

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmaceutické technologie**



Využití mísiče Turbula® k homogenizaci směsi léčiva s plnivem  
AmylFarm® pro přípravu perorálních prášků v lékárně

The use of Turbula® mixer in homogenization of a mixture  
of drug with the AmylFarm® filler for the preparation of oral powders  
in Pharmacy

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Hradec Králové 2023

Mgr. Romana Kadlecová

### **Prohlášení autora**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, dne \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ podpis autora

### **Poděkování**

Tímto bych velmi ráda poděkovala paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení rigorózní práce, poskytování cenných rad a za její trpělivost při vypracování této práce. Mé poděkování také patří paní PharmDr. Sylvě Klovrzové, Ph.D. za pomoc při měření, poskytování cenných rad a za pracovní podmínky a prostředí v laboratořích Ústavní lékárny IKEM. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své kolegyni Mgr. Evě Kasalové a všem pracovníkům Oddělení přípravy a kontroly léčiv.

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>ZADÁNÍ</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>12</b>
6.1	PRÁŠKY JAKO VÝCHOZÍ LÁTKY (PULVERES).....	12
6.1.1	Vlhkost částic .....	12
6.1.2	Velikost a tvar částic .....	12
6.1.2.1	Optická mikroskopie .....	13
6.1.2.2	Analýza velikosti částic laserovou difrakcí .....	14
6.1.2.3	Sítová analýza .....	15
6.1.3	Hustota pevných látek .....	16
6.1.3.1	Sypná hustota .....	17
6.1.3.2	Setřesná hustota .....	18
6.1.4	Tokové vlastnosti částic .....	20
6.2	MÍSENÍ.....	22
6.2.1	Uspořádání částic v práškové směsi.....	22
6.2.2	Mechanismus mísení a segregace.....	23
6.2.3	Mísící zařízení.....	25
6.2.3.1	Turbula® T2F.....	26
6.2.4	Homogenizace práškové směsi pomocí třenky a těrky.....	30
6.2.4.1	Metoda mísení pro nižší obsah účinných látek .....	30
6.2.4.2	Metoda mísení pro vyšší obsah účinné látky .....	30
6.3	CHARAKTERISTIKA POUŽITÝCH LÁTEK.....	31
6.3.1	Propranolol–hydrochlorid.....	31
6.3.2	AmylFarm® .....	32
<b>7</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>33</b>
7.1	POUŽITÉ SUROVINY .....	33
7.1.1	Suroviny .....	33
7.1.2	Chemikálie.....	33
7.1.3	Pomocný materiál .....	34

7.2	POUŽITÉ PŘÍSTROJE .....	34
7.3	POUŽITÉ METODY .....	35
7.3.1	Příprava vzorků a složení směsi .....	35
7.3.2	Charakteristika surovin .....	36
7.3.3	Analytická metoda a její ověření.....	37
7.3.4	Mísení.....	41
7.3.4.1	Třenka s třerkou .....	41
7.3.4.2	Mísič Turbula® T2F .....	42
7.3.5	Rozplnění do tobolek .....	44
7.3.6	Zkoušení perorálních prášků.....	44
<b>8</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUSE.....</b>	<b>46</b>
8.1	CHARAKTERISTIKA ČÁSTIC .....	46
8.2	VALIDACE ANALYTICKÉ METODY A JEJÍ OVĚŘENÍ .....	51
8.3	MANUÁLNÍ MÍSENÍ POMOCÍ TŘENKY S TĚRKOU .....	55
8.4	MÍSENÍ V MÍSIČI TURBULA®T2F.....	61
8.4.1	Optimalizace mísení.....	62
8.5	POROVNÁNÍ MÍSÍCÍCH METOD .....	76
<b>9</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>81</b>
<b>11</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>83</b>
<b>12</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>85</b>

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

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

Konzultant: PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D.

Posluchač: Mgr. Romana Kadlecová

Název rigorózní práce: Využití mísiče Turbula<sup>®</sup> k homogenizaci směsi léčiva s plnivem AmylFarm<sup>®</sup> pro přípravu perorálních prášků v lékárně

V této experimentální práci byl sledován vliv zaplnění mísičí nádoby a doba homogenizace na obsahovou stejnoměrnost dělených perorálních prášků při mísení v mísiči Turbula<sup>®</sup> T2F. Rychlost otáčení mísiče 49 rpm byla konstantní. Byly připraveny práškové směsi s obsahem 20 mg účinné látky propranolol–hydrochlorid v jedné dávce v plnicí směsi AmylFarm<sup>®</sup> o třech objemech 37 ml, 74 ml a 111 ml odpovídajících počtu 100, 200 a 300 tobolek. Výsledky byly porovnány s konvenčním ručním mísením v třence s těrkou. Byl prokázán nevýznamný rozdíl v homogenitě směsi při použití obou metod. Optimální doba mísení v rotačním mísiči pro směs o objemu 37 ml byla 10 minut a 15 minut pro vyšší objemy směsí 74 a 111 ml.

## 2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

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

Consultant: PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D.

Student: Mgr. Romana Kadlecová

Title of Thesis: The use of Turbula<sup>®</sup> mixer in homogenization of a mixture of drug with the AmylFarm<sup>®</sup> filler for the preparation of oral powders in Pharmacy

In this experimental work, the influence of container loading and homogenization time on the content uniformity of divided oral powders mixed in a Turbula<sup>®</sup> T2F mixer was investigated. The speed of mixer 49 rpm was constant. The powder mixtures containing 20 mg of the active substance propranolol-hydrochloride in the AmylFarm<sup>®</sup> filler were prepared in three volumes 37 ml, 74 ml and 111 ml, corresponding to the 100, 200 and 300 capsules, respectively. The results were compared with the conventional mixing using a mortar and pestle. The insignificant difference in homogeneity of mixtures prepared by both methods was proved. The optimum mixing time in a rotary mixer was 10 minutes for a 37 ml mixture, and 15 minutes for the larger mixture volumes 74 and 111 ml.

### 3 Zadání

V teoretické části bude zpracována literární rešerše o vlastnostech práškových materiálů a základních principech a mechanismech míšícího procesu v přípravě práškových směsí, s detailnějším zaměřením na míšič Turbula® T2F a faktory, které významně ovlivňují homogenizaci práškové směsi. Bude charakterizována účinná látka propranolol–hydrochlorid a plnicí směs AmylFarm®.

Experimentální část bude zaměřena na přípravu perorálních prášků s obsahem 20 mg propranolol–hydrochloridu pro rozplnění do tvrdých želatinových tobolek. Budou studovány faktory ovlivňující kvalitu mísení v míšiči Turbula® T2F při 49 otáčkách za minutu (rpm). Stanovení bude probíhat pro různé objemy směsí, které odpovídají počtu 100, 200 a 300 tobolek. Výsledky budou porovnány s manuálním mísením pomocí třenky s těrkou. Kritériem kvality bude obsahová stejnoměrnost.



## 4 Seznam zkratek

Zkratka	Jednotka	Význam
<b>a</b>	mV	poslední kladná hodnota druhé difference potenciálu ( $\Delta_1E$ )
<b>API</b>	-	aktivní látka
<b>AgNO<sub>3</sub></b>	-	dusičnan stříbrný
<b> b </b>	mV	absolutní hodnota první záporné druhé difference potenciálu ( $\Delta_2E$ )
<b>c</b>	mol/l	koncentrace
<b>c<sub>NaCl</sub></b>	mol/l	koncentrace chloridu sodného
<b>CI</b>	%	index stlačitelnosti
<b>ČL</b>	-	Český lékopis
<b>cps</b>	-	tobolka
<b>df</b>	-	ANOVA: stupeň volnosti
<b>f</b>	-	titrační faktor
<b>F, F<sub>crit</sub></b>	-	ANOVA: konstanta
<b>HR</b>	-	Hausnerův poměr
<b>IKEM</b>	-	Institut klinické a experimentální medicíny
<b>ISA</b>	-	vnitřní sympatomimetická aktivita
<b>k</b>	ml	konstantní přídavek odměrného roztoku
<b>m<sub>A</sub></b>	g	hmotnost AmylFarm <sup>®</sup>
<b>M<sub>NaCl</sub></b>	g/mol	molární hmotnost chloridu sodného
<b>m<sub>P</sub></b>	g	hmotnost propranolol–hydrochloridu
<b>MS</b>	-	ANOVA: střední čtverec
<b>m<sub>V</sub></b>	g	hmotnost vzorku
<b>n</b>	-	počet vzorků
<b>NaCl</b>	-	chlorid sodný
<b>NRF</b>	-	Neues Rezeptur-Formularium
<b>SD</b>	%	směrodatná odchylka
<b>SS</b>	-	ANOVA: suma čtverců
<b>SÚKL</b>	-	Státní ústav pro kontrolu léčiv

<b><math>R_i</math></b>	%	výtěžnost
<b>RSD</b>	%	relativní směrodatná odchylka
<b>V</b>	ml	přesný objem odměrného roztoku v bodu
<b><math>V_0</math></b>	ml	sypný objem
<b><math>V_1</math></b>	ml	objem odměrného roztoku, po kterém dosahuje první diference potenciálu nejvyšší hodnoty
<b><math>V_{\text{AgNO}_3}</math></b>	ml	objem dusičnanu stříbrného
<b><math>V_{\text{EB}}</math></b>	ml	objem titračního roztoku v bodu ekvivalence
<b><math>V_t</math></b>	ml	setřesný objem
<b><math>x</math></b>	$\mu\text{m}$	geometrický průměr, střední rozměr částic
<b><math>x_{10}</math></b>	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 10% kumulativní četnosti
<b><math>x_{50}</math></b>	$\mu\text{m}$	střední rozměr částic pro 50% kumulativní četnost
<b><math>x_{90}</math></b>	$\mu\text{m}$	rozměr částic odpovídající 90% kumulativní četnosti
<b><math>x_i</math></b>	g	množství propranolol–hydrochloridu zjištěné při titraci
<b><math>x_o</math></b>	g	množství propranolol–hydrochloridu přidaného do vzorku
<b><math>x_v</math></b>	g	množství propranolol–hydrochloridu ve vzorku, které bylo zjištěno při stanovení přesnosti

## 5 Úvod

Prášky můžeme definovat jako pevné suché sypké částice, které jsou rozdrobněny na určitý stupeň. Prášky jako lékovou formu můžeme rozdělit na prášky jednoduché (*Pulveres simplices*), obsahující pouze jedno léčivo a na prášky složené (*Pulveres compositi*), které jsou připravené smísením více pevných práškových látek. Kromě samotného léčiva obvykle obsahují jednu nebo více látek pomocných, které doplňují objem směsi, upravují tokové vlastnosti nebo slouží jako korigencia. Prášky můžeme rozdělit i podle způsobu dávkování na prášky nedělené (*Pulveres non divisi*) a dělené (*Pulveres divisi*). Nedělené prášky nejsou předem nadávkovány a před samotným podáním je nezbytné dávku připravit. Dělené prášky mají léčivo předem rozdělené do jednotlivých dávek. Dříve se prášky plnily do škrobových oplatek, dnes se dává přednost tvrdým želatinovým, případně hypromelosovým tobolkám. Je důležité, aby obsah léčiva v každé tobolce odpovídal jedné požadované dávce.<sup>1, 2, 3</sup>

## **6 Teoretická část**

### **6.1 Prášky jako výchozí látky (Pulveres)**

Částice tuhých látek se v systému vzájemně dotýkají a jejich výsledné chování je přímo závislé na fyzikálních vlastnostech jednotlivých částic. Technologické vlastnosti lékových forem, které z prášků vycházejí, se odvíjejí od velikosti a tvaru jejich částic, krystalové polymorfie, pórovitosti, hustoty, teploty tání, specifického povrchu, tokových vlastností, obsahu vody a mísitelnosti.<sup>2, 4, 5</sup>

#### **6.1.1 Vlhkost částic**

Tuhé léčivé, ale i pomocné látky mohou na svůj povrch navazovat vodu krystalickou i vodu vázanou sorpcí. Krystalická voda je navázaná ve formě hydrátů. Látky se stávají méně rozpustné, ale významně nejsou ovlivněny tokové vlastnosti. Naproti tomu voda, která se navázala sorpcí se může navázat na jednu nebo více vrstev částice. Zvyšuje vznik shluků a kohezivnost částic. Při manipulaci se vzorkem vede ke zhoršení tokových vlastností.<sup>1</sup>

U silně hygroskopických látek je potřeba dbát zvýšené opatrnosti na správné skladovací podmínky. Látky ve vysoké míře přijímají vodní páru z atmosféry už při vlhkosti prostředí kolem 40 – 50 %. Látky by obecně měly být uloženy v suchých, dobře uzavíratelných nádobách se sušícím činidlem.<sup>1, 6, 7</sup>

Významný vliv vlhkosti prostředí při skladování surovin byl potvrzen i u skladování chloridu sodného, fruktosy, sacharosy a kyseliny citrónové. Suroviny byly skladovány při 10% a 30% relativní vlhkosti. Prášková směs, která byla skladována při vyšší vlhkosti tvořila více shluků a měla horší tokové vlastnosti částic.<sup>7</sup>

#### **6.1.2 Velikost a tvar částic**

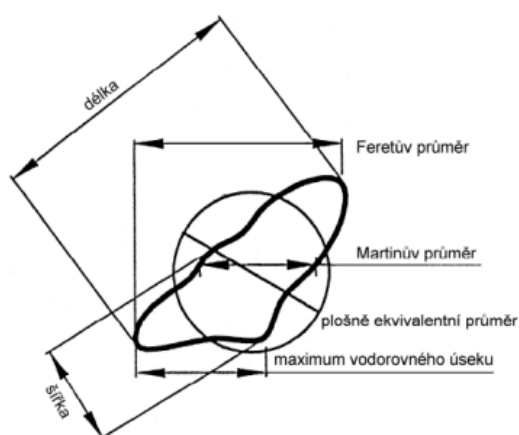
Velikost a tvar částic jsou jedním ze základních parametrů látek, které mají velký vliv na vlastnosti pevných lékových forem. Jejich podrobné znalosti můžeme využít při absorpci, disoluci, plnění práškové směsi do tobolek nebo určení stability lékové formy.<sup>8</sup>

Směs částic by měla mít co nejsourodější charakter, jelikož směsi s významně rozdílnou velikostí částic podléhají rychlejší segregaci a hůře se u nich dosahuje obsahové stejnoměrnosti. Optimální podmínky tvoří monodisperzní prášková směs s velikostí aktivních látek od 100 do 180  $\mu\text{m}$ . Reálně se však setkáváme s polydisperzními systémy, které znesnadňují mísitelnost částic. Pokud jsou částice větší než 180  $\mu\text{m}$ , měly by být před mísením upraveny, například rozmělněny nebo prosítovány na menší částice. Optimální však není ani velikost částic menších než 100  $\mu\text{m}$ , neboť podléhají rychlejší agregaci a prodlužují dobu mísení.<sup>8</sup>

Významně lepší předpoklady pro homogenizaci mají částice kulovitěho tvaru, které díky svému pravidelnému zaoblení mají minimální kontakt s ostatními částicemi. Jehlicovité nebo ploché částice významně prodlužují dobu homogenizace, jelikož u nich dochází k častějším segregacím.<sup>5</sup>

### 6.1.2.1 Optická mikroskopie

Optický mikroskop umožňuje určit základní granulometrické parametry částic od velikosti 1  $\mu\text{m}$ . Každou částici lze popsat třemi parametry – délkou, šířkou a výškou. Optická metoda nám umožňuje pouze dvojrozměrné pozorování a to délku a šířku. Metoda se využívá především pro částice nepravidelného tvaru a otevírá nám širokou škálu popisu – délka, šířka, Feretův průměr, Martinův průměr a plošný ekvivalentní průměr. U vzorku s pravidelným kulovitým tvarem stačí určit průměr částice.<sup>1,4</sup>



**Obrázek 1** Mikroskopický popis tvaru částice<sup>4</sup>

Částice je potřeba podrobně popisovat i z hlediska jejich tvaru (stejněměrné, jehlicovité, hranolovité, šupinovité, destičkovité), uspořádání (agregáty, aglomeráty, drúzy) a povrchu (částice s prasklinou, nerovný nebo drsný povrch). Podrobnější popis je uveden v *Českém lékopise 2017 (ČL 2017) v kapitole 2.9.37 Optická mikroskopie*.<sup>4</sup>

Před měřením je potřeba přesné seřízení mikroskopu, vybrat vhodné podsvícení a zaostření. Pro analyzování práškové směsi musí být vzorek precizně připraven. Částice by měly být bez shluků a rozprostřeny na podložním sklíčku. Pro lepší rozdělení částic se může použít vhodné médium, které nezkrusí výsledky mikroskopie a práškové částice se v něm nerozpouštějí.<sup>4,9</sup>

### **6.1.2.2 Analýza velikosti částic laserovou difrakcí**

Metoda je založena na průchodu monochromatického laserového paprsku vzorkem, který je dispergován ve vhodné kapalině nebo plynu. Světlo se na částici rozptyluje, je zachyceno detektorem, který ho převádí do difrakčního obrazce a transformuje vhodným optickým modelem s matematickým postupem. Větší částice rozptylují laserový paprsek pod menším úhlem, ale s větší intenzitou. U malých částic je tomu obráceně, světlo se rozptýlí v nižší intenzitě, ale pod širším úhlem. Metoda je primárně vhodnější pro částice kulovitěho tvaru (Mieho teorie) a částice nepravidelného tvaru musí být na kulovitý tvar aproximovány. Výsledkem měření je objemová distribuce velikosti částic, která je popsána distribuční a kumulativní křivkou a percentilními  $x$ -hodnotami (10%, 50% a 90%).<sup>4, 10, 11, 12</sup>

Před samotným měřením je potřeba pečlivě připravit reprezentativní vzorek a případné shluky rozrušit rotačním děličem, metodou čtvrtkování kužele nebo ke vzorku přidat kapalně médium. Při měření není vždy zcela možné rozlišit, zda se vzorek rozdělil na jednotlivé částice nebo zůstává v aglomerátech. Důsledkem toho může docházet ke zkreslování výsledků. V takových případech se dává přednost ke stanovovanému vzorku přidat vhodné kapalně médium.<sup>4</sup>

Laserová difrakce neposkytuje přímý obraz částice, ale pouze difrakční, proto je často doplňována o výsledky z optické mikroskopie.<sup>11</sup>

