

VLIV ELEKTROSTATICKÉHO NÁBOJE NA VÝROBU A SLOŽENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

LUCIE GRUBEROVÁ^a, BOHUMIL
KRATOCHVÍL^a a ALEXANDR JEGOROV^b

^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,
^b Teva Czech Industries s.r.o., Branišovská 31, 370 05 České Budějovice
gruberol@vscht.cz

Došlo 31.1.14, přijato 12.5.14.

Klíčová slova: elektrostatický náboj, kontaktní nabíjení, sypké farmaceutické látky, pevná léková forma

Obsah

1. Úvod
2. Elektrostatické nabíjení farmaceutických látek
3. Elektrostatický náboj při výrobě léčivého přípravku
4. Testování elektrostatického nabíjení farmaceutických látek
5. Vliv elektrostatického náboje na složení farmaceutické látky
6. Závěr

1. Úvod

Akumulace a přenos náboje při kontaktu povrchů různých těles jsou projevy statické elektřiny. Elektrostatický náboj se hromadí u předmětů z nevodivého materiálu, a to na fixně vázaných atomech, molekulách, případně krystalových strukturách¹.

Projevy statické elektřiny ovlivňují průběh zpracování a způsob manipulace se všemi nevodivými látkami, nejen ve farmaceutickém průmyslu. Elektrostatické nabíjení v částicových systémech bylo studováno mnoho let, přesto v této oblasti zůstává několik nejasností. Problém se stanovením přesných parametrů elektrostatického nabíjení je zapříčiněn tím, že podmínky prostředí a jejich dopad na přenos elektrického náboje nelze vždy přesně predikovat^{2,3}. Při výrobě lékové formy proces nabíjení výrazně ovlivňují hromadné srážky částic léčivé látky a látek pomocných (excipientů), tedy částic látek s odlišnými chemickými, fyzikálními a dielektrickými vlastnostmi^{2,4,5}. Doposud výběr sloučenin lékové formy závisel pouze na vzájemné chemické a fyzikální kompatibilitě léčivé látky a excipientů, nové poznatky však poukazují na důležitost zahrnout do úvah o vhodném složení také nabíjecí tenden-

ce jednotlivých sloučenin^{5,6}. Opomenuta by neměla být ani skutečnost, že přítomnost elektrostatického náboje urychluje degradační reakce nabitých látek.

Článek poskytuje komplexní pohled na problematiku elektrostatického náboje ve farmaceutické výrobě. Shrnuje kritické výrobní operace, jejichž provedení elektrostatický náboj ovlivňuje nebo dokonce znemožňuje. Dále se článek zaměřuje na popis vybraných technik a metod měření, které byly použity pro pochopení procesu nabíjení farmaceutických látek používaných v pevných lékových formulacích, také je zde diskutováno možné snížení čistoty léčivé látky v důsledku působení elektrostatického náboje.

2. Elektrostatické nabíjení farmaceutických látek

Při dotyku a následném oddělení styčných ploch těles z odlišných materiálů dochází k přenosu elektronů z jednoho tělesa na druhé. Tento efekt je nazýván kontaktním nabíjením a jde o jeden ze způsobů přenosu elektrického náboje v závislosti na schopnosti materiálu přijímat nebo poskytovat elektrony^{2,7}. V rámci kontaktního nabíjení rozlišujeme triboelektrické nabíjení (nabití materiálu při tření) a nabíjení dopadem (nabití materiálu v důsledku plasticko-elastické srážky)^{2,4}. U sypkých farmaceutických látek dochází velmi snadno k elektrostatickému nabití prostřednictvím kontaktního nabíjení při vzájemných srážkách a tření částic o sebe a stěny zařízení⁸.

Při formulaci lékových forem je nezbytné pamatovat na to, že většinu farmaceuticky relevantních látek lze obecně charakterizovat jako dielektrika s nízkou měrnou elektrickou vodivostí (10^{-12} S cm⁻¹), jež brání odvedení elektrického náboje z povrchu částic farmaceutické látky^{8,9}. Náboj na povrchu farmaceutické látky zůstává po dobu několika minut až hodin¹⁰. Většina léčivých látek a farmaceutických excipientů jsou látky organické, které si zachovávají svůj vysoký měrný elektrický odpor, což je činí náchylnými k elektrostatickému nabíjení¹¹.

