

## Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností prášků ve farmaceutické technologii

HANA HURYCHOVÁ, ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ, JAN STONIŠ

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové

### Úvod

Ve farmaceutickém průmyslu se velmi často pracuje s materiály, které jsou ve formě prášků nebo granulí a které můžeme zahrnout pod jednotný pojem „partikulární látka“. Takové látky stojí u zrodu pevných lékových forem, jako jsou perorální prášky, zásypy, zrněné prášky, tablety a tobolky.

Mezi hlavní požadavky na práškové materiály patří především dobré sypné vlastnosti, které ovlivňují manipulaci, skladování a transport sypkých látek, ale také dávkování účinných a pomocných látek do léčivých přípravků. Pro charakterizaci sypných a konsolidačních vlastností materiálů je zásadní znát jejich fyzikálně-chemické a mechanické vlastnosti i použité zařízení a metodu měření. Bylo vyvinuto mnoho metodik, které je potřeba kombinovat, protože žádná jednotlivá metoda nemůže kompletně vlastnosti partikulárních látek popsat díky velkému počtu proměnných<sup>1)</sup>.

Schopnost práškových látek se sypat (sypnost, tok, *flowability*) se projevuje až po překročení určitého mezního stavu napětí a překonání mezičásticových sil. Materiály lze rozdělit na volně sypné a takové, které se sypou s většími či menšími problémy. Důsledkem jsou pak různé poruchy toku<sup>2)</sup>. Rovnoměrné sypání (*uniform mass flow*) je charakteristické pro volně sypné látky a vyznačuje se tím, že vrstvy materiálu odtékají v pořadí nasypávání. Naopak kráterové sypání (*funnel flow*) je charakteristické pro částečně sypné materiály a jeho průběh závisí na míře koheze materiálu. Dojde-li ke vzniku klenby nebo oblouku (*arching*), může nastat úplná blokáda průtoku hmoty výsypným otvorem.

### Faktory ovlivňující sypnost práškového materiálu

Výsledná sypnost prášku je kombinace charakteru zařízení, který se pro daný proces používá, vnějších podmínek (teplota v místnosti, relativní vlhkost vzduchu, doba skladování v zásobníku) a fyzikálně-chemických a mechanických vlastností materiálu<sup>3)</sup>.

Tvar, velikost, porozita a povrch částic patří mezi nejlépe sledovanější materiálové charakteristiky práškových látek. Vzhledem k tomu, že spolu s rostoucí velikostí částic klesají jejich soudržné síly a částice jsou méně

kohezivní, obecně se jejich sypnost zlepšuje. Tato závislost však neplatí v celém rozsahu velikostí částic. K charakterizaci velikosti částic se používá síťová analýza, mikroskopické metody, sedimentační a elutriační metody, metody založené na ohybu a rozptylu světla a metody založené na změně elektrické vodivosti<sup>4)</sup>. Texturu povrchu je možné popsat pomocí bezrozměrných parametrů drsnosti nebo pomocí fraktální dimenze<sup>5)</sup>.

Práškové látky představují tuhou kontinuální fázi, ve které jsou jednotlivé částice ve vzájemném kontaktu. Mezičásticový prostor vyplňuje vzduch. Volnější nebo těsnější uložení částic ve vrstvě prášku má přímý vztah k jeho hustotě. Pravá hustota zahrnuje pouze pevnou frakci materiálu a získá se za použití krystalografických údajů nebo pomocí heliového pyknometru. Vztah hmotnosti vzorku prášku k jeho objemu za podmínek manipulace vyjadřuje sypná (*bulk*) a setřesná (*tapped*) hustota. Jejich relativně vyjádřený poměr ukazuje na konsolidační vlastnosti materiálu a je znám jako Hausnerův poměr či index stlačitelnosti (*compressibility index*)<sup>6)</sup>.

Obsah vlhkosti v práškovém materiálu ovlivňuje sypné vlastnosti, elektrostatický náboj, vazby mezi částicemi a z toho plynoucí adhezivitu či kohezivitu materiálu. Zvýšený obsah vlhkosti pak sypnost výrazně snižuje.

### Hodnocení sypného chování

Pro hodnocení sypných vlastností materiálů se většinou používají standardní lékopisné metody, jako je sypný úhel či rychlost sypání otvorem násypky. Partikulární materiály lze popsat i pomocí smykového a lavinového chování.