### 6.1.2.3 Sítová analýza

Sítová analýza je lékopisná zkouška, která umožňuje zjistit distribuci velikosti částic v daném vzorku. Jedná se o velmi přesnou a reprodukovatelnou analýzu. Kromě vhodného výběru síta je v analýze důležitý i přístroj, který zajišťuje pohyb sít. Je založený na principu vibrace nebo třepání. Manuální třesení nevytváří dostatečné podmínky pro správné výsledky analýzy. Využívá se především u sypkých prášků s předpokládaným větším průměrem částic. Metoda není vhodná pro jemnější a soudržné materiály, takové částice mají tendenci zahlcovat a ucpávat síta. V takovém případě je vzorek rozdělen pod proudem vzduchu nebo tekutiny, ve kterém je vzorek nerozpustný. Před zvážením zůstatku je nezbytné vzorek vysušit.<sup>1, 2</sup>

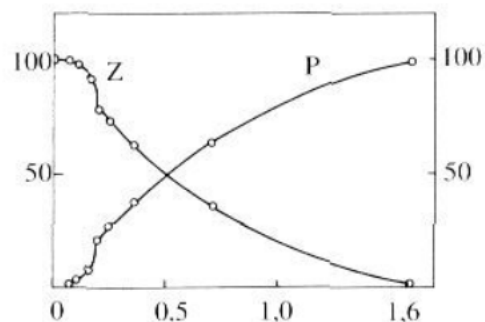
Kontrolní síta, která uvádí *ČL 2017*, jsou vyrobena z odolných materiálů, které nepodléhají korozi. Pletivo může být mosazné, ale i hedvábné nebo z polyamidu. Velikost sít je sestupná a označována římskými číslicemi od I do VII.<sup>1, 13</sup>

Analýza je poměrně levná, jednoduchá na obsluhu a umožňuje změření většího množství částic ve stejnou dobu.<sup>13</sup> Během sítování prochází zrněný materiál řadou sestupných sít se čtvercovými oky o různé velikosti. Poslední síto je vždy s menší velikostí ok a je položeno na podložce s pevným dnem. Odvážený vzorek částic se vloží na vrchní síto, s největší velikostí ok, uzavře se víkem a pomocí vibrace nebo třepání je vzorek rozdistributed, podle své velikosti, na jednotlivá síta. Prosévaný materiál se rozdělí na dvě části, zůstatek a přepad. Zůstatek představuje část vzorku, který zůstane na sítu a materiál, který sítem propadne se nazývá přepad. Součet hmotností zůstatku a přepadu by měl vždy dávat 100 % hmotnosti odváženého vzorku. Hmotnost každé třídy je potřeba zvážit a graficky znázornit jako závislost součtových procent přepadu a zůstatku na délce strany sítového oka.<sup>2, 13</sup>

**Tabulka 1** Tabulkové zpracování sítové analýzy pro vzorek s navázkou 100 g<sup>2</sup>

Délka strany oka [mm]	Zůstatek na síti		Součtové % zůstatku	Součtové % propadu (100 – zůstatek)
	[g]	[%]		
1,6	1,0	1,0	1,0	99,0
0,71	35,2	35,2	36,2	63,8
0,355	26,5	26,5	62,7	37,3
0,25	10,3	10,3	73,0	27,0
0,20	5,7	5,7	78,7	21,3
0,16	13,1	13,1	91,8	8,2
0,10	5,9	5,9	97,7	2,3
0,071	2,0	2,0	99,7	0,3
Podložka	0,3	0,3	100,0	0,0

Výsledné grafické znázornění z Tab. 1 je zobrazeno na Obr. 2.



osa úseček - délka strany oka síta [mm]  
osa souřadnic levá (Z) - zůstatek [součtové %]  
osa souřadnic pravá (P) - přepad [součtové %]

**Obrázek 2** Grafické znázornění výsledků sítové analýzy (upraveno)<sup>2</sup>

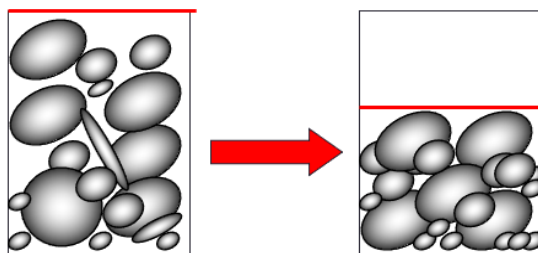
### 6.1.3 Hustota pevných látek

Hustota tuhých látek je další důležitá fyzikální charakteristika, která je definovaná jako poměr hmotnosti a aktuálního objemu vzorku. Hustotu můžeme dělit na pravou, sypnou a setřesnou. Pravá hustota je hustota samotného materiálu



bez interpartikulárních (mezičásticových) prostor a závisí pouze na krystalické struktuře materiálu.<sup>4, 14</sup>

Sypná a setřesná hustota patří mezi cenné indikátory práškových směsí a jednoznačně určuje tokové vlastnosti materiálu. Objem se zpravidla stanovuje v odměrném válci, proto je z praktických důvodů využívána jednotka g/ml. Mezinárodní jednotkou hustoty je  $\text{kg/m}^3$  ( $1\text{g/ml} = 1000\text{ kg/m}^3$ ).<sup>4, 16, 15</sup>



---

**Obrázek 3** Porovnání sypného a setřesného objemu

---

### 6.1.3.1 Sypná hustota

Sypná hustota představuje poměr hmotnosti a objemu nesetřesených pevných částic vzorku, který je volně nasypán do nádoby nebo odměrného válce. Kromě vlastností částic (tvar, velikost, struktura a distribuce) závisí hustota na vzájemném uspořádání částic a to včetně prázdného objemu mezi nimi. Uspořádání práškového lože je nepravidelné. Při stanovení je potřeba opatrně zacházet se vzorkem a minimalizovat konsolidaci vzorku, protože i zdánlivě malý pohyb může značně ovlivnit výsledek naměřené sypné hustoty. Mechanickým třesením se na částice vzorku převádí energie, která překonává tření mezi částicemi a vzorek dosahuje vyššího stupně uspořádání. Částice by neměly být v odměrném válci stlačovány, sklepávány a deformovány. Mohlo by docházet ke zkreslování výsledků a naměření nižšího objemu.<sup>2, 4</sup>

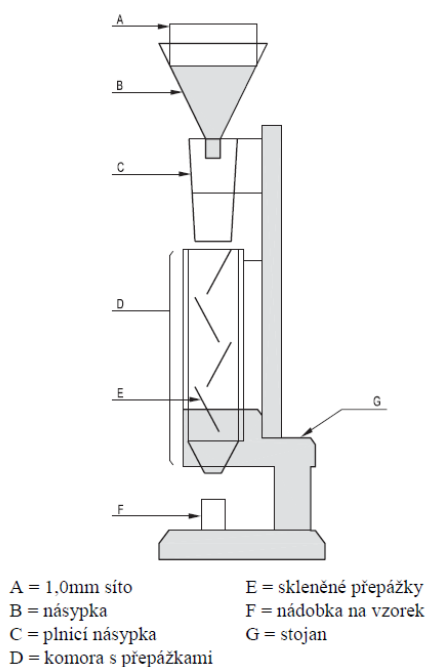
V *ČL 2017* jsou uvedeny tři metody pro stanovení sypné hustoty – měření v odměrném válci, v měřicí nádobě nebo pomocí volumetru.<sup>4</sup>

Sypný objem se stanovuje v 250 ml odměrném válci, který má stupnici rozdělenou po 2 ml. Do vytárovaného válce je nasypáno 100 g vzorku. Zaznamená se objem látky ve válci a vypočítá se sypná hustota v jednotkách g/ml. Pokud je výsledná hustota příliš nízká nebo vysoká, je potřeba upravit hmotnost práškového vzorku tak, aby byl zdánlivý objem větší nebo roven 60 % objemu odměrného válce.<sup>4</sup>

Dalším typem měření je využití 100 ml válcovité nerezové nádoby, do které se nechá volně padat práškový vzorek. Až je nádoba plná a vzorek přetéká, tak se přebytek vzorku opatrně odstraní, zaznamená přesná hmotnost a vypočítá hustota vzorku.<sup>4</sup>

Třetí možností je využití volumetru, který se skládá z násypky a kazety se čtyřmi skleněnými přepážkami. Do násypky je v přebytku nasypán vzorek prášku, který proteče kazetou a hromadí se v nádobce umístěné pod násypkou. Přebytek prášku z horní části nádoby je odstraněn špachtlí tak, aby nedošlo ke stlačení nebo deformování vzorku.<sup>4</sup>

Všechna měření je potřeba provést třikrát a jejich výsledky zprůměrovat.<sup>4</sup>



---

**Obrázek 4** Volumetr<sup>4</sup>

---

### 6.1.3.2 Setřesná hustota

Setřesná neboli konsolidovaná hustota představuje zvýšenou sypnou hustotu, která je dosažena mechanickým sklepáváním nádoby nebo odměrného válce se stanoveným vzorkem prášku. Po zaznamenání výchozí hmotnosti ( $m$ ) a objemu ( $V$ ) směsi je válec mechanicky sklepáván, až do té doby, než je dosaženo konstantního objemu. Při sklepávání jsou částice mezi sebou přitahovány, volný prostor zmenšován a menší částice vyplňují meziprostor mezi většími.<sup>2, 4</sup>

V ČL 2017 jsou popsány tři metody pro stanovení setřesné hustoty. Využití 250 ml odměrného válce a sklepvacího zařízení, které je schopno provést  $250 \pm 15$  sklepnutí za minutu z výšky  $3 \pm 0,2$  mm nebo  $300 \pm 15$  sklepnutí z výšky  $14 \pm 2$  mm. Odměrný válec o definované hmotnosti se upevní do přístroje a provede se 10, 500 a 1250 sklepnutí. Objemy jsou po sklepnutí pečlivě odečteny a zaznamenány. Pokud je rozdíl mezi  $V_{500}$  a  $V_{1250}$  menší nebo roven 2 ml, můžeme považovat  $V_{1250}$  za setřesný objem. Pokud je rozdíl větší než 2 ml, je potřeba 1250 sklepnutí opakovat. Pokud se z nějakého důvodu nemůže použít vzorek o hmotnosti 100 g, použije se menší množství a vhodný 100 ml odměrný válec s dělením po 1 ml. Pokud je rozdíl mezi  $V_{500}$  a  $V_{1250}$  roven nebo menší než 1, je  $V_{1250}$  považován za setřesný.<sup>4</sup>

Druhá metoda je obdobná jako první, ale sklepvá se 250krát z výšky  $3 \pm 0,2$  mm.

Třetí metoda je založena na naplnění měřicí nádoby, která je opatřena víkem. Práškový materiál se nechá volně padat do nádoby, přebytek vzorku se odstraní. Nádoba se vzorkem je 200krát sklepvána rychlostí 50 až 60 klepnutí za minutu. Po odstranění přebytku se provede 400 sklepnutí. Výsledky rozdílů dvou po sobě následujících měření by měly být menší než 2 %. Pokud zkouška nevyhovuje a rozdíl je větší než 2 %, tak je potřeba sklepvání opakovat až do dosažení limitu. Výsledek se přepočítá na hustotu v g/ml.<sup>4</sup>

Všechny tři zkoušky je potřeba provést minimálně třikrát a jejich výsledky zprůměrovat.<sup>4</sup>

Rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou lze vyjádřit pomocí Hausnerova poměru (HR) nebo indexu stlačitelnosti (CI). Oba parametry nám vypovídají o míře interakcí mezi částicemi, jejich schopnosti se přeskupovat a vyplňovat volné prostory mezi nimi. Přestavují míru stlačitelnosti práškového vzorku, která je důležitá při objemovém plnění práškové směsi do tobolek. Vypočítáme je podle Rovnice 1 a 2.<sup>2,4</sup>

$$HR = \frac{V_0}{V_t} \quad (1)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_t}{V_t} \quad (2)$$

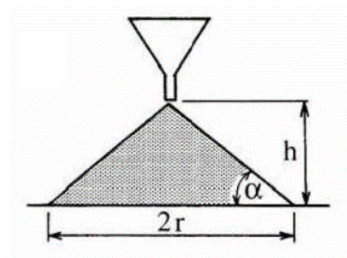
Kde  $V_0$  = sypaný objem (ml),  $V_t$  = konečný setřesný objem (ml). Částice sférického (kulovitého) tvaru mají malé rozdíly mezi sypanou a setřesnou hustotou. Pravidelný tvar částic umožňuje nabývat určitého stavu uspořádání už při volném nasypání vzorku do nádoby. Je pozorovaný především u soudržnějších materiálů. Vhodnější tokové vlastnosti mají vzorky, u kterých je výsledný poměr roven jedné.<sup>2, 4</sup> Základní charakteristiku toku materiálu podle hodnot indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru uvádí empirická stupnice podle Carra<sup>16</sup>, která je uvedena v Tab. 2.

**Tabulka 2** Hodnocení tokových vlastností (upraveno)<sup>16</sup>

Index stlačitelnosti	Charakter toku	Hausnerův poměr
1–10	výborný	1,00–1,11
11–15	dobry	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

#### 6.1.4 Tokové vlastnosti částic

Tokové vlastnosti částic jsou jedním z důležitých parametrů pro mísení a zaručení obsahové stejnoměrnosti jednodávkových lékových forem. Existují práškové vzorky volně tekoucí až netekoucí. Dobré tokové vlastnosti vykazují částice s hladkým povrchem, pravidelným tvarem a do určité míry větším rozměrem. Horší tokové vlastnosti a negativní vliv mohou mít prášky s vyšším obsahem vlhkosti, směsi obsahující velké množství menších částic nepravidelného tvaru s rozbrázděným povrchem, popřípadě jehlicové krystaly s ostrými hranami.<sup>1, 2, 4</sup>



**Obrázek 5** Stanovení statického sypného úhlu<sup>4</sup>

Tokové vlastnosti ovlivňují hodnotu **sypného úhlu** neboli úhel přirozené sklonitosti. Sypný úhel představuje prostorový úhel mezi základnou a stěnou kužele, který vzniká při nasypání prášku na základnu.<sup>4</sup>

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \quad (3)$$

Pro výpočet sypného úhlu  $\alpha$  (°) je potřeba znát výšku kužele (h) a poloměr základny (r) v centimetrech (Rovnice 3).<sup>17</sup>

Bylo zjištěno, že hodnota sypného úhlu je přímo závislá na vzájemných vazbách mezi práškovými částicemi a přilnavostí materiálu. Proto byla vytvořena stupnice tokových vlastností podle hodnoty sypného úhlu, která je uvedena v Tab. 3.<sup>16</sup>

**Tabulka 3** Hodnocení sypného úhlu (upraveno)<sup>16</sup>

Sypný úhel [°]	Toková vlastnost
25–30	výborný
31–35	dobrá
36–40	přiměřený
41–45	průměrný
46–55	špatný
56–65	velmi špatný
> 66	velmi, velmi špatný

## 6.2 Mísení

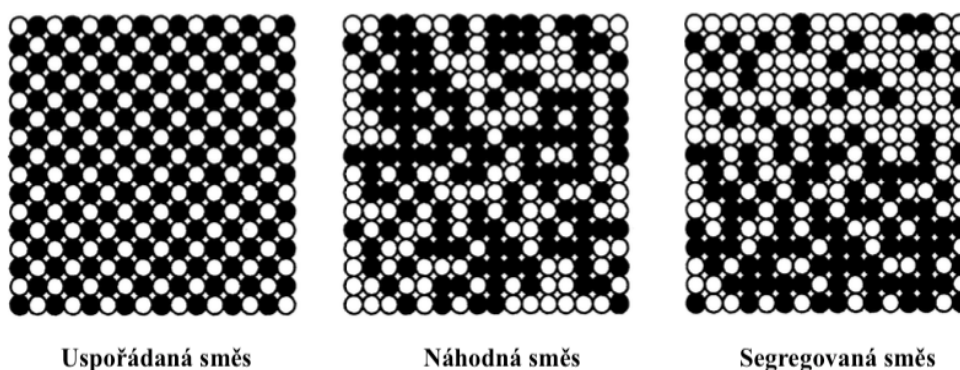
Mísení je dynamický proces vzájemného pronikání jednotlivých částic mezi částice jiné. Cílem mísení je zajistit homogenní směs. To znamená směs, která bude mít ve všech svých částech stejné složení a bude zajištěna dávkovací stejnoměrnost.<sup>1,2</sup>

Během procesu mísení dochází k neustálému přeskupování práškové směsi a změně její kvality. Je důležité dosáhnout rovnováhy mezi mísením a odmísením (segregací) pevných částic.<sup>1,2</sup>

Mísitelnost pevných látek a kvalita výsledné směsi je ovlivněna mnoha parametry. Ovlivňují ji nejen vlastnosti mísených látek (tokové vlastnosti, velikost a tvar částic, její distribuce, hygroskopičnost a hustota), ale i množství homogenizované látky, doba mísení a volba mísícího zařízení. Optimální čas mísení se určuje pouze experimentálně, kdy jsou v průběhu homogenizace, po stanoveném čase, odebírány vzorky materiálu a stanovuje se jejich obsahová stejnoměrnost. Experimentální práce<sup>18</sup> nám pomáhají zjistit chování práškové směsi uvnitř mísícího zařízení.<sup>1,2</sup>

### 6.2.1 Uspořádání částic v práškové směsi

Práškové částice se mohou ve směsi rozložit uspořádaně, nahodile nebo segregovaně. Optimální rozdělení částic tvoří směs uspořádaná, kterou v praxi bohužel nelze dosáhnout. Proto je obecným cílem vytvořit náhodnou směs, tj. směs, ve které bude pravděpodobnost zastoupení jednotlivé částice ve směsi na všech místech stejná a bude rovna celkovému podílu složky. Pokud budou ve směsi částice s různou velikostí a odlišnými fyzikálními vlastnostmi, může v tomto případě docházet k segregaci částic. To znamená, že částice jedné složky mají velkou pravděpodobnost, že se budou vyskytovat v jedné části směsi a nelze dosáhnout náhodného uspořádání.<sup>19</sup>