Proces přenosu elektrického náboje u organických látek není zcela vysvětlen⁵. Existuje domněnka, že k přenosu náboje dochází podél hranic zrn mezi přilehlými krystaly a je ovlivněn úrovní krystalinity, orientací a deformací krystalů⁹. Vlivy krystalinity a morfologie částic na triboelektrické nabíjení pevných látek jsou uvedeny v práci Murtomaa a spol.¹².

Na elektrostatické nabíjení má vliv řada fyzikálně-chemických faktorů¹³ – charakter látky (krystalická/amorfni fáze¹⁴, velikost a tvar částic¹⁵, drsnost povrchu a čistota¹⁶), podmínky prostředí (teplota, vlhkost)¹⁷ a parametry procesu (energie kontaktu¹⁸, způsob kolize a frekvence srážek, tlak a rychlost tření¹⁹). Působení určitých faktorů může

vést k nabití dielektrika extrémně vysokým elektrostatickým nábojem. Při následném dotyku takto nabitého dielektrika s nenabitým vodičem nebo opačně nabitým dielektrikem dochází k vyrovnání elektrických nábojů obou těles¹, a to elektrostatickým výbojem (ESD) o velikosti 250 až 20 000 V (cit.²⁰).

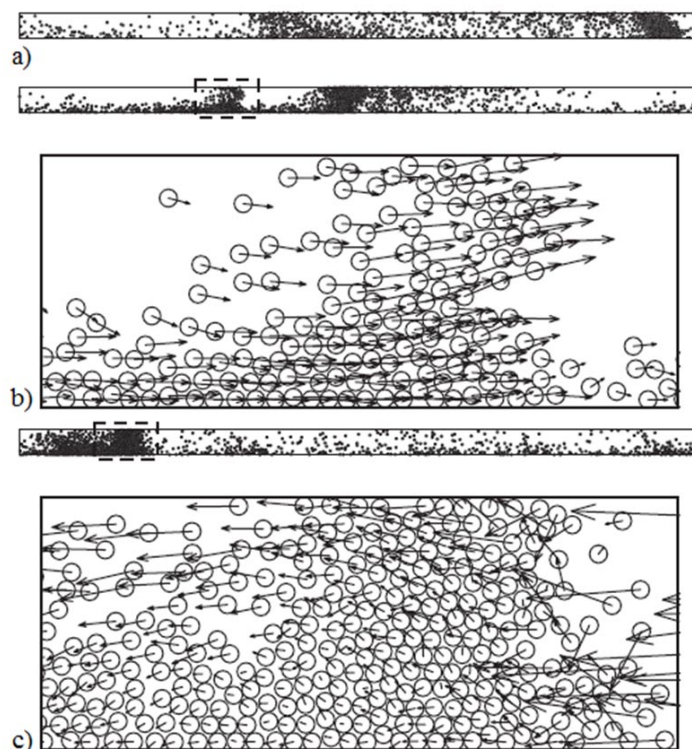
Nabití dielektrik na určitou hodnotu elektrostatického náboje kvůli omezenému pohybu elektronů zabránit nelze. U sypkých dielektrických materiálů je možné pouze snížit finální hodnotu elektrostatického náboje a omezit tak negativní dopady elektrostatického nabití⁶. Při výrobě pevných lékových forem se převážně používají pasivní způsoby neutralizace elektrostatického náboje. K odvodu elektrického náboje dochází pomocí série uzemněných vodičů připevněných na vnější povrch výrobních zařízení. U pneumatického potrubí je možné použít ionizační tyče nebo přímo instalovat proudové trubice, tedy techniky aktivního způsobu neutralizace. Pasivní metody nejsou schopné zcela odvést elektrický náboj. Aktivní techniky mají vyšší účinnost, ale ani při jejich použití není neutralizace náboje plně zajištěna, neboť u vysokorychlostních procesů, jakým je pneumatická přeprava, může vést nedostatečná rychlost odvodu náboje pouze k částečné neutralizaci^{21,22}.

