUÑÉ, M., PÉREZ, P., MIÑARRO, M., TICO, J. R., NEGRE, J. M. S., ENCARNA, G. M. QbD in

---

paediatric formulations, [www.armor-pharma.com/wp-content/uploads/2017/05/QbD-in-paediatric-formulations-EXCIPRESS-GR150.pdf](http://www.armor-pharma.com/wp-content/uploads/2017/05/QbD-in-paediatric-formulations-EXCIPRESS-GR150.pdf)

<sup>112</sup> BOLHUIS, G. K., REICHMAN, G., LERK, C. F., VAN KAMP, H. V., ZUURMAN, K. Evaluation of anhydrous  $\alpha$ -lactose, a new excipient in direct compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1985, 11 (8), s. 1657-1681, doi: 10.3109/03639048509057692, ISSN (online): 1520-5762

<sup>113</sup> BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A. Excipients for direct compaction—an update, *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, 11 (1), s. 111-124, doi: 10.1080/10837450500464255, ISSN (online): 1097-9867

<sup>114</sup> DESHMUKH, A., KULKARNI, S. Solid self-microemulsifying drug delivery system of ritonavir, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2014, 40 (4), s. 477-488, doi: 10.3109/03639045.2013.768632, ISSN (online): 1520-5762

<sup>115</sup> HENTZSCHEL, C. M., ALNAIEF, M., SMIRNOVA, I., SAKMANN, A., LEOPOLD, C. S. Tableting properties of silica aerogel and other silicates, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2012, 38 (4), s. 462-467, doi: 10.3109/03639045.2011.611806, ISSN (online): 1520-5762

<sup>116</sup> NABORS L. O. Alternative sweeteners. 4<sup>th</sup> Ed., 2012, Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 587 s

<sup>117</sup> BOLHUIS, G. K., REXWINKEL, E. G., ZUURMAN, K. Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35 (6), s. 671-677, doi: 10.1080/03639040802587799, ISSN (online): 1520-5762

<sup>118</sup> BASEDOW, A. M., MÖSCHL, G. A., SCHMIDT, P. C. Sorbitol instant an excipient with unique tableting properties, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1985, 12 (11-13), s. 2061-2089, doi: 10.3109/03639048609042624, ISSN (online): 1520-5762

<sup>119</sup> PRAKASH, I., DUBOIS, G. E., CLOS, J. F., WILKENS, K. L., FOSDICK, L. E. Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener, *Food Chem. Toxicol.*, 2008, 46, S75-S82, doi: 10.1016/j.fct.2008.05.004, ISSN (online): 0278-6915

- 
- <sup>120</sup> FU, X., HUCK, D., MAKEIN, L., ARMSTRONG, B., WILLEN, U., FREEMAN, T. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders, *Particuol.*, 2012, 10 (2), s. 203-208, doi: 10.1016/j.partic.2011.11.003, ISSN (online): 1674-2001
- <sup>121</sup> HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., ŠKLUBALOVÁ, Z., VRANÍKOVÁ, B., SVĚRÁK, T. The influence of stevia on the flow, shear and compression behaviour of sorbitol for direct compaction, *Pharm. Dev. Technol.*, 2018, 23 (2), s. 125-131, doi: 10.1080/10837450.2017.1315132, ISSN (online): 1097-9867
- <sup>122</sup> HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z., Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients, *J. Pharm. Innov.*, 2018, 13 (1), s. 15-26, doi: 10.1007/s12247-017-9302-0, ISSN (online): 1939-8042
- <sup>123</sup> HURYCHOVÁ H, LEBEDOVÁ V, ŠKLUBALOVÁ Z, DZÁMOVÁ P, SVĚRÁK T, STONIŠ J. Fractal aspects of the flow and shear behavior of free-flowable particle size fractions of pharmaceutical directly compressible excipient sorbitol, *Čes. slov. Farm.*, 2016, 65 (6), s. 221-225, ISSN (online): 1805-4439
- <sup>124</sup> ŠKLUBALOVÁ, Z., HURYCHOVÁ, H. The effect of the size of a conical hopper aperture on the parameters of the flow equation of sorbitol and its size fractions, *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64 (1-2), s. 14-18, ISSN (online): 1805-4439
- <sup>125</sup> LUMAY, G., BOSCHINI, F., TRAINA, K., BONTEMPI, S., REMY, J. C., CLOOTS, R., VANDEWALLE, N. Measuring the flowing properties of powders and grains, *Powder Technol.*, 2012, 224, s. 19-27, doi: 10.1016/j.powtec.2012.02.015, ISSN (online): 0032-5910
- <sup>126</sup> BOSCHINI, F., DELAVAL, V., TRAINA, K., VANDEWALLE, N., LUMAY, G. Linking flowability and granulometry of lactose powders, *Int. J. Pharm.*, 2015, 494 (1), s. 312-320, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.030, ISSN (online): 0378-5173
- <sup>127</sup> TAY, J. Y. S., LIEW, C. V., HENG, P. W. S. Powder flow testing: Judicious choice of test methods, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2017, 18 (5), s. 1843-1854, doi: 10.1208/s12249-016-0655-3, ISSN (online): 1530-9932

---

<sup>128</sup> YU, A. B., FENG, C. L, ZOU, R. P, YANG, R. Y. On the relationship between porosity and interparticle forces, *Powder Technol.*, 2003, 130 (1-3), s. 70-76, doi: 10.1016/S0032-5910(02)00228-0, ISSN (online): 0032-5910