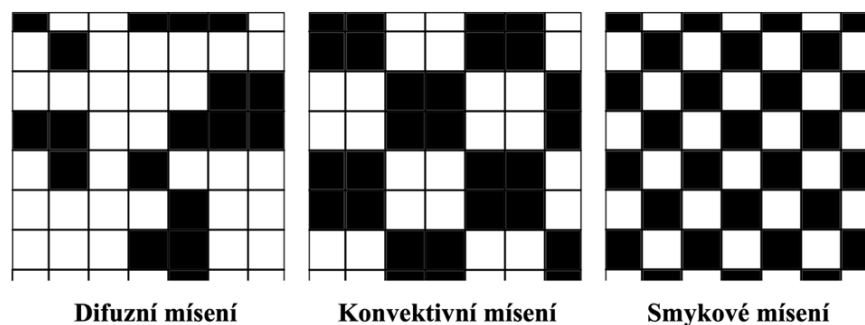


**Obrázek 6** Uspořádání částic v práškové směsi (upraveno)<sup>19</sup>

Před směšováním je vhodné upravit částice na přibližně stejnou velikost. Částečně se tím zamezí sedimentaci velkých částic, které mají tendenci klesat ke dnu mísícího zařízení.<sup>1,2</sup>

### 6.2.2 Mechanismus mísení a segregace

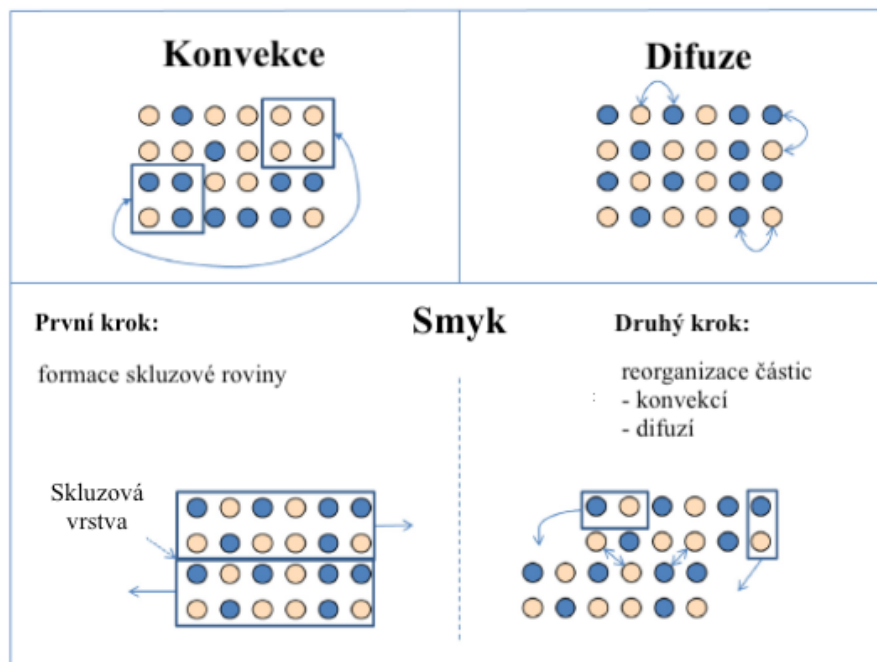
Při mísení pevných látek se uplatňují tři základní principy mísení – **difuzní**, **konvektivní** a **smykové**. Pohyby jednotlivých částic jsou pro lepší přehlednost graficky znázorněny na Obr. 7 a 8.<sup>20</sup>



**Obrázek 7** Mechanismus pohybu částic při mísení (upraveno)<sup>20</sup>

Difuzní mísení představuje náhodný přesun jednotlivých částic látky mezi částice jiné. Jedná se o takzvané mikro-mísení, kdy dochází k přesunu částic náhodným pohybem. Homogenizace je založena na působení gravitačních sil a využívá se především u směsí s menší velikostí částic, kdy se difuzním mísením jemnozrnných směsí může dosáhnout vysoké stupně homogenity. U konvektivního mísení neboli proudění už dochází k makro-mísení. Při homogenizaci se přeskupují celé skupiny práškových částic mezi částice jiné. Třetím typem mísení je smykové, které probíhá ve vrstvách.

Uspořádání vrstev se mění pomocí skluzných rovin, kdy se jedna vrstva částic míší s vrstvou jinou.<sup>5, 18, 21</sup>



**Obrázek 8** Schéma základního mechanismu mísení (upraveno)<sup>20</sup>

Při příliš dlouhém mísení nebo nesprávně zvoleném postupu může docházet k oddělování jednotlivých částic (segregaci), které vedou ke ztrátě homogenity a snižují kvalitu výsledné směsi. Mezi typické mechanismy segregace patří aglomerace, perkolace, flotace a trajektorová segregace.<sup>5, 19, 22</sup>

Aglomerace nastává v okamžiku, kdy jsou částice ve velmi těsném kontaktu a vznikají mezi nimi mezičásticové van der Waalsovy síly. Částice jsou k sobě přitahovány za vzniku shluků (aglomerátů). Jejich vznik mohou podporovat i podmínky okolního prostředí jako je vysoká teplota nebo vlhkost. Aglomeraci obvykle podléhají částice menších rozměrů, které mají lepší biologickou dostupnost do organismu, ale bohužel vykazují horší tokové vlastnosti a častější segregace.<sup>5, 19, 22</sup>

Perkolace vzniká u směsí s rozdílnou velikostí částic, kdy jsou menší částice vmezeřovány do volného prostoru mezi částice větší. Pokud u směsi dochází k vibraci složek, tak můžeme pozorovat flotaci. Vibračním pohybem se hrubší částice přesouvají k povrchu směsi a jejich místo nahrazují menší částice, které zamezují jejich návratu. Částicím brání poklesu i jejich vyšší hustota. Posledním typem



segregace je trajektorová, která je ovlivněna tahovými a gravitačními silami. Větší částice jsou hmotnější, při mísení mají větší setrvačnost a v mísiči jsou schopny se vymrstit do větších vzdáleností. Zatímco menší částice zůstávají u středu.<sup>5, 19, 22</sup>

Setkáváme se také s volnou povrchovou segregací, kdy částice volně stékají po nakloněné rovině. Těžší a hrubší částice jsou méně stabilně ukotveny a mohou strhnout lavinu sesuvu menších částic.<sup>5</sup>

Pro lepší pochopení a nastavení optimálních parametrů při homogenizaci práškového materiálu je důležité znát specifika mísičího zařízení. Porozumět převládajícímu mechanismu homogenizace a charakteru pohybu částic uvnitř mísičího zařízení, ale také správně nastavit rychlost mísení. Při špatně zvolené rychlosti nebude docházet ke kvalitnímu promísení. Při nízkých otáčkách budou po sobě částice pouze klouzat nebo naopak mohou být odstředivou silou přilepeny ke stěně mísičí nádoby. Kvalita mísení je v obou případech omezená a nedostatečná.<sup>5, 20, 23</sup>

V ideálním případě by měl být pohyb částic trojrozměrný a náhodný. Mělo by docházet k pohybům mezi skupinami částic, ale i mezi jednotlivými částicemi. Nerovnoměrnost mísení lze do určité míry ovlivnit výběrem vhodné pomocné látky, vibrací nebo granulací.<sup>5, 22</sup>

### **6.2.3 Mísičí zařízení**

Pro mísení práškových směsí je velmi důležité zvolit vhodný typ zařízení. Podle mechanismu homogenizace můžeme rozdělit mísiče do dvou základních skupin. První skupinou jsou mísiče pádové, které kombinují difuzní a smykové mísení. Pro lepší homogenizaci a omezení sedimentace je prášková směs v mísičím bubnu aktivně poháněna pomocí lopatek, hřídelemi nebo jsou v bubnu pro lepší homogenizaci umístěny přepážky. V druhé skupině dominuje mísení konvekcí a smykem. Řadíme sem stacionární homogenizátory s rotující hřídelí a vysokorychlostní válcovitý Lödigův mísič.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

Mísičí zařízení můžeme také rozdělit na kontinuální a dávkové. Do kontinuálních mísičů jsou vstupní suroviny vkládány na jednom konci a na druhém konci vychází výsledná zhomogenizovaná směs. Využití nacházejí především u směsí s větším objemem. V dávkovacích mísičích se vždy připravuje pouze jedna dávka směsi.

Zařazujeme zde fluidní a vysokorychlostní mísiče, stacionární nádoby s míchadly a pádové mísiče.<sup>28, 29</sup>

Homogenizace může probíhat také v zařízeních, které jsou primárně využívány k jiným účelům, například k výrobě granulátů nebo k sušení. Mísící kontejnery mají řadu tvarů – hranolovitý, válcovitý, kuželovitý nebo dvojité válcovitý.<sup>24, 28, 30</sup>

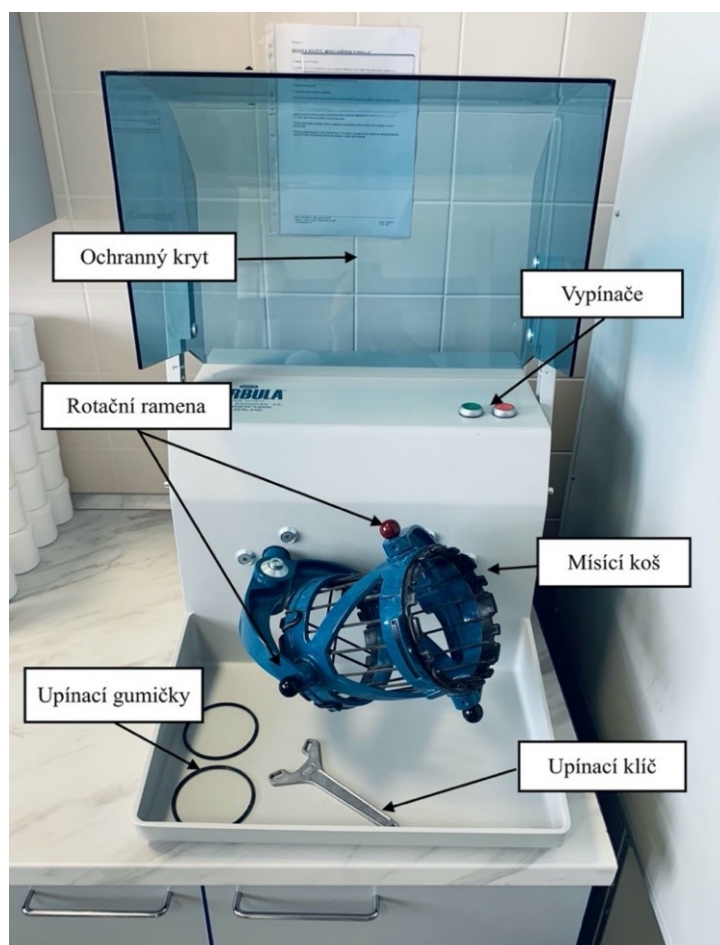
Náplň práškové směsi by v mísícím kontejneru neměla přesahovat polovinu jejího objemu. Při vyšší náplni by byl v kontejneru nedostatečný prostor a nebyl by umožněn adekvátní pohyb homogenizovaných látek. Větší objemy tuhých sypkých látek se obvykle homogenizují v mísičích s aktivně poháněnými lopatkami. Příkladem může být i dvojitý šnekový mísič, pomocí kterého je prášková náplň posunována od středu mísiče ke stěnám nádoby a zase zpět.<sup>20, 27, 28</sup>

#### **6.2.3.1 Turbula® T2F**

Turbula® představuje třidimenzionální mísič, který je v praxi využíván již od minulého století. Našel své uplatnění v průmyslu, výrobě, ale i výzkumu. Jedná se o diskontinuální (dávkový) mísič, který v cyklu homogenizuje pouze jednu dávku. Používá se k mísení kapalin i pevných sypkých látek.<sup>31</sup>

Zařízení se skládá z mísícího koše, do kterého se vkládá libovolná mísící nádoba do maximálního objemu dvou litrů. Nejčastěji se používají plastové kontejnery, ale mohou být i skleněné, ocelové nebo hliníkové. Objem substance přímo závisí na objemu mísící nádoby. Pro zaručení optimálního mísení prachové směsi se doporučuje zaplnění nádoby na 30 – 35 %.<sup>31</sup>

Mísící kontejner musí být v koši vycentrován uprostřed a upevněn pomocí upínacích gumových proužků. Mísící koš je popoháněn dvěma třmeny na dvou rotačních osách. Podle potřeby se na přístroji může nastavit pět rychlostí otáčení – 23, 34, 49, 72 nebo 101 otáček za minutu (rpm).<sup>31, 32</sup>



**Obrázek 9** Mísíč Turbula® T2F v laboratoři IKEM

Třidimenzionální pohyb dosahuje požadovaných výsledků za poměrně krátký čas. Mísicí koš se pohybuje rotačně, translačně a inverzně podle geometrické teorie Schatzeho.<sup>20</sup>

Při pohybu mísicího koše se uvádí prášková směs do pohybu. Může docházet ke třem základním pohybům a to k pohybu kaskádovitému, klouzavému a přejevovému neboli kataraktickému. Pro stanovení pohybu je důležitým faktorem Froudeho číslo, stupeň naplnění nádoby a vlastnosti práškové směsi.<sup>31, 23</sup>

Typ	Klouzavý pohyb		Kaskádovitý pohyb			Kataraktický pohyb	
Podtyp	Klouzání	Vzednutí	Klesání	Vlnění	Přepadávání	Katarakce	Centrifugace
Obrázek							
Pohyb	Klouzání		Mísení			Drcení	Centrifugace
Froudeho číslo Fr (-)	$0 < Fr < 10^{-4}$		$10^{-5} < Fr < 10^{-3}$	$10^{-4} < Fr < 10^{-2}$	$10^{-3} < Fr < 10^{-1}$	$0,1 < Fr < 1$	$Fr \geq 1$
Stupeň plnění f (-)	$f < 0,1$	$f > 0,1$	$f < 0,1$	$f > 0,1$		$f > 0,2$	

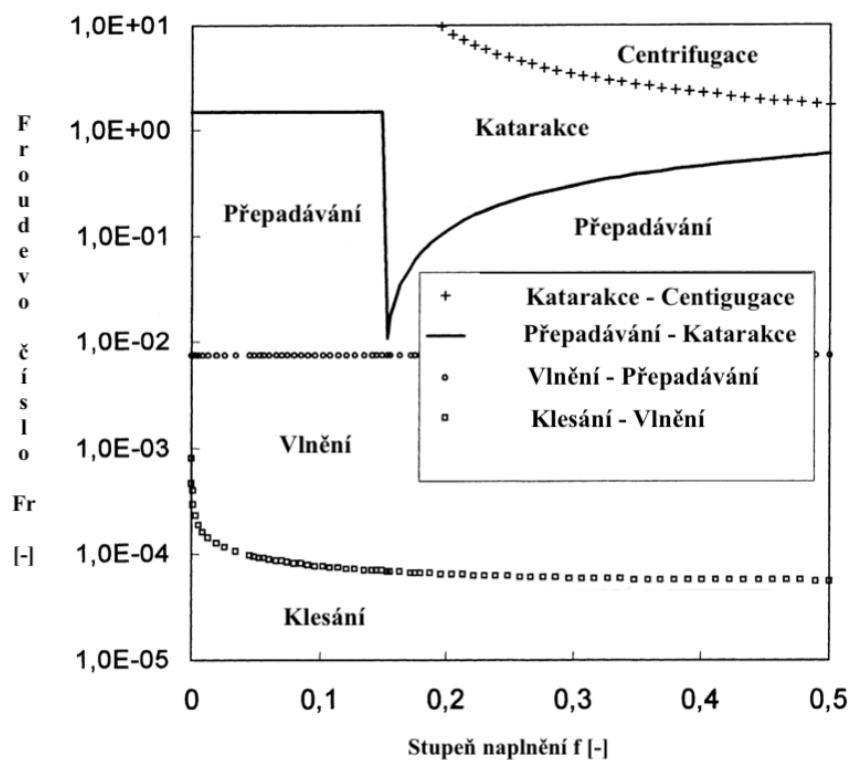
**Obrázek 10** Pohyby práškové směsi uvnitř mísícího koše (upraveno)<sup>23</sup>

Klouzavý pohyb má dva základní mechanismy – klouzání a vzednutí. Při pohybu směsi se střídá statické a kinetické tření, kdy ulpívá vzorek do určitého úhlu na stěně nádoby. Se zvyšujícím se třením se klouzání mění v rázy, které negativně ovlivňují mísení. Klouzavý pohyb se snažíme omezit a pro mísení jsou vybírány hrubší materiály, popřípadě je využít mísic s připevněnými lopatkami.<sup>26, 33</sup>

Při dostatečném tření o stěnu nádoby směs cirkuluje a pohyb se mění v kaskádovitý. V závislosti na rychlosti otáčení a velikosti částic vzorek klesá, vlní se nebo přepadává. Se zvyšující se rychlostí otáčení se pohyb směsi mění na vlnění. Spodní vrstva práškové směsi je transportována na povrch a gravitací přesunuta zpátky. Tento typ pohybu umožňuje dobré a rovnoměrné mísení. Omezujícím faktorem je rozdílná velikost částic, kdy objemnější částice mohou sedimentovat na dně nádoby.<sup>23</sup>

Se zvyšující se rychlostí otáčení je kaskádovitý pohyb tak výrazný, že se jednotlivé částice oddělují ze směsi a jsou vymršťovány do volného prostoru a nastává pohyb kataraktický. Uvolňování částic je charakteristické pro peřejovitý pohyb, který lze rozdělit na peřejovitou lavinu a centrifugaci. Se zvyšující se rychlostí rotace je zvětšován i počet cirkulujících částic a délka jejich trajektorie. V případě dalšího zvýšení rychlosti začínají částice ulpívat na stěnách nádoby, vytvářejí rovnoměrnou vrstvu a dochází k odstředivému pohybu. Při odstředivém pohybu už není směs homogenizována.<sup>23</sup>

Chování práškové směsi uvnitř mísící nádoby je znázorněné na diagramu (Obr. 11), vychází z Froudeho čísla a naplnění rotačního bubnu.<sup>23</sup>



**Obrázek 11** Přechod mezi jednotlivými procesy mísení (upraveno)<sup>23</sup>

Pohybem volně tekoucích práškových směsí v rotujícím válci bez přepážek se zabývala studie Mellmanna<sup>24</sup>, která zjednodušenými matematickými modely popsala přechody mezi jednotlivými pohyby. Studie ukázala, že klouzavý pohyb je ovlivněn především stupněm naplnění a koeficientem tření o stěnu podloží a že vliv Froudeho čísla je pro pomalé otáčky zanedbatelný. Kaskádový pohyb a kataraktický pohyb je určován především Froudeovým číslem, stupněm naplnění a vlastnostmi mísícího materiálu.<sup>23</sup>