3. Elektrostatický náboj při výrobě léčivého přípravku

Při přípravě pevných lékových forem sypký materiál naráží do stěn jednotlivých výrobních zařízení. Konečné množství a polarita elektrostatického náboje zpracovávaného materiálu závisí na průběhu výroby a možnost reprodukovat proces elektrostatického nabíjení je velmi malá².

Výrobními operacemi, které značnou měrou přispívají k finální hodnotě elektrostatického náboje, jsou rozmělnění a mísení vstupních surovin (obecně 10^{-11} – 10^{-9} C/kg)^{5,23}. Rozmělnění a mísení jsou základní výrobní operace při zpracovávání pevných lékových forem²⁴. Se snižující se velikostí částic roste význam styčné plochy také v procesu nabíjení²⁵. V důsledku rozeletí krystalů farmaceutické látky se zvětší kontaktní plocha a s tím vzroste i možnost přenosu elektronů mezi sousedními částicemi.

Nejvýznamnější množství elektrostatického náboje je generováno při pneumatickém transportu (obecně 10^{-7} až 10^{-4} C/kg)^{5,23}. Při přepravě sypkého materiálu v proudě nosného plynu částice opakovaně naráží do vnitřních stěn trubice, interakce částice–částice v prostředí o vysoké koncentraci plynu jsou méně časté². Elektrostatický náboj částic z předchozích výrobních operací při přepravě dále narůstá, čímž se zvyšuje jeho vliv na tok sypké hmoty.



Obr. 1. Pneumatická přeprava nakloněnou horizontální trubicí (45° , rychlost proudění 5 m s^{-1}), a) simulace bez vlivu elektrostatického náboje, režim pohyblivé duny, b) režim erodované duny vznikající při nízké hodnotě elektrostatického náboje, c) režim disperzního toku vznikající při vysoké hodnotě elektrostatického náboje (převzato z cit.²⁶)

U simulace pneumatického transportu nakloněnou horizontální trubicí bez přítomnosti elektrostatického náboje je možné pozorovat vzor toku nazývaný jako režim pohyblivé duny, který se vyznačuje pohybem částic sloučených do klastrů (obr. 1a). V případě simulace vertikálního transportu bez přítomnosti elektrostatického náboje k tvorbě klastrů nedochází, částice jsou rozprostřeny po celém prostoru trubice. Elektrostatický náboj vyvolává zpětný tok některých částic, jak ukázaly simulace přepravy horizontální i vertikální trubicí. Množství částic ve zpětném toku závisí na velikosti elektrostatického náboje. Nízká hodnota elektrického náboje vyvolává tok v režimu erodované duny (obr. 1b), vysoká hodnota elektrického náboje může vést až k režimu disperzního toku (obr. 1c)^{26–29}.

Také fluidní zpracování sypkého materiálu vede k nárůstu elektrostatického náboje díky velkému množství srážek částic ve vnosu. Ve farmaceutickém průmyslu je fluidizace používána pro granulaci, sušení a potahování. Ve vnosu se částice velmi často srážejí a narážejí na stěny fluidní komory, což vede ke generování elektrostatického náboje. Stejně jako u pneumatického transportu, i u fluidizace má na počet srážek, a tedy na množství vzniklého elektrického náboje, vliv rychlost proudění nosného média¹⁸.