Měření sypného úhlu patří k jednoduchým metodám hodnocení. Podle způsobu měření můžeme rozlišovat statický, odtokový nebo dynamický úhel sypání. Měření statického sypného úhlu (*angle of repose*) je ovlivněno především způsobem navrstvení sypké hmoty na vhodnou podložku nebo vrstvu prášku. I když kvalitativní vyjádření pomocí sypného úhlu je pouze ilustrativní, velká část farmaceutických materiálů je v souladu s klasifikací podle Carra<sup>7)</sup>. Sledovat lze také úhel vysypání (odtokový, *drained angle*) zbytku prášku v násypce s rovným dnem. Sypné vlastnosti farmaceutických materiálů lze studovat i pomocí lavin, které se tvoří ve speciálním rotačním zařízení během otáčení kolem jeho osy. Po nastavení času a rychlosti otáčení se sleduje dynamické chování prášků (dynamický úhel sypání) s rozlišením kaskádového (*cascading*), peřejového (*cataracting*) nebo sesuvného (*slumping*) proudění<sup>8)</sup>.

Doporučenou metodou hodnocení sypnosti je měření rychlosti sypání konstantního množství materiálu otvorem testovací násypky. Variantou je sledování množství

Ing. Hana Hurychová (✉)

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika  
e-mail: hurychh@faf.cuni.cz

vysypaného za konstantní čas. Pro dosažení rovnoměrného toku je nutné dodržet pravidla pro vztah mezi geometrií násypky a velikostí částic<sup>9)</sup>. Závislost rychlosti sypání na průměru otvoru násypky, hustotě částic a průměru částic popisují rovnice sypání.

Sypnost partikulárních hmot je závislá na vnitřním tření mezi jednotlivými zrny materiálu. Pro měření úhlu vnitřního tření je možné využít smykovou celu, např. v translačním smykovém stroji Jenike nebo rotačním smykovém stroji Schulze. Sleduje se smyková síla  $\tau$  nutná pro posun vrstvy prášku, na kterou působí vertikální normálové napětí  $\sigma$ . Měření se provádí na volně nasypáném nebo konsolidovaném materiálu. Analýza Mohrových kružnic v grafické závislosti smykového napětí na normálovém napětí umožňuje určit základní charakteristiky, jako je koheze, úhel vnitřního tření, tokovou funkci (*flow function*) a další<sup>10)</sup>. K měření provzdušněných materiálů lze použít Freemanův reometr<sup>11)</sup>.

### Závěr

Sypné vlastnosti jsou velmi důležité pro skladování sypkých látek, jejich transport a manipulaci s nimi. Ve farmacii je nutné zohlednit také správné dávkování účinných a pomocných látek pro zajištění kvality výsledných léčivých přípravků. Protože při průmyslovém zpracování vedou poruchy toku materiálů k provozním problémům a ekonomickým ztrátám, je charakterizace sypnosti, příp. její ovlivnění (zvýšení), zásadní.

### Poděkování

Autoři děkují za finanční podporu grantu číslo 322315/2015 Grantové agentury Univerzity Karlovy v Praze a projektu specifického výzkumu Univerzity Karlovy v Praze SVV 260 183.

**Střet zájmů:** žádný.

### Literatura

1. **Schwedes J.** Review on testers for measuring flow properties of bulk solids. *Granular Matter* 2003; 5(1), 1–43.
2. **Prescott J. K., Barnum R. A.** On powder flowability. *Pharm. Technol.* 2000; 24(10), 60–84.
3. **Seville J. P. K., Tuzun U., Clift R.** Characterisation of bulk mechanical properties. In: Seville J. P. K., Tuzun U., Clift R. eds. *Processing of particulate solids*, 1st ed. London: Blackie Academic & Professional 1997.
4. **Allen T.** Particle size measurement. London: Chapman & Hall 1968; 248.
5. **Mandelbrot B.** Fraktály. Tvar, náhoda a dimenze. Praha: Mladá Fronta 2003; 216.
6. **Amidon G. E., Seccrest P. J., Mudie D.** Particle, powder, and compact characterization. In: Qiu Y., Chen Y., Zhang G., Liu L., Porter W. (eds.) *Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory & Practice, Part 1 – Theories and techniques in the characterization of drug substances and excipients*, 1st ed. Amsterdam: Elsevier 2009.
7. **Carr R. L.** Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 1965; 72, 163–168.
8. **Nalluri V. R., Kuentz M.** Flowability characterisation of drug–excipients blends using a novel powder avalanching method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 14(2), 388–396.
9. **Xie X., Puri V. M.** Uniformity of powder die filling using a feed shoe: A review. *Part. Sci. Technol.* 2006; 24(4), 411–426.
10. **Schulze D.** Powders and bulk solids: Behavior, characterization, storage and flow. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2008; 541.
11. **Freeman N. R.** Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders – A compactive study using a powder rheometer and a rotational shear cell. *Powder technology.* 2007; 174(1–2), 25–33; 511.