Podrobnějším studiem homogenizace volně sypné práškové směsi v mísiči Turbula® T2F se zabýval Mayer-Laigle a kol.<sup>20</sup> Prášková směs vzorku byla složena z 85 % laktosu a 15 % kuskusu. Směs byla mísená v pěti různých rychlostech otáčení v kratším i delším časovém intervalu. Z výsledků je patrné, že při nižších otáčkách 22 a 32 rpm po kratší dobu mísení se směs homogenizuje konvekcí a pro delší dobu mísení převládá difuze. Při vyšších otáčkách (46 a 67 rpm) a kratším čase mísení je typická konvekce a může nastat i segregace trajektorií. Po delší době mísení dochází k rovnovážnému stavu mezi difuzí a segregací. Naproti tomu při otáčkách 96 rpm

je pro kratší dobu mísení směs homogenizována difuzně a po delší době mísení přechází v segregaci perkolací. Studie potvrdila, že v mísiči Turbula® vznikají vysoce kvalitní práškové směsi bez ohledu na použitou rychlost mixéru.<sup>20, 23</sup>

## 6.2.4 Homogenizace práškové směsi pomocí třenky a těrky

### 6.2.4.1 Metoda mísení pro nižší obsah účinných látek

Mísení pomocí třenky a těrky patří ke standardním konvenčním postupům mísení. U přípravy s relativně nízkou dávkou účinné látky (< 50 mg) je potřeba zamezit jakýmkoliv ztrátám aktivní látky. Největší ztráty jsou zaznamenány při stanovování přesného objemu práškové směsi v odměrném válci. Aktivní látka se při přípravě může adsorbovat na hmoždíř, mísící nádobu, odměrný válec nebo jiné mísící zařízení. Pro snížení ztráty je potřeba účinnou látku předmístit se známým objemem nebo hmotností plnicí směsi, popřípadě s jinou pomocnou látkou.<sup>8</sup>

Pro tobolky s obsahem 10 – 50 mg účinné látky se používá standardní metoda rovných dílů, **metoda geometrického ředění**. U tobolek s méně než 10 mg aktivní látky se dává přednost **sendvičové metodě**. Kvůli nižším ztrátám je metoda upřednostňována u lepivých a barevných látek.<sup>8</sup>

Při mísení je potřeba minimalizovat ztráty účinné látky a její přilnutí na stěny třenky a těrky. Do vytárované mísící nádoby se naváží polovina hmotnosti plnicí směsi nebo pomocných látek a na ni se navrství účinná látka. Po důkladné homogenizaci je přidána druhá polovina plnicí směsi.<sup>8</sup>

### 6.2.4.2 Metoda mísení pro vyšší obsah účinné látky

U tobolek s relativně vysokou dávkou účinné látky (> 50 mg) se při homogenizaci využívá **metoda geometrického ředění**. Do vytárované třenky s těrkou je jako první navážena účinná látka s nejnižší hmotností, ke které je přidávána další účinná nebo pomocná látka o stejné hmotnosti v poměru 1:1. Látky jsou důkladně smíchány a celý proces je opakován až do chvíle, kdy jsou zhomogenizovány všechny složky práškové směsi. Předpokládá se, že ztráty při homogenizaci i spotřeba pomocných látek jsou relativně nízké.<sup>8</sup>

Pro důkladnější mísení a snížení vzniku elektrostatického náboje mezi částicemi se do směsi mohou přidávat kluzné látky. Látky vyplňují povrchové nerovnosti, vytváří hladký film a optimalizují tokové vlastnosti směsi. Povrch částice je tedy hladší, tření částic menší a sypanost směsi uspokojivější. Látky musí být přidávány v menších koncentracích, jelikož samy o sobě mají špatné tokové vlastnosti a jejich nadbytek by zhoršoval sypanost materiálu. Ke vzorku se obvykle přidává koloidní oxid křemičitý, popřípadě stearát hořečnatý.<sup>1, 2, 30</sup>

## **6.3 Charakteristika použitých látek**

### **6.3.1 Propranolol–hydrochlorid**

Propranolol–hydrochlorid je bílý nebo téměř bílý prášek s dobrou rozpustností ve vodě i ethanolu 96% a hořkou chutí.<sup>4</sup>

Propranolol–hydrochlorid je neselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA). Látka je indikovaná při profylaxích migrény, snižuje úzkostné stavy nebo tremor. Dříve se využíval také v terapii hypertenze, tachyarytmií nebo supraventrikulárních arytmií. V posledních letech našel významné uplatnění v pediatrii při léčbě infantilních hemangiomů. Jeho nezastupitelnou úlohu potvrzují i mnohé publikované kazuistiky.<sup>34, 35, 36</sup> Určitou nevýhodou je krátký biologický poločas 3 – 6 hodin. Jeho rychlá eliminace z organismu zapříčiňuje dávkování několikrát denně, čímž může být adherence pacienta k léčbě nižší.<sup>37</sup>

V České republice je momentálně registrovaný léčivý přípravek s obsahem propranolol–hydrochloridu pouze sirup Hemangiol 3,75 mg/ml. Sirup je indikován k léčbě proliferujícího infantilního hemangiomu. Léčivé přípravky pro dospělé musí být dováženy ze zahraničí, formou specifických dovozů bez přímé úhrady pojišťovny. Popřípadě může být léčba schválena revizním lékařem a proplácena z veřejného zdravotního pojištění. Do České republiky jsou dováženy hlavně tobolky pod obchodním názvem Dociton nebo Propranolol Stada v síle 10, 40 a 80 mg. Druhou možností jsou individuálně připravované léčivé přípravky v lékárenských laboratořích. Setkáváme se s přípravou dělených prášků v tvrdých želatinových tobolkách nebo perorálních roztoků.<sup>37 38, 39, 40 41, 42</sup>

### 6.3.2 AmylFarm®

AmylFarm® se využívá jako plnicí směs pro přípravu tobolek od firmy Fagron a.s.. Jedná se o tříložkovou směs, která se skládá z kukuřičného škrobu (*Maydis amyllum*), monohydrátu laktózy (*Lactosum monohydricum*) a koloidního bezvodého oxidu křemičitého (*Silica colloidalis anhydrica*). Poměr a zastoupení jednotlivých složek ve směsi umožňuje vmíchávání širokého spektra účinných látek bez rizika vzniku nehomogenních tobolkových směsí.<sup>43</sup>



## 7 Experimentální část

### 7.1 Použité suroviny

#### 7.1.1 Suroviny

**Aqua purificata – Bag in Box** (Fagron a.s., ČR)

Šarže: 21G26-T06-090134

Expirace: 30.11.2024

Atest: I09504/1121/536

**AmylFarm<sup>®</sup>** (Fagron a.s., ČR)

Šarže: 20J05-T05-083046

Expirace: 31.01.2023

Atest: I00662/0121/536

Šarže: 23A26-T14-102488

Expirace: 31.05.2025

Atest: K04005/0623/536

**Natrii chloridum** (Fagron a.s., ČR)

Šarže: 21K26-B08-216808

Expirace: 22.09.2024

Atest: INS-22-1830

**Propranolol hydrochloridum** (Fagron a.s., ČR)

Šarže: 20F12-T02-084497

Expirace: 09.04.2023

Atest: I00191/0121/536

Obsah: 100,3 %

Šarže: 21F01-B02-214789

Expirace: 19.07.2023

Atest: INS-21-3937

Obsah: 99,8 %

#### 7.1.2 Chemikálie

**Kyselina dusičná zředěná RS** (Penta Chemicals Unlimited, ČR)

Šarže: 2201270121V

Expirace: 31.01.2022

**Kyselina sírová 96% p.a.** (Penta Chemicals Unlimited, ČR)

Šarže: 2312051218

Expirace: 31.12.2023

**Dusičnan stříbrný 0,01 mmol/l** (Penta Chemicals Unlimited, ČR)

Šarže: 2109160321V

Šarže: 2202050821V

Expirace: 31.09.2021

Expirace: 28.02.2022

### **7.1.3 Pomocný materiál**

**Tobolky Capsicards® tvrdé želatinové tobolky vel. 2** (Fagron a.s., ČR)

Šarže: 34988331-088280

Expirace: 15.11.2023

Atest: I03907/0521/536

**Míchadélko magnetické 20\*6 mm** (Fagron a.s., ČR)

**Šroubovací plastový kelímek 125, 180, 250 a 310 ml** (Fagron a.s., ČR)

## **7.2 Použité přístroje**

Analytické váhy, ABT 220-5DM, Kern, Německo (d = 0,0001 g)

Automatická pipeta, Fisherbrand® Elite, Fisher Scientific, USA (0,2 µl-10 ml)

Digitální pH/ORP metr, HI 3220, Hanna instruments, USA (±2000.0 mV)

Digitální váhy, EW 4200-2NM, Kern, Německo (d=0,01 g)

Digitální váhy A&D GF-300-EC, A&D Medical, přesnost = 0,0001 g

Digitální váhy A&D GF-300G-EC, A&D Medical, přesnost = 0,001 g

Kombinovaná stříbrná elektroda typu AgC 103, Theta 90, Fisher Scientific, USA

Laboratorní digestoř LK 1901/1200, Labor-Komplet, s.r.o.

Laserový analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer 3000 + software Mastersizer, version 3.5, Malven Instruments Ltd.,UK (rozsah měřitelných částic 0,1–1000  $\mu\text{m}$ )

Magnetická míchačka, HI 180, Hanna instruments, USA (100-1000 rpm)

Magnetická míchačka, MC186AL0001211, FagronLab<sup>TM</sup> AMS, ČR (100-1500 rpm)

Mikroskop Olympus BX 51 s digitální kamerou DP72, Olympus GmbH, Německo

Strojek na plnění tobolek typ 100, tobolky číslo 2, FagronLab<sup>TM</sup> AMS, ČR (100 cps)

Teploměry a monitorovací systém DigiTERM, ReguCon, s.r.o.

Turbula<sup>®</sup> T2F, © Willy A. Bachofen AG, Švýcarsko ( $V_{\text{max}} = 2 \text{ l}$ )

Záznamník teploty a vlhkosti COMET-U3631, 19272174, Comet systém s.r.o., ČR (0–100 RH)

### **7.3 Použité metody**

Příprava tobolek a analytická měření probíhala v laboratořích Ústavní lékárny IKEM, na Oddělení přípravy a kontroly léčiv. Během přípravy v Ústavní lékárně IKEM byla permanentně monitorována teplota automatickým systémem DigiTERM. Na měření vlhkosti byl v laboratoři použit přístroj COMET-U3631.

#### **7.3.1 Příprava vzorků a složení směsi**

Pro navržení metody mísení bylo potřeba připravit jedenáct dávek práškové směsi. Každá dávka obsahovala 20 mg účinné látky, propranolol–hydrochloridu, v jedné tobolce. Dávky byly připraveny a rozděleny podle svého objemu (Tab. 4). Pět dávek bylo s výsledným objemem práškové směsi 37 ml. Další tři dávky byly dvojnásobné s objemem 74 ml. Poslední tři dávky byly trojnásobné s objemem 111 ml. Tyto objemy odpovídají množství 100, 200 a 300 dávek pro rozplnění do tvrdých tobolek o velikosti 2 (objem tobolky 0,37 ml).

**Tabulka 4** Složení připravované práškové směsi podle konečného objemu

<b>Objem připravené směsi [ml]</b>	<b>Hmotnost propranolol–hydrochloridu [g]</b>	<b>Hmotnost AmylFarm® [g]</b>	<b>Hmotnost výsledné směsi [g]</b>
<b>37</b>	2,00	20,00	22,00
<b>74</b>	4,00	40,00	44,00
<b>111</b>	6,00	60,00	66,00

### **7.3.2 Charakteristika surovin**

#### **Optická mikroskopie**

Práce s optickým mikroskopem a měření velikosti částic pomocí laserové difrakce se uskutečnily v laboratořích na katedře Farmaceutické technologie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Základní granulometrické parametry byly zjištěny pomocí optického mikroskopu – Olympus BX 51 s digitální kamerou. Na podložní sklíčko bylo nanášeno malé množství suchého vzorku, který se mírnou horizontální vibrací rozprostřel po povrchu podložního sklíčka tak, aby byly rozrušeny aglomeráty a bylo zamezeno překryvu částic. Pro zobrazení pod optickým mikroskopem byly suroviny opatrně dispergovány v tekutém parafínu. Vzorek byl pozorován při 20 a 40násobném zvětšení objektivu.

#### **Laserová difrakce**

Pomocí laserové difrakce byla zjištěna objemová distribuce velikosti částic propranolol–hydrochloridu a plnicí směsi AmylFarm®. Měření probíhalo v přístroji Malvern Mastersizer 3000 a velikost částic se vyhodnocovala pomocí matematického modelu Mieho teorií statického rozptylu světla. Měření probíhalo v suché cele, médiem byl vzduch. Další nastavené parametry při měření byly Air Pressure 3, Feed Rate 60%, index lomu 1,6 a absorpční index 0,01.

Velikost částic je vyjádřena jako  $x_{10}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{50}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $x_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ), které odpovídá kumulativní objemové četnosti částic 10 %, 50 %, 90 %.

## Sypná hustota

Pro stanovení sypné hustoty  $\rho$  (g/ml) byla sledovaná směs nejmenšího objemu (37 ml), která byla složena z propranolol–hydrochloridu a plnicí směsi AmylFarm<sup>®</sup>. Byl použit odměrný válec, který byl nejdříve na váze vytárován. Následně se do válce volně nasypala směs o objemu 37 ml (V) a stanovila se jeho hmotnost (m) v gramech. Měření bylo třikrát opakováno. Naměřené hodnoty byly dosazeny do následující Rovnice (4) a vypočítána sypná hustota.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (4)$$

### 7.3.3 Analytická metoda a její ověření

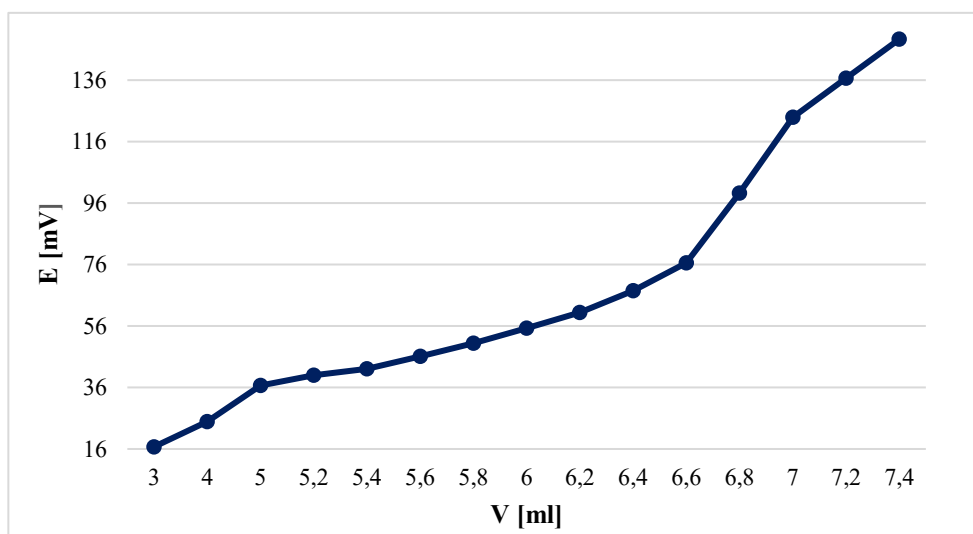
Před validací bylo potřeba zjistit titrační faktor titračního činidla, čistotu stanovované látky a zda nedochází ke zkreslování výsledků při stanovení obsahové stejnoměrnosti propranolol–hydrochloridu v přítomnosti plnicí směsi AmylFarm<sup>®</sup>.

Pro stanovení titračního faktoru byly připraveny tři vzorky s hmotností 0,100 g chloridu sodného (NaCl), který se rozpustil ve 30 ml čištěné vody (vody R) a titroval se 0,01 mol/l roztokem dusičnanu stříbrného (AgNO<sub>3</sub>) do bodu ekvivalence stanoveného potenciometricky. Dle ČL 2017 – Dopl. 2022 (4.2.2)<sup>4</sup> odpovídá 1 ml 0,1 mol/l roztoku dusičnanu stříbrného 5,844 mg chloridu sodného.

$$1 \text{ ml AgNO}_3 \text{ 0,1 mol/l} = 0,5844 \text{ mg NaCl}$$

$$\text{Standardizace AgNO}_3: \quad c_{\text{AgNO}_3} = \frac{m_{\text{NaCl}}}{M_{\text{NaCl}} \cdot V_{\text{AgNO}_3}} \cdot f \quad (5)$$

Titrační faktor  $f$  zjištěný podle Rovnice (5) byl roven 1,0000.



**Obrázek 12** Modelová titrační křivka argentometrické titrace

### Validace potenciometrické titrace

Nejprve bylo třeba ověřit, zda přítomnost plnicí směsi v tobolce nemůže zkreslit analytické stanovení obsahu. Proto bylo do deseti 100 ml odměrných kádinek naváženo 20 mg propranolol–hydrochloridu s přesností 0,1 mg. Pět vzorků s účinnou látkou bylo přímo titrováno a k pěti dalším vzorkům v kádinkách bylo k látce přidáno 200 mg plnicí směsi.

Analytická metoda byla validována. Konkrétně byla stanovena a ověřena přesnost, linearita a správnost. Opakovatelnost stanovena nebyla, jelikož měření probíhalo pouze v laboratořích Ústavní lékárny IKEM.<sup>44</sup>

### Přesnost

Přesnost označuje míru shody mezi jednotlivými výsledky, které jsou získány opakovaným měřením vzorků v rámci jedné metody. Poskytuje informaci o zkreslení metody a obvykle se vyjadřuje jako standardní odchylka (SD) nebo relativní směrodatná odchylka (RSD). Podle FDA by výsledek neměl přesáhnout  $\pm 15\%$ .

Do pěti 100ml kádinek bylo naváženo cca 20 mg propranolol–hydrochloridu a 200 mg AmylFarm<sup>®</sup>. Navážené množství se rozpustilo v 50 ml vody R a v digestoři se přidalo 5 ml zředěné kyseliny dusičné. Roztok se titroval 0,01 mol/l roztokem dusičnanu stříbrného až do potenciometrického bodu ekvivalence.