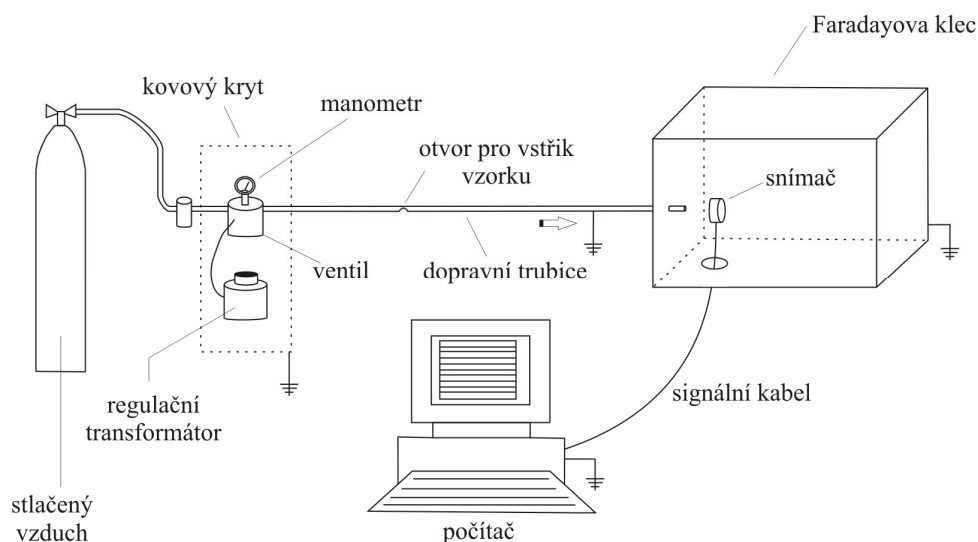
Elektrostatický náboj poté ovlivňuje další stupně procesu výroby lékové formy (tabletaci a potahování), balení a dávkovou stejnoměrnost v konečném produktu^{5,30}. Dosažení dávkové stejnoměrnosti znesnadňují elektrostaticky nabitě částice sypké hmoty tím, že dochází k jejich vzájemnému přilnutí. Přítomnost shluků nabitých částic snižuje homogenitu, navíc přilnutí nabitých částic k nenabitým stěnám zařízení vede ke ztrátě materiálu⁴.

4. Testování elektrostatického nabíjení farmaceutických látek

Kvantifikování elektrostatických efektů v částicových systémech je hlavním cílem mnoha experimentálních prací. Postihnout veškeré faktory, které působí na farmaceutickou látku před i během testování, je velice obtížné. Nutnost popsat komplexně proces elektrostatického nabíjení a zjistit rozsah působení elektrostatického náboje na chování částic vede k tvorbě celé řady měřicích nástrojů popsaných v literatuře^{3–7,9,19,26}. Různorodost technik však znemožňuje vytvoření databáze, jež by umožňovala porovnání hodnot elektrostatického náboje po nabití farmaceutických látek⁶. Vzhledem k velkému množství parametrů ovlivňujících elektrostatický náboj není v současné době možné simulovat kontaktní nabíjení sypkých látek pomocí jedné metody. V důsledku omezení jednotlivých technik prozatím neexistuje standardní postup měření nabíjení sypkých materiálů. Při laboratorním měření se převážně používají dva přístupy generování elektrostatického náboje. První přístup spočívá v testování jednotlivých částic, druhým způsobem se měří náboj určitého objemu práškového vzorku³.

Studium přenosu elektrického náboje prostřednictvím jednotlivých kontaktů samotné částice je prováděno pro základní pochopení procesu nabíjení. U testu nabíjení dopadem jsou značně zjednodušeny nabíjecí pochody, nejedná se o napodobení podmínek, které mohou nastat během zpracování farmaceutických sypkých látek⁴.

Naopak, přiblížení testových podmínek výrobním operacím umožňují nabíjecí experimenty s určitým objemem práškového vzorku. Mezi často simulované operace



Obr. 2. Aparatura pro testování schopnosti nabití při průletu vzorku horizontální trubicí použitá ve studii (převzato z cit.⁶)

zpracování sypkých látek patří mísení a transport horizontální či vertikální trubici. Povrchy zařízení využívaných při experimentálním nabíjení odpovídají materiálům používaným ve farmaceutickém průmyslu, jde převážně o nerezo-ovou ocel, sklo nebo polymerní materiál³.

V práci⁶ byla testována schopnost nabití při použití fixního objemu farmaceutické látky v horizontálně orientovaném zařízení simulujícím průmyslové podmínky při pneumatické přepravě (obr. 2). Testovány byly mimo jiné 4 velikostní stupně částic mikrokrytalické celulosy a 3 stupně velikostí částic koloidního oxidu křemičitého. Odlišná velikost částic byla zvolena z důvodu studia efektu distribuce velikosti částic na velikost elektrostatického náboje. Zvýšení schopnosti elektrostatického nabití se zmenšením velikosti částic, které bylo patrné u vzorků koloidního oxidu křemičitého i mikrokrytalické celulosy, odpovídá známému inverznímu trendu – čím menší je velikost částic, tím větší je velikost specifického povrchu, proto může částice vyměnit více elektronů, což se projeví větší hodnotou jejího elektrického náboje⁶.

Jedná-li se o zkoumání kontaktního nabíjení při výrobě pevných lékových forem, nelze se zaměřit pouze na chování čisté látky. Pro farmaceutické výroby je typické zpracovávání směsí dvou a více látek. V systému léčivé látky a pomocných látek s odlišnými fyzikálními, chemickými a dielektrickými vlastnostmi náročnost charakterizovat proces elektrického nabíjení vzrůstá vzhledem k tomu, že může docházet k vzájemným srážkám částic totožných látek (API-API, excipienty-excipient), neidentických látek (API-excipient) a také k dopadu částic na vnitřní stěnu zařízení^{2,9}. V případě směsí nelze posuzovat vlastnosti jednotlivých látek samostatně. K pochopení mechanismu přenosu elektrického náboje je nutné objasnit veškeré vlivy, kterými na sebe vzájemně působí látky odlišných vlastností, avšak chování částic jednotlivých sloučenin není obvykle známo, což znesnadňuje hodnocení elektrostatického nabíjení farmaceutických směsí^{3,9}. Hypotéza o využí-

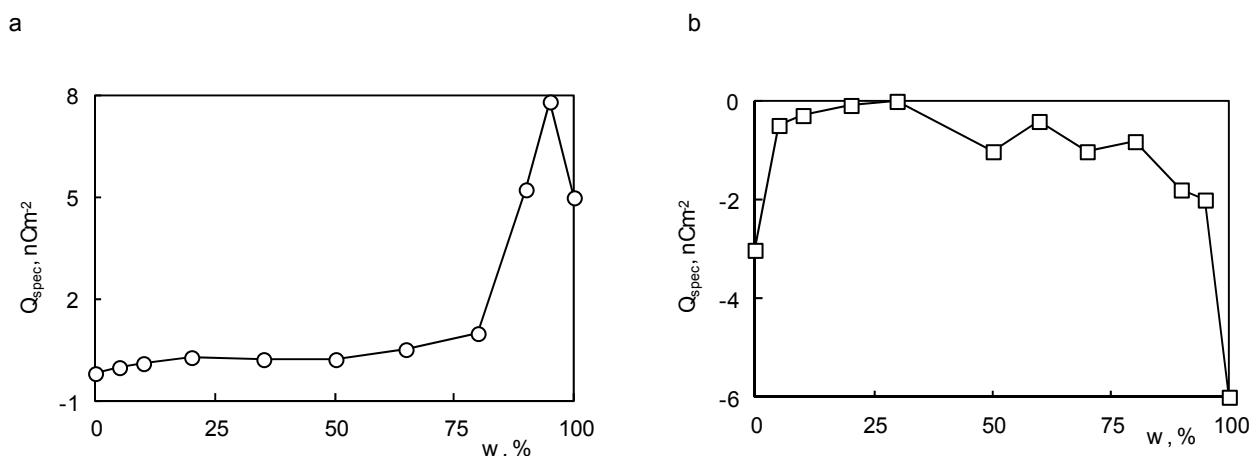
tí pomocné látky s krajními hodnotami schopnosti nabití k minimalizování elektrostatického náboje farmaceutických směsí je pouze teorie vycházející z měření nabíjení čistých látek⁶.