## Linearita

Linearita vyjadřuje, zda konkrétní metoda poskytuje správné výsledky v daném koncentračním rozsahu. Obvykle se stanovuje minimálně pět koncentrací, které jsou v rozmezí 50 – 150 % deklarovaného obsahu.

Pro výpočet linearity bylo připraveno pět kalibračních roztoků, které obsahovaly 18 až 22 mg (s přesností 0,1 mg) propranolol–hydrochloridu a 200 mg AmylFarm®. Přesné hodnoty navážek jsou uvedeny v Tab. 9. Závislost bodu ekvivalence na hmotnosti účinné látky byla vyhodnocena pomocí metody lineární regrese v programu Microsoft Excel.

## Správnost

Správnost vyjadřuje shodu mezi získaným výsledkem a správnou hodnotou. Pro určení správnosti byla použita metoda standardního přídávku.<sup>45</sup> Správnost se obvykle zjišťuje analýzou nejméně pěti vzorků, kde by průměr výsledků neměl být větší než  $\pm 15$  % od reálné hodnoty.

$$R_i(\%) = 100 \cdot \frac{x_i - x_v}{x_o} \quad (6)$$

$R_i(\%)$	výtěžnost
$x_o$	množství propranolol–hydrochloridu přidaného do vzorku
$x_i$	množství propranolol–hydrochloridu zjištěné při titraci
V	objem, při kterém bylo dosaženo bodu ekvivalence
$x_v$	množství propranolol–hydrochloridu ve vzorku, které bylo zjištěno při stanovení přesnosti

## Stanovení obsahu

Ke stanovení obsahu léčiva byla použita argentometrická titrace popsaná výše.

Z připravených tobolek bylo náhodně vybráno deset, které se na analytické váze kvantitativně vysypaly do deseti 100 ml odměrných kádinek; navážka práškové směsi byla zaznamenána (na 0,1 mg). Pro rozpuštění navážky se do kádinky přidalo 50,0 ml čištěné vody (voda R). V digestoři se vzorek následně okyslel přidávkem 5,0 ml zředěné kyseliny dusičné pro zřetelnější zaznamenání bodu ekvivalence.

Poté se připravený roztok po dobu jedné minuty homogenizoval na magnetické míchačce.

Do kádinky se vzorkem se ponořila kombinovaná stříbrná elektroda a za stálého míchání se přidával 0,01 mol/l odměrného roztoku AgNO<sub>3</sub> do dosažení bodu ekvivalence. Bod ekvivalence byl registrován na základě změny potenciálu, který byl kolem 6,7 ml. Přesná spotřeba odměrného roztoku AgNO<sub>3</sub> se vypočítala pomocí Hahnovy metody podle Rovnice 7. Titrační aparaturu znázorňuje Obr. 13.

Výpočet pomocí Hahnovy metody: <sup>46</sup>

$$V_H = V_1 + k \cdot \frac{a}{a + |b|} \quad (7)$$

V<sub>H</sub>            přesný objem odměrného roztoku v bodu ekvivalence

V<sub>1</sub>            objem odměrného roztoku, po kterém dosahuje první difference  
potenciálu nejvyšší hodnoty

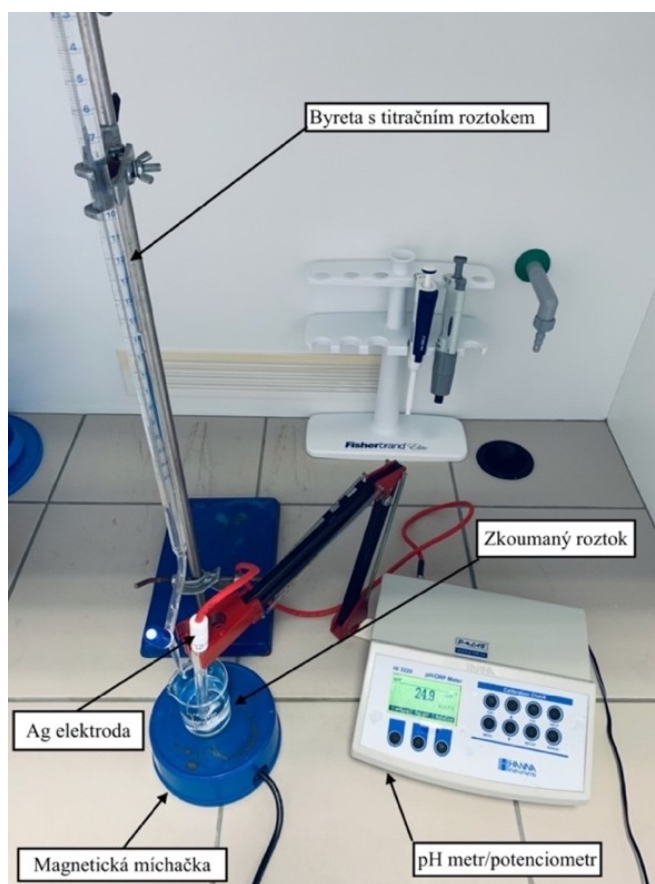
k              konstantní přídavek odměrného roztoku (k = 0,2 ml)

a              poslední kladná hodnota druhé difference potenciálu (Δ<sub>1</sub>E)

|b|             absolutní hodnota první záporné druhé difference potenciálu (Δ<sub>2</sub>E)

Po přesném zjištění spotřeby odměrného roztoku se vypočítalo skutečné množství propranolol–hydrochloridu obsažené v jedné tobolce. Výsledek byl porovnaný s teoretickým deklarovaným obsahem účinné látky, který činí 20 mg. Byla vypočítána relativní směrodatná odchylka (RSD) od standardizovaného množství.





**Obrázek 13** Znáznornění titrační aparatury pro argentometrickou titraci

### 7.3.4 Mísení

Prášková směs byla homogenizována dvěma způsoby. Prvním z nich byla homogenizace za využití konvenčního manuálního mísení v třence s těrkou; druhým typem bylo mísení s využitím mísícího zařízení Turbula® T2F.

#### 7.3.4.1 Třenka s těrkou

Do vytárované třenky s těrkou bylo naváženo požadované množství propranolol–hydrochloridu, ke kterému byla přibližně ve stejném poměru přidávána a přimíchávána plnicí směs AmylFarm®. Směs byla mísená v třence s těrkou s hladkým povrchem. Bylo míseno kruhovitým pohybem proti směru hodinových ručiček a to od středu nádoby až po její okraj a zpět. Pro optimální průběh mísení a omezení ulpívání práškové směsi na stěnách mísící nádoby byla pro setření použita plastová karta.

Časová náročnost pro směs s objemem 37 ml byla přibližně 8 minut a mísení směsi s 74 ml a 111 ml byla 10 až 12 minut. Všechny směsi byly míseny jedním operátorem.

#### 7.3.4.2 Mísíč Turbula® T2F

Do vytárovaného plastového šroubovacího kelímku s vhodnou velikostí objemu bylo odváženo poloviční množství plnicí směsi AmylFarm®, na kterou se sendvičovitě navrstvilo (Obr. 14) celé množství účinné látky a byla dovážena druhá polovina plnicí směsi (Tab. 4).

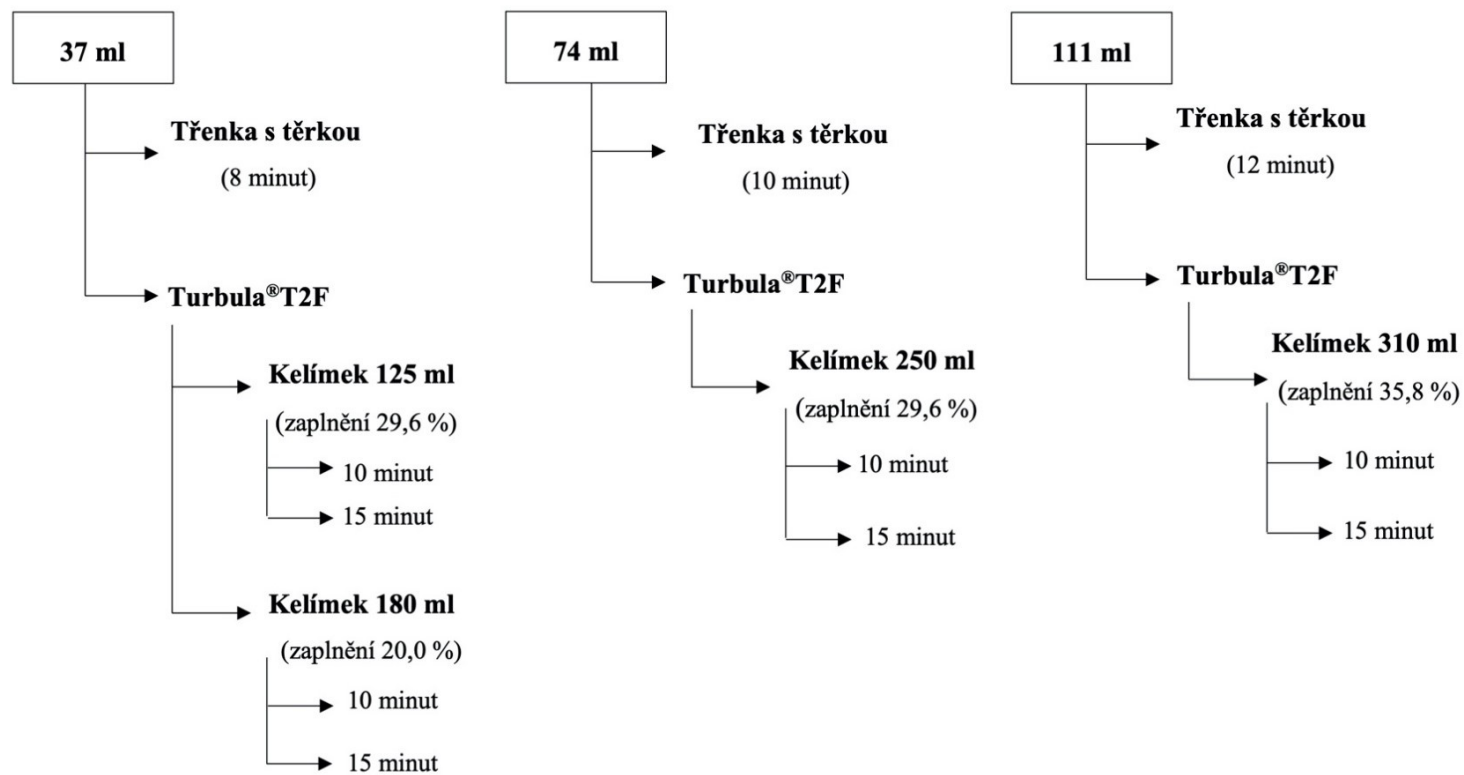


**Obrázek 14** Vrstvení práškové směsi v mísící nádobě pro homogenizaci v Turbula®T2F

Šroubovací kelímek byl bez dalšího předmísení ihned uzavřen. Následně byl umístěn doprostřed mísícího koše, pevně utažen pomocí upínacího klíče, aby při 3D mísení nedošlo k jeho uvolnění. Homogenizace probíhala při 49 otáčkách za minutu. Všechny tři objemy práškové směsi byly míseny po dobu 10 i 15 minut.

**Tabulka 5** Rozdělení vzorků podle objemu směsi pro mísení v zařízení Turbula® T2F

Objem směsi [ml]	Mísící nádoba [ml]	Zaplnění mísící nádoby [%]	Čas mísení [min]	
			10	15
37	125	29,6	ANO	ANO
37	185	20,0	ANO	ANO
74	250	29,6	ANO	ANO
111	310	35,8	ANO	ANO



**Obrázek 15** Přehled mísení práškových vzorků podle objemu

### 7.3.5 Rozplnění do tobolek

Po homogenizaci byla prášková směs rozdělena dle svého objemu do tobolek velikosti číslo 2. Byl využíván ruční strojek CapsiCard® pro plnění 100 tobolek.

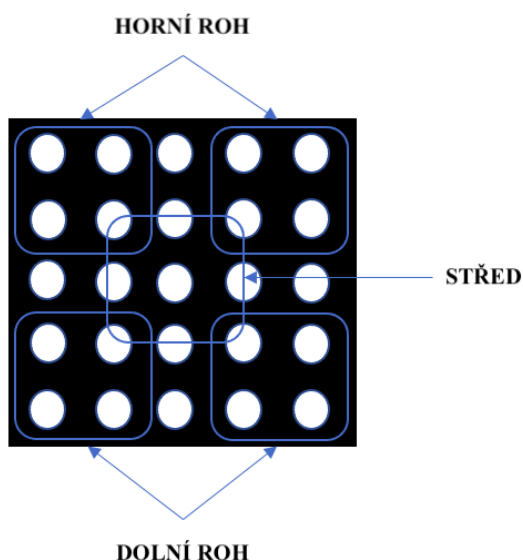
**Tabulka 6** Počet připravených tobolek v závislosti na objemu směsi

Objem směsi [ml]	Počet tobolek [cps]
37	100
74	200
111	300

### 7.3.6 Zkoušení perorálních prášků

#### Hmotnostní stejnoměrnost

Z připravených tobolek bylo náhodně, ale cíleně vybráno dvacet kusů z potenciálně rizikových míst, u kterých se na analytických vahách s přesností na 0,1 mg stanovila hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem podle ČL 2017 – Doplnění 2022 (2.9.5).<sup>4</sup>



---

**Obrázek 16** Poloha odebraných tobolek na stanovení zkoušky hmotnostní stejnoměrnosti

---

Náhodně vybrané tobolky byly zváženy, následně otevřeny tak, aby se zamezilo ztrátám obsahu a znehodnocení obalu tobolky. Obsah tobolky byl beze zbytku vyprázdněn. Prázdný obal tobolky zvážen a hmotnost obsahu směsi byla vypočítána jako rozdíl hmotnosti celé tobolky a prázdného obalu. Byla stanovena průměrná hmotnost tobolek. Celková průměrná hmotnost byla menší než 300 mg; zkoušce vyhovují vzorky, pokud nejvýše dvě hodnoty mají odchylku větší než 7,5 % od průměrné hmotnosti, ale žádná nesmí být větší než dvojnásobek této odchylky.

### **Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem**

U tobolek byla dále provedena zkouška na obsahovou stejnoměrnost podle ČL 2017 – *Dopl. 2022, (2.9.6., zkouška B)*.<sup>4</sup>

Pro stanovení obsahu byla zvolena argentometrická titrace, která je podrobněji popsána v kapitole 7.3.3 v odstavci Stanovení obsahu. Byla zvolena limitní zkouška na chloridy (ČL 2017 – *Dopl. 2022, 2.3.1*)<sup>4</sup> a užší rozptyl výsledků. Zkouška vyhovovala, pokud byl nejvýše jeden obsah léčivé látky mimo rozmezí 90 – 110 % průměrného obsahu a žádný nebyl mimo rozmezí 85 – 115 %.

## 8 Výsledky a diskuse

Mísení pevných práškových látek je jednou ze základních operací využívaných v lékařenské praxi pro vznik homogenní práškové směsi. Cílem je zajistit dávkovou stejnoměrnost směsi. Jelikož se jedná o proces reverzibilní, je velmi důležité správně nastavit podmínky homogenizace tak, aby bylo minimalizováno vzájemné oddělování jednotlivých částic a vznik nehomogenní směsi.<sup>47</sup>

Hlavním cílem této rigorózní práce bylo nastavit optimální parametry mísení léčivé látky propranolol–hydrochloridu v požadovaném obsahu (20 mg/dávka) s komerční plnicí směsí AmylFarm<sup>®</sup> za využití mísicího zařízení Turbula<sup>®</sup> T2F pro potřeby opakované přípravy v nemocniční lékárně. Byl studován vliv času mísení a procentuálního zaplnění mísicí nádoby práškovou směsí. Výsledky byly porovnány s manuálním mísením pomocí třenky s těrkou.

V průběhu experimentu byla teplota v místnosti  $21 \pm 3$  °C a vlhkost vzduchu se pohybovala v rozmezí  $23 \pm 5$  %.

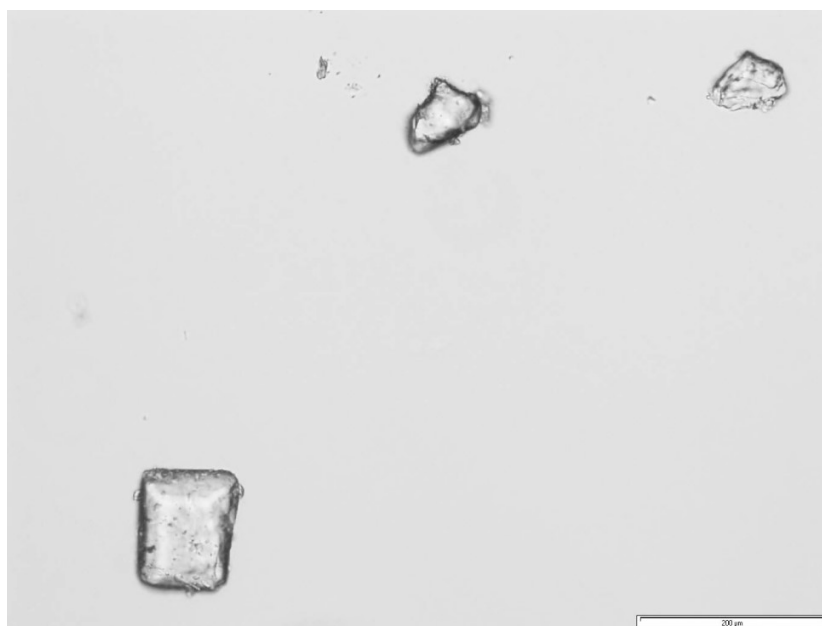
### 8.1 Charakteristika částic

Mezi základní granulometrické parametry, které mohou významně ovlivnit sypanost a výslednou homogenitu pevných lékových forem, patří tvar a velikost částic. V této práci byla pro granulometrickou charakterizaci částic využita optická mikroskopie laserová difrakce.

#### Optická mikroskopie

Cílem optické mikroskopie bylo zjistit tvar částic. Bylo potřeba správně připravit vzorek a odebrat malé množství prášku bez shluku částic, které by mohly zkreslovat výsledný tvar.