V práci⁹ byl k nabíjení použit nízkosmykový bubnový míšič s cílem objasnit způsob triboelektrického nabíjení v binární směsi léčivé a pomocné látky. Pro modelové směsi byl vynesena specifický náboj jako funkce koncentrace léčivé látky ve směsi (obr. 3). V závislosti na koncentraci se mění velikost a polarita elektrostatického náboje směsí. Hodnoty elektrostatického náboje binárních směsí je možné vysvětlit vlivem relativní permittivity, ϵ_r , na přenos elektronů mezi léčivou a pomocnou látkou. Materiál s vyšší relativní permittivitou poskytuje elektrony materiálu s nižší relativní permittivitou. V obou binárních směších je relativní permittivita pomocné látky vyšší než relativní permittivita léčivé látky, proto se pomocné látky v modelových směších chovají jako donoři elektronů a vykazují kladnou polaritu, i když u čistých excipientů byl naměřen elektrostatický náboj záporný⁹.

Hodnota elektrostatického náboje závisí na výběru sloučenin a jejich koncentraci. Studie, která by zkoumala elektrostatický náboj směsí léčivé a pomocné látky při zastoupení většího množství sloučenin, nebyla doposud publikována. Prozatím také nebylo provedeno měření elektrostatického náboje farmaceutických sloučenin ve směsí tří a více látek.

5. Vliv elektrostatického náboje na složení farmaceutické látky

Ve farmaceutickém prostředí musí být splněna přísná kritéria čistoty od vstupních látek až k produktům. Nežádoucí fyzikálně-chemické změny léčivé látky může vyvolávat nevhodná manipulace během formulace lékové for-



Obr. 3. Závislost specifického náboje (Q_{spec}) na koncentraci (w) směsi a) hydrochloridu pseudoefedrinu s dihydrátem fosfátu vápenatého a b) paracetamolu s mikrokrytalickou celulosou (převzato z cit.⁹)



Obr. 4. Vzorek rozetřeného cykloaminu před vložením do elektrického pole (vlevo) a po vyjmutí (vpravo) z elektrického pole s inertní atmosférou (převzato z cit.³³)

my nebo skladování při nesprávné teplotě a vlhkosti vedoucí k nestabilitě^{31,32}. Vliv elektrostatického náboje generovaného při výrobních procesech je jedním z dílčích problémů, které působí na urychlení degradace sytké léčivé látky³³.

Vliv elektrostatického nabíjení na degradaci vybraných polymerních materiálů byl popsán v pracích^{34–37}. Doposud však nebyla publikována žádná studie zabývající se dopadem elektrostatického nabití na složení farmaceutických látek, i přes četnost výskytu elektrostaticky nabitých částic farmaceutických sytkých látek^{38,39}. V diplomové práci³³ byly realizovány postupy vedoucí k nabití farmaceutických látek a analýzy pro stanovení množství degradačních produktů v nabitých vzorcích. Testované staticky uložené sytké látky byly vystaveny krátkodobému nebo dlouhodobému působení elektrického pole, a to za přítomnosti vzduchu a v inertní atmosféře. Analýza prokázala nárůst nečistot v setinách procent. K degradaci elektricky nabitě sytké látky pravděpodobně dochází prostřednictvím zvýšené lokální teploty. S nárůstem teploty roste kinetická energie elektronů a rychlost chemických reakcí. Díky zvýšené teplotě v důsledku elektrického nabíjení bylo pozorováno roztavení práškového vzorku (obr. 4). Degradace farmaceutické látky v prostředí elektrického pole je pravděpodobně zapříčiněna oxidoredukčními ději nebo radikálovým procesem³³.

Vysvětlením, proč nedošlo k vytvoření většího množství degradačních produktů, je, že degradace proběhla pouze na povrchových molekulách a jen u malého množství povrchových částic. V rámci měření elektrické pole vytvořilo podmínky umožňující vznik nukleí degradačního produktu na povrchových částicích a nedošlo k proreagování celého objemu práškového vzorku. Tato nuklea se navíc nerozrostla do vnitřku částic, proto oxidoredukční a radikálové degradační reakce v loži sytkého vzorku probíhaly s nízkou konverzí. Ze získaných výsledků vyplývá, že prostorové rozptřeni částic sytkého materiálu má významnou roli v průběhu procesu degradace³³.