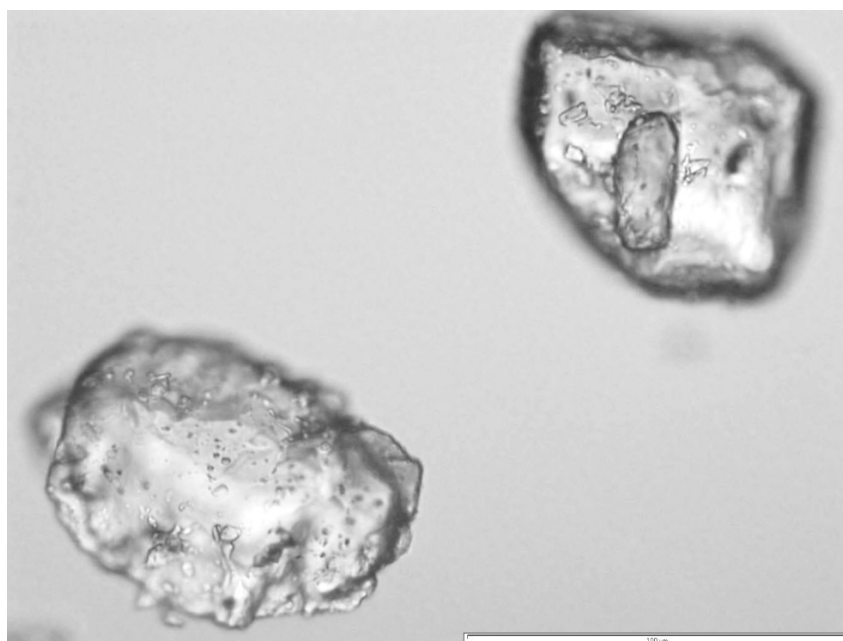
Na snímcích z optického mikroskopu (Obr. 17 a 18) je znázorněna dvojrozměrná vizualizace propranolol–hydrochloridu. Částice mají hladký povrch, převážně se zaoblenými hranami bez ostrých zakončení.



---

**Obrázek 17** Optická mikroskopie propranolol–hydrochloridu po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 20x

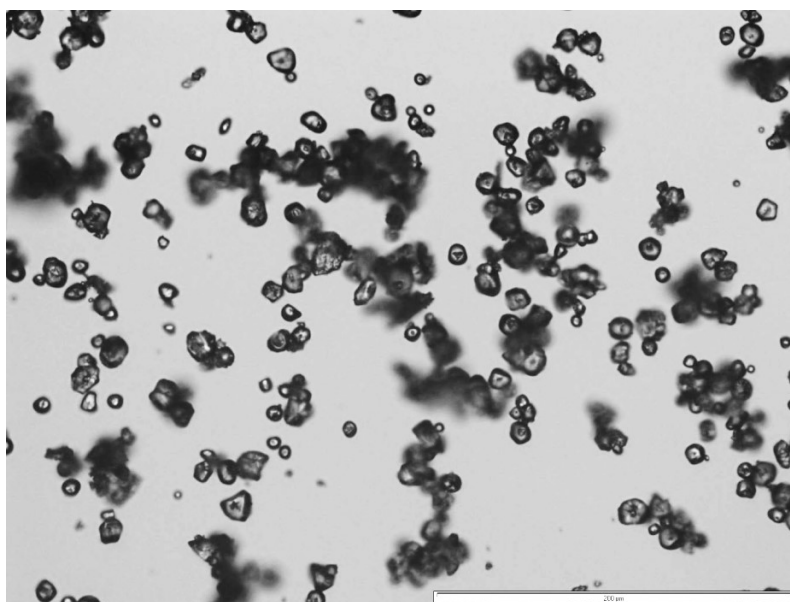
---



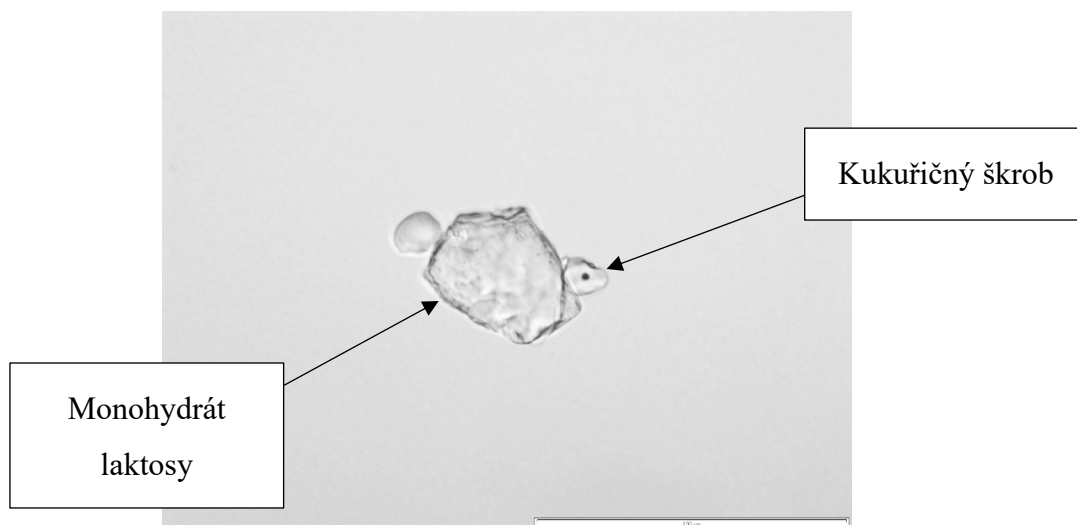
---

**Obrázek 18** Optická mikroskopie propranolol–hydrochloridu po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 40x

---



**Obrázek 19** Optická mikroskopie AmylFarm<sup>®</sup> po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 20x



**Obrázek 20** Optická mikroskopie AmylFarm<sup>®</sup> po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 40x

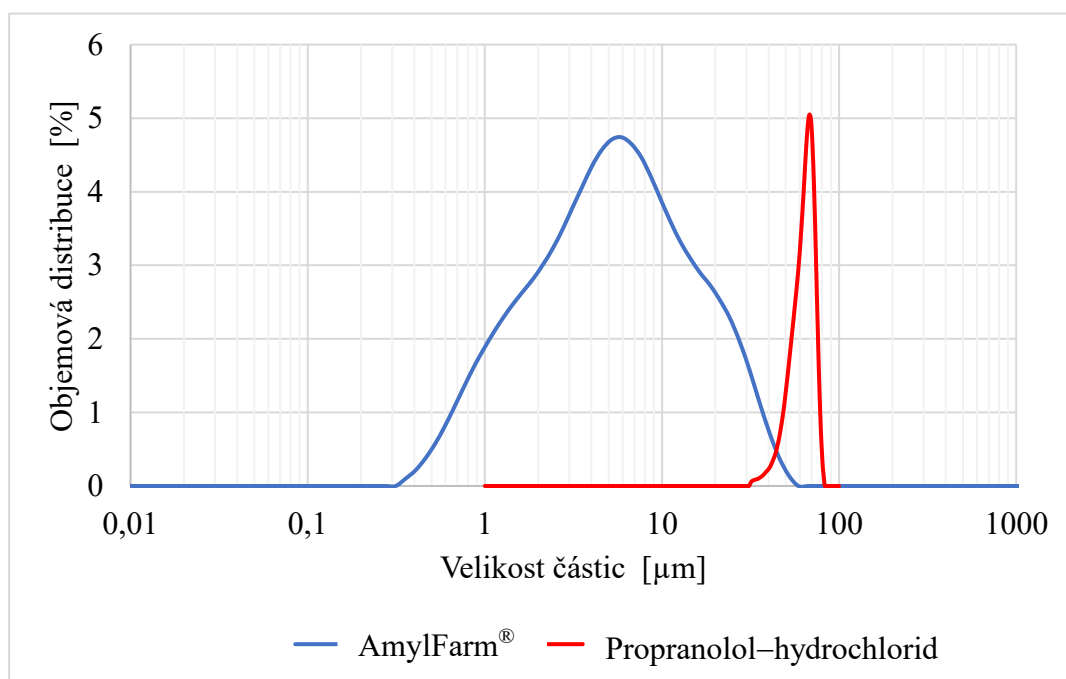
Na Obr. 19 a 20 je zobrazena tříložková plní směs AmylFarm<sup>®</sup>, ve které je zřetelně viditelný kukuřičný škrob<sup>4</sup> a monohydrát laktosy. Obě částice mají pravidelný zaoblený tvar bez větších nerovností na jejich povrchu i okraji. Bezvodý koloidní oxid křemičitý je pod mikroskopem bohužel nedetekovatelný, neboť optický mikroskop neumožňuje zobrazit částice v řádu nanometrů. Z literatury však víme, že se jedná o amorfni lehký bílý perleťový prášek bez významných nerovností na povrchu.



Díky své malé velikosti částic má velký specifický povrch, kterým je schopný pokrýt povrch jiných částic, redukovat přitažlivé síly, čímž se zlepší tokové vlastnosti práškové směsi.<sup>48</sup>

Propranolol–hydrochlorid i prášková směs AmylFarm<sup>®</sup> mají částice pravidelného kulovitějšího tvaru bez větších trhlin. Víme, že částice s pravidelným zaoblením mají během mísení minimální kontakt a interakci s ostatními částicemi a lze i tady předpokládat dobrou sypanost prášku a lepší vznik homogenní směsi. Oproti tomu částice s ostrými hranami častěji podléhají segregacím, zvyšuje se tření mezi částicemi, a tím se snižuje sypanost a prodlužuje doba mísení.<sup>49</sup>

### Laserová difrakce



**Obrázek 21** Výsledky distribuce velikosti částic AmylFarm<sup>®</sup> a propranolol–hydrochloridu získaná laserovou difrakcí

Z distribuční křivky objemové četnosti částic (Obr. 21) byly získány hodnoty objemové distribuce pro velikosti částic. V Tab. 7 jsou znázorněny velikosti částic pro 10%, 50% a 90% kumulativní četnost. Pro propranolol–hydrochlorid byl zjištěn střední rozměr částic (medián) 36,6 μm. Střední rozměr uvádí velikost, při které je 50 % částic menších a zároveň 50 % částic větších než zmíněná hodnota.

Dolní decil ( $x_{10}$ ) je 6,48  $\mu\text{m}$ , tudíž 10 % částic je menších. Horní decil ( $x_{90}$ ) je 117  $\mu\text{m}$  a určuje nám, že 90 % částic je menší než uvedená hodnota.

Byla také vyjádřena distribuce velikosti částic (*span*) podle Rovnice 8.

$$\text{span} = \frac{(x_{90} - x_{10})}{x_{50}} \quad (8)$$

Čím nižší je hodnota spanu, tím je distribuce užší a látka monodisperznější. Vypovídající hodnota pro AmylFarm<sup>®</sup> je malá, jelikož se jedná o směs tří pomocných látek s rozdílnou velikostí jednotlivých částic. U léčiva je hodnota span 3,02 ovlivněna velmi malou hodnotou  $x_{10}$ , přestože Obr. 21 ukazuje malou polydisperzitu.

**Tabulka 7** Výsledky měření distribuce velikosti částic použitých surovin pomocí laserové difrakce

Surovina	Velikost částic [ $\mu\text{m}$ ]			span
	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$	
Propranolol–hydrochlorid	6,48	36,6	117	3,02
AmylFarm <sup>®</sup>	8,46	17,3	66,7	3,37

### Sypná hustota

Hustota vyjadřuje základní vztah mezi objemem a hmotností práškových částic. Odráží uspořádání pevných částic, přítomnost pórů, ale i meziprostory mezi jednotlivými částicemi vyplněné vzduchem.<sup>2</sup> Měření bylo opakováno třikrát ( $n = 3$ ). Výsledky pro směs s nejmenším objemem (37 ml) jsou uvedeny v Tab. 8.

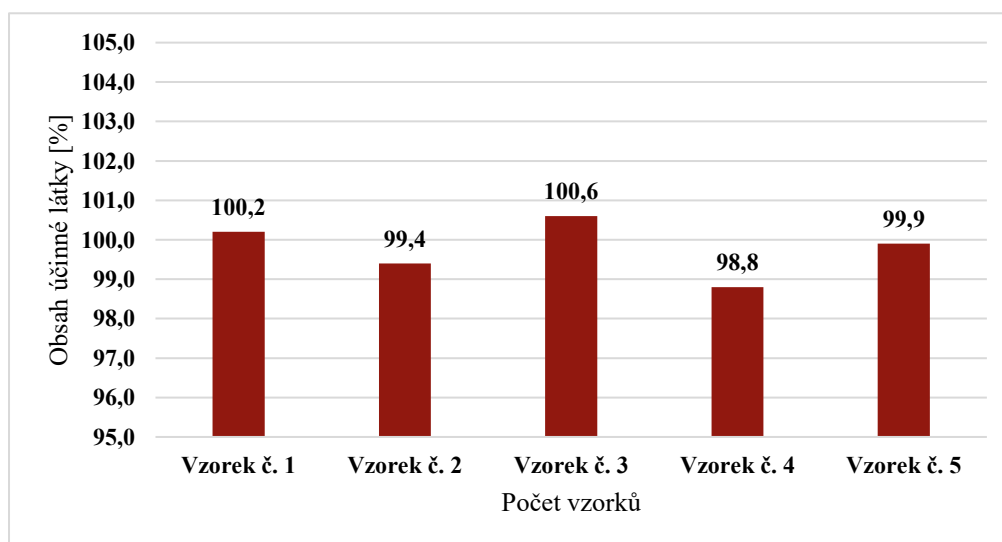
**Tabulka 8** Sypná hustota práškové směsi

Objem směsi [ml]	Hmotnost směsi [g]	Sypná hustota směsi [g/ml]	Průměrná hustota směsi [g/ml]	RSD [%]
37,0	21,79	0,5889	0,5951	0,9612
37,0	21,97	0,5937		
37,0	22,30	0,6027		

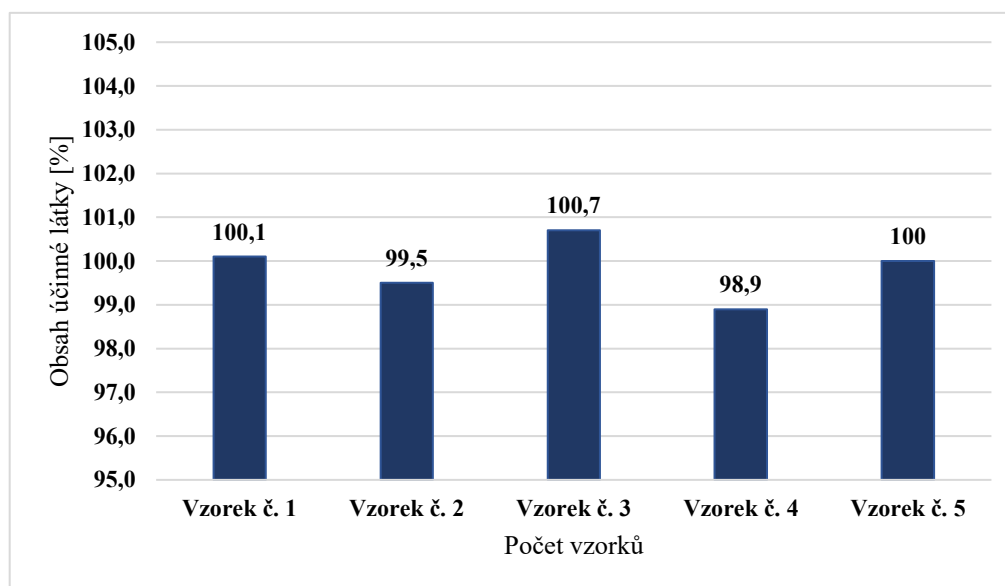
Průměrná sypaná hustota směsi je 0,5921 g/ml. Protože sypaná hustota je zdánlivá hustota, která zahrnuje i volné prostory mezi částicemi, je velmi důležitá technika plnění odměrného válce. Vstupní suroviny byly do válce plněny postupně z menší výšky tak, aby nedocházelo ke konsolidaci vzorku a její změně. I když bylo v průběhu plnění se vzorkem opatrně zacházeno, tak se menší částice mohly vmezeřit mezi částice větší a ovlivnit výslednou hustotu.

## 8.2 Validace analytické metody a její ověření

Před validací potenciometrické titrace bylo potřeba ověřit, zda přítomnost plnicí směsi nebude zkreslovat výsledky analytického stanovení (viz část 7.3.3). Bylo titrováno pět vzorků s účinnou látkou a pět vzorků s účinnou látkou v plnicí směsi AmylFarm<sup>®</sup>. Na Obr. 22 jsou zobrazeny výsledky stanovení obsahu účinné látky propranolol–hydrochloridu; obsah je v rozmezí 98,8 – 100,6 %. Výsledky na Obr. 23 zachycují pět výsledků stanovení obsahu účinné látky v tříslložkové plnicí směsi, které se pohybují mezi 98,9 % až 100,7 %. Srovnáním výsledků je patrné, že odchylka se pohybuje v rozmezí  $\pm$  do 2 %. Významnost rozdílů mezi výsledky byla hodnocena pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu (ANOVA  $\alpha > 0,05$ ). Bylo prokázáno, že mezi výsledky není významný rozdíl ( $p = 0,894$ ) a přítomnost plniva nezkrsluje výsledky analytického stanovení chloridů.



**Obrázek 22** Obsah účinné látky propranolol–hydrochloridu zjištěný během validace metody



**Obrázek 23** Obsah účinné látky propranolol–hydrochloridu v plnicí směsi AmylFarm<sup>®</sup> zjištěný během validace metody

### Přesnost (Precision)

Postup pro měření přesnosti je uveden v kapitole 7.3.3. Podle FDA by RSD nemělo přesáhnout  $\pm 15\%$ .<sup>50</sup> Naším akceptačním kritériem pro splnění zkoušky bylo RSD do 5%. Výsledky uvedené v Tab. 9 ukazují, že přesnost analytické metody je vyhovující.

**Tabulka 9** Výsledky stanovení přesnosti (n = 5)

Vzorek	m <sub>P</sub> [g]	m <sub>A</sub> [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]
1	0,02012	0,2012	6,747	99,5
2	0,02031	0,1884	6,916	100,7
3	0,01999	0,1916	6,837	100,1
4	0,02020	0,2000	6,829	100,0
5	0,01980	0,2103	6,621	98,9

průměr obsahu [%] 99,84

SD 0,6768

RSD [%] 0,68

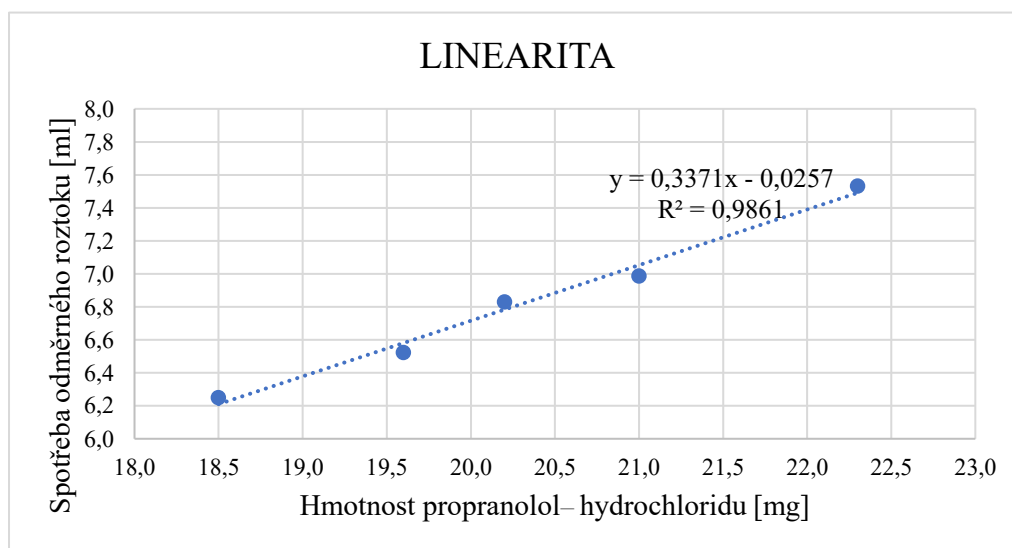
**Požadavek na přesnost RSD [%] <5 % VYHOVUJE**

## Linearita

Pro výpočet linearity se postupovalo podle bodu 7.3.3, kdy bylo připraveno pět vzorků, které obsahovaly 80 až 120 % zamýšlené hmotnosti vzorku. Přesné navážky jsou uvedeny v Tab. 10. Závislost bodu ekvivalence na hmotnosti propranolol–hydrochloridu byla zpracována v programu Microsoft Excel pomocí metody lineární regrese.

**Tabulka 10** Výsledky stanovení linearity

Vzorek	V <sub>EB</sub> [ml]	m <sub>p</sub> [mg]	m <sub>A</sub> [g]
1	6,249	18,50	0,193
2	6,522	19,60	0,195
3	6,829	20,20	0,200
4	6,986	21,00	0,203
5	7,531	22,30	0,209



**Obrázek 24** Grafické znázornění výsledků stanovení linearity

Výsledky byly vyhodnoceny pomocí lineární regrese (Obr. 24). Linearita závislosti spotřeby odměrného roztoku a hmotnosti propranol–hydrochloridu byla vyhodnocena jako dostatečně spolehlivá; spolehlivost kalibrační přímky je potvrzena determinačním koeficientem  $R^2$  0,9861.

**Požadavek na linearitu**

**VYHOVUJE**

### Správnost (Accuracy)

Pro určení správnosti byla použita metoda standardního přidavku.<sup>45</sup>

$$R_i(\%) = 100 \cdot \frac{x_i - x_v}{x_o} \quad (9)$$

$R_i$ (%)	výtěžnost
$x_o$	množství propranolol–hydrochlorid přidaného do vzorku
$x_i$	množství propranolol–hydrochlorid zjištěné při titraci
V	objem, při kterém bylo dosaženo bodu ekvivalence
$x_v$	množství propranolol–hydrochlorid ve vzorku, které bylo zjištěno při přesnosti

**Tabulka 11** Výsledky stanovení správnosti (n = 5)

Vzorek	$x_o$ [g]	V [ml]	$x_i$ [g]	$x_v$ [g]	$R_i$ [%]
1	0,02006	13,494	0,03992	0,02000	99,30
2	0,01999	13,674	0,04002	0,02021	99,10
3	0,01980	13,242	0,03916	0,01963	98,64
4	0,02020	13,658	0,04040	0,02024	99,80
5	0,02031	13,838	0,04090	0,02051	100,39

průměr [%] 99,45

SD 0,6721

RSD [%] 0,6759

Pro ověření shody výsledků bylo titrováno pět roztoků. Podle FDA by se průměr výsledků neměl vzdalovat od reálné hodnoty více než  $\pm 15$  %.<sup>50</sup> Naším stanoveným kritériem bylo nepřesáhnout relativní směrodatnou odchylku o více než 5 %.

**Požadavek na správnost**     **$R_i$  v intervalu  $100 \pm 5$  %**    **VYHOVUJE**

**RSD [%]**    **<5 %**    **VYHOVUJE**

### 8.3 Manuální mísení pomocí třenky s těrkou

V běžné lékárenské praxi se pro mísení práškové směsi využívá homogenizace pomocí třenky s těrkou. Abychom mohli nově zaváděnou metodu mísení za využití 3D mísiče Turbula porovnat, byla směs s propranolol–hydrochloridu s plnicí směsí AmylFarm® homogenizována i manuálně. Za optimálních podmínek by jedna dávka v tobolce měla obsahovat 20 mg propranolol–hydrochloridu, tedy 9,09 % API/tobolku číslo 2 (objem tobolky 0,37 ml).

Postupně byly míseny tři vzorky s objemem 37, 74 a 111 ml (Tab. 4) postupem uvedeným v kapitole 7.3.4.1. Pro vyloučení náhodné chyby operátora byly všechny vzorky míseny jedním zkušeným pracovníkem (metodika). Následně byla směs dle svého objemu naplněna do želatinových tobolek velikosti číslo dvě.

Podle metodiky uvedené v kapitole 7.3.6 bylo provedeno hodnocení hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti jednodávkových lékových forem. Zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti vyhověly všechny tři směsi a žádná z tobolek neměla větší odchylku než 7,5 %. Naším akceptačním kritériem obsahové stejnoměrnosti byla maximální odchylka  $\pm 10\%$  od deklarovaného obsahu, považovaného za 100 %.

**Tabulka 12** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 37 ml připravenou manuálním mísením

Objem směsi 37 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,747</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2136	6,530	96,79	8,80	0,0194	3,21	<b>VYHOVUJE</b>	<b>3,30</b>
2.	0,2170	6,544	96,99	8,82	0,0194	3,01	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2175	6,586	97,61	8,87	0,0195	2,39	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2195	6,696	99,24	9,02	0,0198	0,76	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2354	7,111	105,39	9,58	0,0211	-5,39	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2262	6,889	102,10	9,28	0,0204	-2,10	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2094	6,303	93,42	8,49	0,0187	6,58	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2294	6,873	101,87	9,26	0,0204	-1,87	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2124	6,516	96,58	8,78	0,0193	3,42	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2171	6,702	99,33	9,03	0,0199	0,67	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>98,93</b>	<b>8,99</b>	<b>0,0198</b>	<b>1,07</b>		



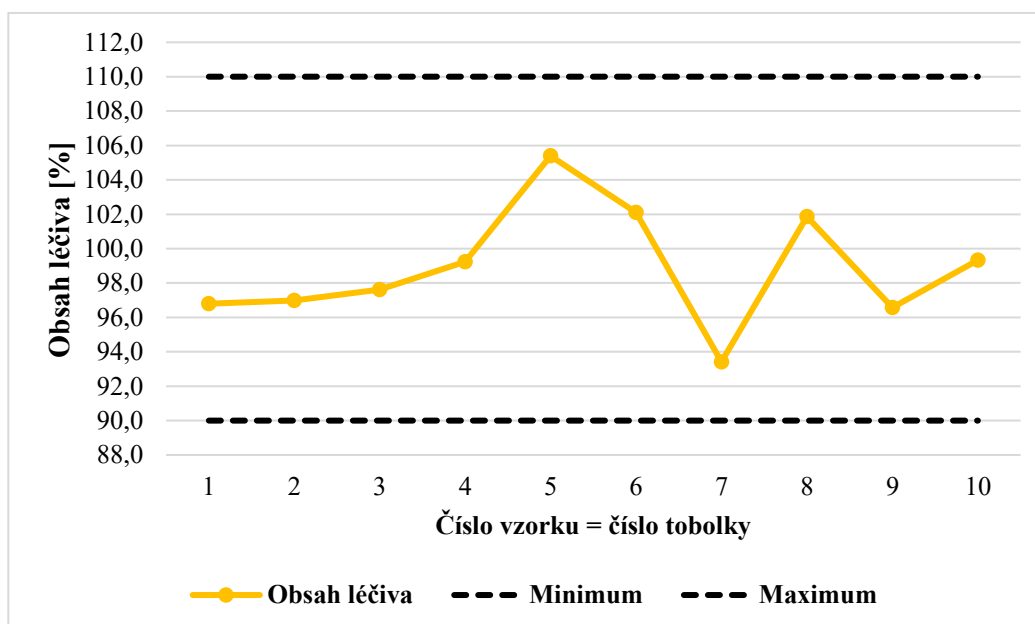
**Tabulka 13** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 74 ml připravenou manuálním mísením

Objem směsi 74 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,747</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2159	6,487	96,15	8,74	0,0192	3,85	<b>VYHOVUJE</b>	<b>2,73</b>
2.	0,2189	6,706	99,39	9,03	0,0199	0,61	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2098	6,319	93,66	8,51	0,0187	6,34	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2231	6,776	100,43	9,13	0,0201	-0,43	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2229	6,830	101,23	9,20	0,0202	-1,23	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2206	6,815	101,01	9,18	0,0202	-1,01	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2164	6,605	97,90	8,90	0,0196	2,10	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2312	6,900	102,27	9,30	0,0205	-2,27	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2170	6,686	99,10	9,01	0,0198	0,90	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2285	6,947	102,96	9,36	0,0206	-2,96	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>99,41</b>	<b>9,04</b>	<b>0,0199</b>	<b>0,59</b>		

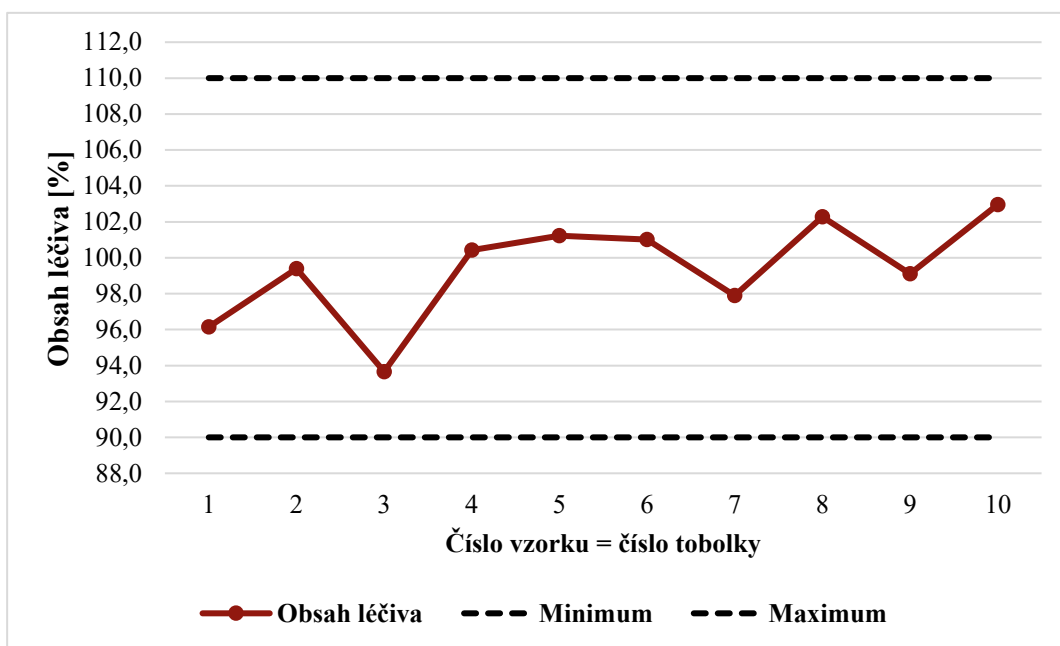
**Tabulka 14** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 111 ml připravenou manuálním mísením

Objem směsi 111 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,747</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2102	6,452	95,63	8,69	0,0191	4,37	<b>VYHOVUJE</b>	<b>3,36</b>
2.	0,2181	6,553	97,12	8,83	0,0194	2,88	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2165	6,693	99,20	9,02	0,0198	0,80	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2121	6,500	96,34	8,76	0,0193	3,66	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2160	6,337	93,92	8,54	0,0188	6,08	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2212	6,682	99,04	9,00	0,0198	0,96	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2160	6,545	97,01	8,82	0,0194	2,99	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>8.</b>	<b>0,1971</b>	<b>6,021</b>	<b>89,24</b>	<b>8,11</b>	<b>0,0178</b>	<b>10,76</b>	<b>NEVYHOVUJE</b>	
9.	0,2076	6,331	93,83	9,53	0,0188	6,17	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2210	6,837	101,33	9,21	0,0203	-1,33	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>96,27</b>	<b>8,75</b>	<b>0,0193</b>	<b>3,73</b>		

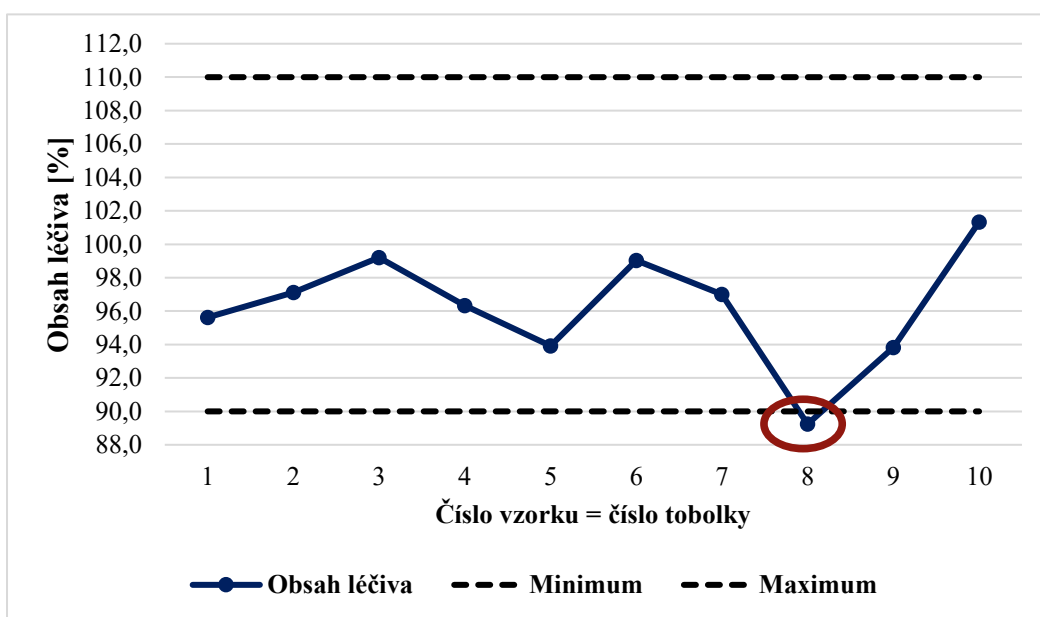
V Tab. 12 – 14 jsou přehledně uvedeny výsledky manuálního mísení, které jsou dále v grafech podrobněji zpracovány pro účely diskuze. Z Obr. 25–26 je patrné, že obsahová stejnoměrnost jednotlivých tobolek pro objem směsi 37 a 74 ml vyhovuje stanoveným požadavkům a všechny tobolek mají obsah aktivní látky v rozmezí  $\pm 10\%$  od deklarovaného obsahu (100 %, odchylka zobrazena čárkovanou linií). U práškové směsi s nejvyšším objemem 111 ml (Obr. 27) byla jedna stanovená tobolek (89,24 %) mimo rozmezí. Nižší obsah účinné látky může být způsoben větším objemem homogenizované směsi a nedostatečnou homogenizací. Výsledky manuálního mísení slouží především k porovnání v nově zavádějí metodě.



**Obrázek 25** Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené pomocí třenky s těrkou



**Obrázek 26** Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 74 ml, mísené pomocí třenky s těrkou



**Obrázek 27** Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 111 ml, mísené pomocí třenky s těrkou

## 8.4 Mísení v mísiči Turbula® T2F

Druhý typ mísení probíhal v rotačním mísiči Turbula® T2F při rychlosti 49 otáček za minutu (kapitola 7.3.4.2). Použitá rychlost mísení byla již dříve na pracovišti používána a ověřena. Se směsí bylo zacházeno opatrně, aby manipulací nebyla ovlivněna homogenita/nehomogenita směsi, minimalizován lidský faktor a proces byl reprodukovatelný. U všech směsí rozplněných do tobolek byla provedena hmotnostní stejnoměrnost podle kapitoly 7.3.6 Zkoušení perorálních prášků, kde všechny tobolky zkoušce vyhověly a u žádné nebyla navážena větší odchylka od průměrné hmotnosti než 7,5 %.

Pro nejmenší objem směsi (37 ml/ 100 tobolek) byl studován vliv procentuálního zaplnění mísičí nádoby práškovou směsí, jelikož se jako mísičí kontejner používají plastové šroubovací kelímky, které jsou dodávány do distribuce pouze v určitých velikostech. Pro účinnou homogenizaci je potřeba zvolit správný objem nádoby tak, aby vzorek směsi zaplňoval méně než 50 % objemu mísičí nádoby, optimálně však 30–35 %.<sup>7,31</sup> Pro objem směsi 37 ml byl použit šroubovací kelímek s objemem 125 ml nebo 185 ml. Procentuální naplnění kelímku (Tab. 5) bylo vždy vypočítáno podílem objemu mísené směsi k objemu velikosti kelímku. Směs zaplňující daný objem byla v nádobách mísená vždy po dobu 10 a 15 minut.