6. Závěr

Farmaceutické organické látky jsou charakterizovány jako dielektrika, proto na jejich povrchu může docházet k hromadění elektrostatického náboje. Při výrobě pevné

lékové formy dochází k nabíjení sytkého materiálu v důsledku četných srážek částic a jejich tření o stěny výrobního zařízení. Přítomnost elektrostatického náboje ovlivňuje chování farmaceutické látky, čímž vyvolává změny parametrů výrobních operací. Elektrostatický náboj také způsobuje urychlení degradačních reakcí v léčivé látce. Tyto aspekty se následně projeví na vlastnostech finální lékové formy, pokud nedojde k jejich eliminaci. Proces elektrostatického nabíjení ovlivňuje mnoho faktorů a je velmi obtížné přesně definovat a reprodukovat podmínky v průběhu zpracování farmaceutických směsí léčivé látky s excipienty.

Cílem experimentálních prací je charakterizovat kritické prvky v procesu elektrostatického nabíjení a definovat obecně platná pravidla charakterizující nabíjení dielektrik. Hlavní význam výsledků měření je v možnosti využití těchto znalostí při formulaci lékové formy tak, aby byly omezeny negativní vlivy elektrostatického náboje. Součástí experimentálních studií je vývoj vhodných metod pro simulaci kontaktního nabíjení, doposud nebyl stanoven standardní postup měření pro sytký materiál, také volba dostatečně citlivých měřicích a analytických technik. Optimální aparatura by měla přesně napodobit podmínky farmaceutické výroby. Pro objasnění procesu elektrostatického nabíjení sytkých látek ve směsi je navíc nutné provést nabíjecí testy v proměnných kombinacích léčivých a pomocných látek v celém rozsahu koncentrace složky ve směsi.

Veškeré faktory elektrostatického nabíjení dielektrik a z jejich nabití vyplývající následky nebyly doposud vysvětleny, tato problematika je stále studována. Další zkoumání elektrostatického náboje sytkých látek by mělo poskytnout důležité poznatky pro částicové inženýrství a umožnit využití získaných znalostí ve farmaceutické praxi.

Práce byla financována z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č. 20/2014).

LITERATURA

1. Sedlák B., Štoll I.: *Elektrina a magnetismus*, Academia, Praha 2002.
2. Matsusaka S., Maruyama H., Matsuyama T., Ghadiri M.: Chem. Eng. Sci. 65, 5781 (2010).

3. Rowley G.: *Int. J. Pharm.* 227, 47 (2005).
4. Watanabe H., Ghadiri M., Matsuyama T., Ding Y. L., Pitt K. G., Maruyama H., Matsusaka S., Masuda H.: *Int. J. Pharm.* 334, 149 (2007).
5. Engers D. A., Fricke M. N., Storey R. P., Newman A. W., Morris K. R.: *J. Electrostat.* 64, 826 (2006).
6. Ramirez-Dorronsoro J. C., Jacko R. B., Kildsig D. O.: *AAPS PharmSciTech* 7, 103 (2006).
7. Ahfat N. M., Buckton G., Burrows R., Ticehurst M. D.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 271 (2000).
8. Grosvenor M. P., Staniforth J. N.: *Pharm. Res.* 13, 1725 (1996).
9. Engers D. A., Fricke M. N., Newman A. W., Morris K. R.: *J. Electrostat.* 65, 571 (2007).
10. Carter P. A., Rowley G., Fletcher E. J., Stylianopoulos V.: *Drug. Dev. Int. Pharm.* 24, 1083 (1998).
11. Telko M. J., Kujanpää J., Hickey A. J.: *Int. J. Pharm.* 336, 352 (2007).
12. Murtomaa M., Mellin V., Harjunen P., Lankinen T., Laine E., Lehto V. P.: *Int. J. Pharm.* 282, 107 (2004).
13. Bailey A. G., Smedley C. J. A.: *Adv. Powder Technol.* 2, 277 (1991).
14. Murtomaa M., Harjunen P., Mellin V., Lehto V.-P., Laine E.: *J. Electrostat.* 54, 311 (2001).
15. Carter P. A., Cassidy O. E., Rowley G., Merrifield D. R.: *Pharm. Pharmacol. Commun.* 4, 111 (1998).
16. Eilbeck J., Rowley G., Carter P. A., Fletcher E. J.: *Pharm. Pharmacol. Commun.* 5, 429 (1999).
17. Mackin L. A., Rowley G., Fletcher E. J., Marriott R.: *Proceedings of the Twelfth Pharmaceutical Technical Conference* 2, 300 (1993).
18. Murtomaa M., Räsänen E., Rantanen J., Bailey A., Laine E., Mannermaa J.-P., Yliruusi J.: *J. Electrostat.* 57, 91 (2003).
19. Lowell J.: *J. Phys. D: Appl. Phys.* 23, 1082 (1990).
20. http://design.georgius.cz/sites/infocube/eem/horsky_eem081.pdf, staženo 30. 5. 2013.
21. <http://forum.bulk-online.com/showthread.php?8312-Electrostatic-Charge-Neutralization>, staženo 30. 5. 2013.
22. http://www.kmi.tul.cz/studijni_materialy/data/2013-10-04/08-24-07.pdf, staženo 30. 5. 2013.
23. Bailey A. G.: *J. Electrostat.* 30, 167 (1993).
24. Huttenrauch R., Keiner I.: *Powder Technol.* 22, 289 (1979).
25. Lewis T.: *J. Phys. D: Appl. Phys.* 38, 202 (2005).
26. Lim E. W. C., Zhang Y., Wang C.-H.: *Chem. Eng. Sci.* 61, 7889 (2006).
27. Lim E. W. C., Wang C.-H., Yu A. B.: *AIChE J.* 52, 496 (2006).
28. Zhu K., Rao S. M., Wang C.-H., Sundaresan S.: *Chem. Eng. Sci.* 58, 4225 (2003).
29. Watanabe H., Samimi A., Ding Y. L., Ghadiri M., Matsuyama T., Pitt K. G.: *Part. Part. Syst. Charact.* 23, 133 (2006).
30. Staniforth J. N.: *Respir. Drug. Deliv.* IV, 303 (1994).
31. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf, staženo 14. 4. 2013.
32. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf, staženo 14. 4. 2013.
33. Gruberová L.: *Diplomová práce*. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 2013.
34. Tao Z., Bhushan B.: *Langmuir* 21, 2391 (2005).
35. Zhao X., Bhushan B.: *Tribol. Lett.* 9, 187 (2000).
36. Wasem, J. V., LaMarche B. L., Langford S. C., Dickinson J. T.: *J. Appl. Phys.* 93, 2202 (2003).
37. Horsfield A. P., Harkins C. G.: *Modell. Simul. Mater. Sci. Eng.* 5, 311 (1997).
38. Karner S., Urbanetz A.: *J. Aerosol Sci.* 42, 428 (2011).
39. Telko M. J.: *Disertační práce*. University of North Carolina, Chapel Hill 2009.

L. Gruberová^a, B. Kratochvíl^a, and A. Jegorov^b
^{(^a Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, ^b Teva Czech Industries, České Budějovice): **Effect of Electrostatic Charge on the Production and Composition of Pharmaceuticals**}

Powdery pharmaceuticals are prone to electrostatic charging due to collisions of particles and friction with device walls. The generated electrostatic charge is influenced by particle properties, processing and conditions. The charge of active particles and excipients is often inconvenient being able to cause problems in the production of solid dosage forms. The electrostatic charge of powdery particles affects properties of the materials and all procedures as the charge affects the behaviour and purity of the final dosage form. The problem of electrostatic charging of powders is more complicated when two or more compounds with different physical, chemical and dielectric properties are combined. To better understand the mechanism of electrostatic charging it is necessary to explain all the effects that contribute to charging solid active ingredients and excipients.