### 8.4.1 Optimalizace mísení

**Tabulka 15** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 20,0 %, Turbula<sup>®</sup>, 10 minut mísení)

Objem směsi 37 ml, 10 minut, kelímek 180 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2130	6,490	95,71	8,70	0,0191	4,29	<b>VYHOVUJE</b>	<b>1,88</b>
2.	0,2080	6,660	98,22	8,93	0,0196	1,78	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2080	6,560	96,74	8,79	0,0193	3,26	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2130	6,660	98,22	8,93	0,0196	1,78	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2070	6,500	95,86	8,71	0,0192	4,14	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2200	6,840	100,87	9,17	0,0202	-0,87	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2090	6,580	97,04	8,82	0,0194	2,96	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2220	6,870	101,31	9,21	0,0203	-1,31	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2170	6,540	96,45	8,77	0,0193	3,55	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2180	6,630	97,77	8,89	0,0196	2,23	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>97,82</b>	<b>8,89</b>	<b>0,0196</b>	<b>2,18</b>		

**Tabulka 16** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula®, 10 minut mísení)

Objem směsi 37 ml, 10 minut, kelímek 125 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2142	7,004	103,29	9,39	0,0207	-3,29	<b>VYHOVUJE</b>	<b>1,69</b>
2.	0,2212	6,786	100,07	9,10	0,0200	-0,07	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2190	6,722	99,13	9,01	0,0198	0,87	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2211	6,585	97,11	8,83	0,0194	2,89	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2207	6,642	97,95	8,90	0,0196	2,05	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2201	6,745	99,47	9,04	0,0199	0,53	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2154	6,675	98,44	8,95	0,0197	1,56	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2224	6,753	99,59	9,05	0,0199	0,41	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2197	6,832	100,75	9,16	0,0202	-0,75	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2192	6,871	101,33	9,21	0,0203	-1,33	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>99,71</b>	<b>9,06</b>	<b>0,0199</b>	<b>0,29</b>		

**Tabulka 17** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 74 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula<sup>®</sup>, 10 minut mísení)

<b>Objem směsi 74 ml, 10 minut, kelímek 250 ml</b>								
<b>Vzorek</b>	<b>m [g]</b>	<b>V<sub>EB</sub> [ml]</b>	<b>Obsah [%]</b>	<b>API [%]</b>	<b>mp [g]</b>	<b>Odchylka [%]</b>	<b>Odchylka &lt; 10%</b>	<b>RSD [%]</b>
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>			
1.	0,2200	6,820	100,58	9,14	0,0201	-0,58	<b>VYHOVUJE</b>	<b>3,34</b>
2.	0,2196	6,720	99,10	9,01	0,0198	0,90	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2164	6,610	97,48	8,86	0,0195	2,52	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2091	6,490	95,71	8,70	0,0191	4,29	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2187	6,740	99,40	9,04	0,0199	0,60	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2123	6,880	101,46	9,22	0,0203	-1,46	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2332	7,150	105,44	9,58	0,0211	-5,44	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2189	6,890	101,61	9,24	0,0203	-1,61	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2080	6,330	93,35	8,49	0,0187	6,65	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2154	6,530	96,30	8,75	0,0193	3,70	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>99,04</b>	<b>9,00</b>	<b>0,0198</b>	<b>0,96</b>		



**Tabulka 18** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 111 ml, zaplnění 35,8 %, Turbula<sup>®</sup>, 10 minut mísení)

Objem směsi 111 ml, 10 minut, kelímek 310 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,747</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2187	6,720	99,60	9,05	0,0199	0,40	<b>VYHOVUJE</b>	<b>3,40</b>
2.	0,2239	6,910	102,42	9,31	0,0205	-2,42	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2192	6,720	99,60	9,05	0,0199	0,40	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2179	6,690	99,16	9,01	0,0198	0,84	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2100	6,440	95,45	8,68	0,0191	4,55	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2121	6,300	93,37	8,49	0,0187	6,63	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2193	6,640	98,41	8,95	0,0197	1,59	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2185	6,540	96,93	8,81	0,0194	3,07	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2228	6,140	105,82	9,62	0,0212	-5,82	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2150	6,520	96,64	8,78	0,0193	3,36	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>98,74</b>	<b>8,98</b>	<b>0,0197</b>	<b>1,26</b>		

**Tabulka 19** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 20,0 %, Turbula<sup>®</sup>, 15 minut mísení)

<b>Objem směsi 37 ml, 15 minut, kelímek 180 ml</b>								
<b>Vzorek</b>	<b>m [g]</b>	<b>V<sub>EB</sub> [ml]</b>	<b>Obsah [%]</b>	<b>API [%]</b>	<b>m<sub>P</sub> [g]</b>	<b>Odchylka [%]</b>	<b>Odchylka &lt; 10 %</b>	<b>RSD [%]</b>
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2190	6,690	98,66	8,97	0,0197	1,34	<b>VYHOVUJE</b>	<b>2,68</b>
2.	0,2170	6,840	100,87	9,17	0,0202	-0,87	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2120	6,840	100,87	9,17	0,0202	-0,87	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2190	6,660	98,22	8,93	0,0196	1,78	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2340	6,510	96,00	8,73	0,0192	4,00	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2170	6,670	98,36	8,94	0,0197	1,64	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2140	6,870	101,31	9,21	0,0203	-1,31	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2230	6,840	100,87	9,17	0,0202	-0,87	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2160	6,380	94,09	8,55	0,0188	5,91	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2510	6,380	94,09	8,55	0,0188	5,91	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>98,33</b>	<b>8,94</b>	<b>0,0197</b>	<b>1,67</b>		

**Tabulka 20** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula<sup>®</sup>, 15 minut mísení)

Objem směsi 37 ml, 15 minut, kelímek 125 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2201	6,561	96,76	8,80	0,0194	3,24	<b>VYHOVUJE</b>	<b>1,91</b>
2.	0,2150	6,475	95,49	8,68	0,0191	4,51	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2223	6,807	100,38	9,12	0,0201	-0,38	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2183	6,631	97,79	8,89	0,0196	2,21	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2151	6,591	97,20	8,84	0,0194	2,80	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2098	6,484	95,62	8,69	0,0191	4,38	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2193	6,564	96,80	8,80	0,0194	3,20	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2197	6,726	99,19	9,02	0,0198	0,81	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2171	6,812	100,46	9,13	0,0201	-0,46	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2200	6,815	100,50	9,14	0,0201	-0,50	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>98,02</b>	<b>8,91</b>	<b>0,0196</b>	<b>1,98</b>		

**Tabulka 21** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 74 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula<sup>®</sup>, 15 minut mísení)

Objem směsi 74 ml, 15 minut, kelímek 250 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	mp [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,781</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2091	6,390	94,23	8,57	0,0188	5,77	<b>VYHOVUJE</b>	<b>2,35</b>
2.	0,2312	6,650	98,07	8,91	0,0196	1,93	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2085	6,310	93,05	8,46	0,0186	6,95	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2112	6,470	95,41	8,67	0,0191	4,59	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2180	6,720	99,10	9,01	0,0198	0,90	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2249	6,750	99,54	9,05	0,0199	0,46	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2046	6,620	97,63	8,87	0,0195	2,37	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2131	6,630	97,77	8,89	0,0196	2,23	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2182	6,470	95,41	8,67	0,0191	4,59	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2246	6,800	100,28	9,12	0,0201	-0,28	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>97,05</b>	<b>8,82</b>	<b>0,0194</b>	<b>2,95</b>		

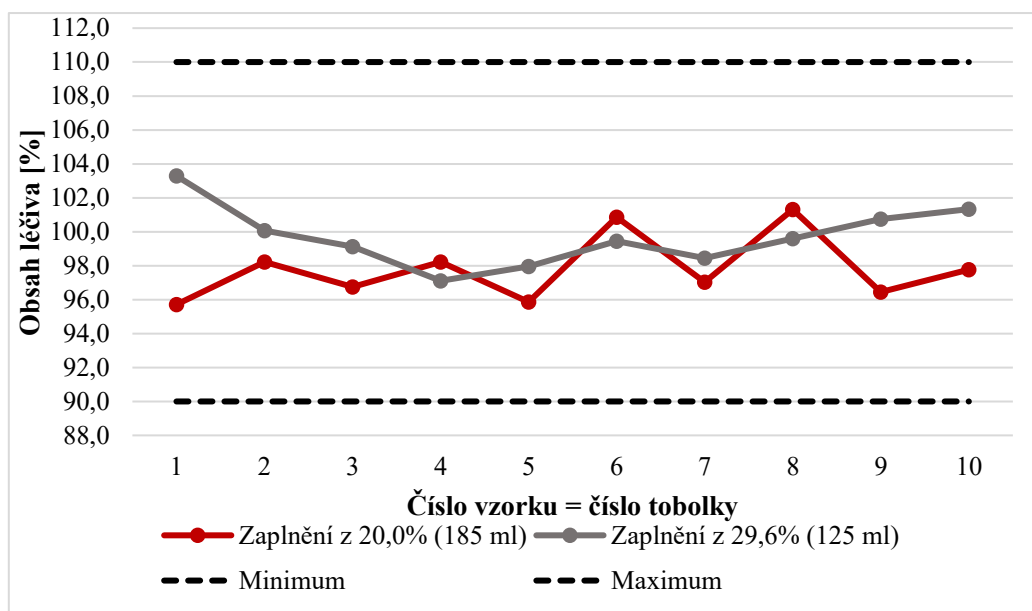
**Tabulka 22** Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 111 ml, zaplnění 35,8 %, Turbula<sup>®</sup>, 15 minut mísení)

Objem směsi 111 ml, 15 minut, kelímek 310 ml								
Vzorek	m [g]	V <sub>EB</sub> [ml]	Obsah [%]	API [%]	m <sub>P</sub> [g]	Odchylka [%]	Odchylka < 10 %	RSD [%]
<b>Standard</b>	-	<b>6,747</b>	<b>100,00</b>	<b>9,09</b>	<b>0,0200</b>	-	-	
1.	0,2138	6,570	97,38	8,85	0,0195	2,62	<b>VYHOVUJE</b>	<b>2,46</b>
2.	0,2195	6,740	99,90	9,08	0,0200	0,10	<b>VYHOVUJE</b>	
3.	0,2175	6,670	98,86	8,99	0,0198	1,14	<b>VYHOVUJE</b>	
4.	0,2076	6,450	95,60	8,69	0,0191	4,40	<b>VYHOVUJE</b>	
5.	0,2058	6,310	93,52	8,50	0,0187	6,48	<b>VYHOVUJE</b>	
6.	0,2101	6,460	95,75	8,70	0,0191	4,25	<b>VYHOVUJE</b>	
7.	0,2203	6,890	102,12	9,28	0,0204	-2,12	<b>VYHOVUJE</b>	
8.	0,2128	6,670	98,86	8,99	0,0198	1,14	<b>VYHOVUJE</b>	
9.	0,2216	6,670	98,86	8,99	0,0198	1,14	<b>VYHOVUJE</b>	
10.	0,2234	6,750	100,04	9,09	0,0200	-0,04	<b>VYHOVUJE</b>	
<b>Průměr</b>			<b>98,07</b>	<b>8,92</b>	<b>0,0196</b>	<b>1,91</b>		

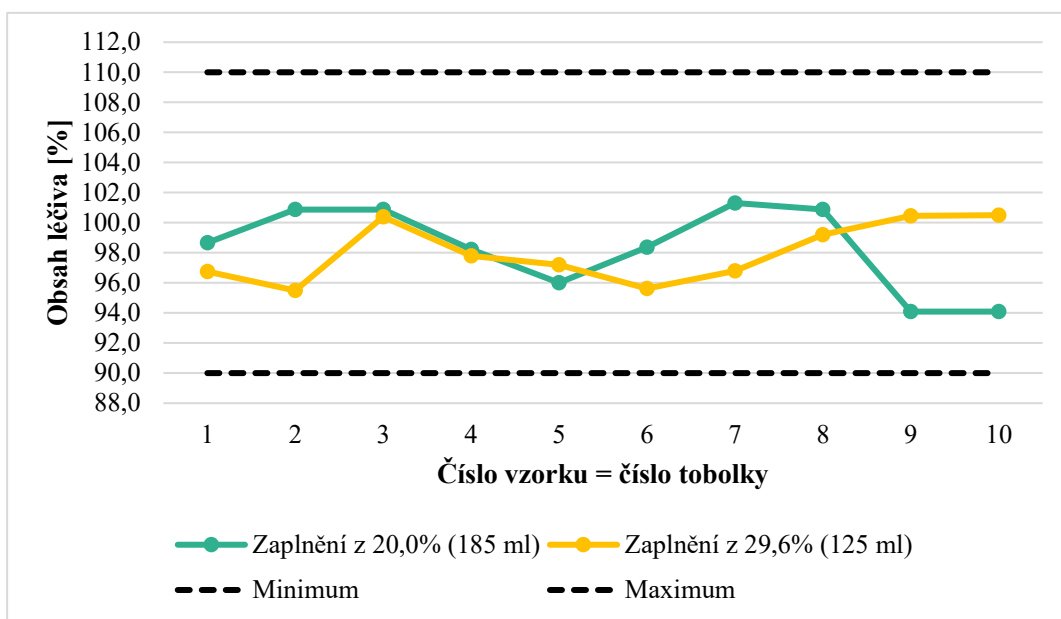
Pro přehlednější znázornění sumárních výsledků byly použity Obr. 28 – 34. První sada Obr. 28 – 32 znázorňuje vliv procentuálního zaplnění mísící nádoby práškovou směsí. Pro objem práškové směsi 37 ml byly použity kelímky 125 ml a 185 ml, ve kterých tato směs zaplnila 29,6 % nebo 20,0 % objemu. Směsi byly míseny po dobu 10 nebo 15 minut.

Mísení je reverzibilní proces, při kterém se mohou částice mezi sebe vmezeřovat, ale i oddělovat, proto je důležité správný čas mísení určit experimentálně. V ideálním stavu by při dokonalé homogenizaci měla být obsahová stejnoměrnost 100 %, tedy 20 mg propranolol–hydrochloridu v každé tobolce (dávce). Pokud se hodnota odchyluje, pak je směs dosud nedostatečně zhomogenizovaná, nebo již naopak dochází k segregaci částic, případně vzniku aglomerátů, které homogenitu narušují.<sup>51</sup> To může nastat při dlouhém mísení, naopak při krátkodobém mísení bude směs nedostatečně zhomogenizovaná.<sup>18, 52</sup> Vliv času mísení na obsahovou stejnoměrnost vybraných vzorků porovnává Obr. 28 a 29. Jsou vyneseny jednotlivé obsahy vybraných vzorků tobolek.

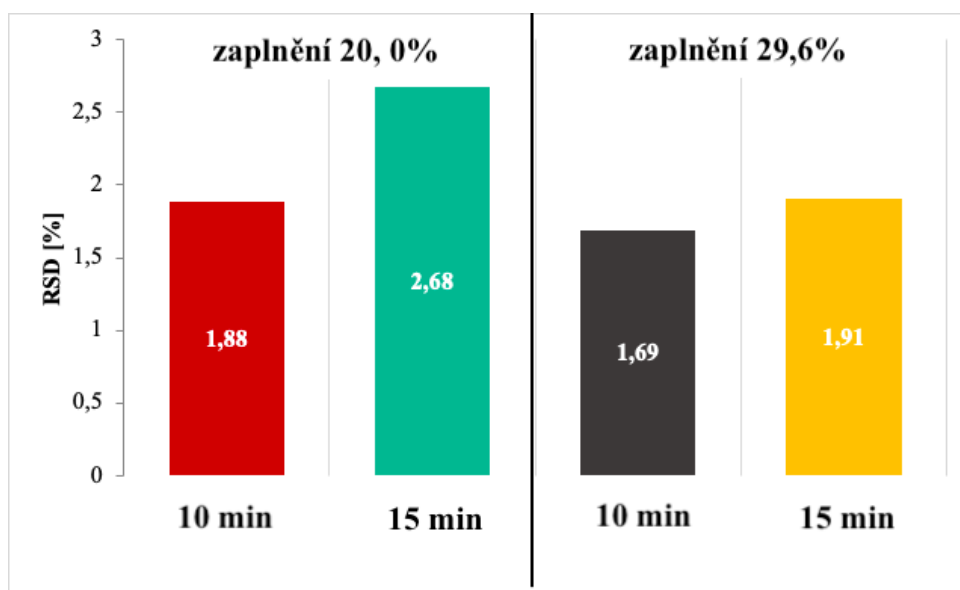
### Směs o objemu 37 ml



**Obrázek 28** Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula® po dobu 10 minut



**Obrázek 29** Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula® po dobu 15 minut



**Obrázek 30** Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula®

Je patrné, že všechny výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti se zaplněním kelímku 20,0 % a 29,6 % jsou ve zvoleném rozmezí  $\pm 10$  %, proto je dále zobrazena jejich RSD (%) od průměrného obsahu. Na Obr. 30 je uvedeno porovnání průměrů pro kombinaci objem/zaplnění/čas. Čím menší je relativní směrodatná odchylka,

tím stejnorodější složení má prášková směs. Je patrné, že mísící nádoba o objemu 125 ml se zaplněním 29,6 % poskytuje konzistentnější výsledky a RSD je nižší po 10 minutách mísení než po 15 minutách.

Pro zjištění významnosti rozdílu mezi vlivy byly výsledky hodnoceny pomocí jednofaktorové datové analýzy rozptylu ANOVA ( $\alpha > 0,05$ ). Při použití kelímku 125 ml a zaplnění z 29,6 % bylo prokázáno, že rozdíl mezi homogenitou vzorků při mísení 10 nebo 15 minut není významný (Tab. 23). Hodnota pravděpodobnosti  $p = 0,0593$  je však hraniční.

**Tabulka 23** ANOVA, vliv času mísení směsi o objemu 37 ml se zaplněním nádoby 29,6 %

<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F<sub>crit</sub></i>
<i>Mezi skupinami</i>	14,31	1	14,31	4,06	0,0593	4,41
<i>Uvnitř skupin</i>	63,55	18	3,53	-	-	-
<i>Celkem</i>	77,86	19	-	-	-	-

Zatímco vliv času je nevýznamný, vliv procentuálního zaplnění nádoby pro směs 37 ml byl po 10 minutách mísení prokázán (Tab. 24) jako významný ( $p = 0,0354$ ).

**Tabulka 24** ANOVA, vliv zaplnění mísící nádoby směsi o objemu 37 ml při mísení 10 minut

<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F<sub>crit</sub></i>
<i>Mezi skupinami</i>	17,90	1	17,90	5,17	0,0354	4,41
<i>Uvnitř skupin</i>	62,29	18	3,46	-	-	-
<i>Celkem</i>	80,19	19	-	-	-	-

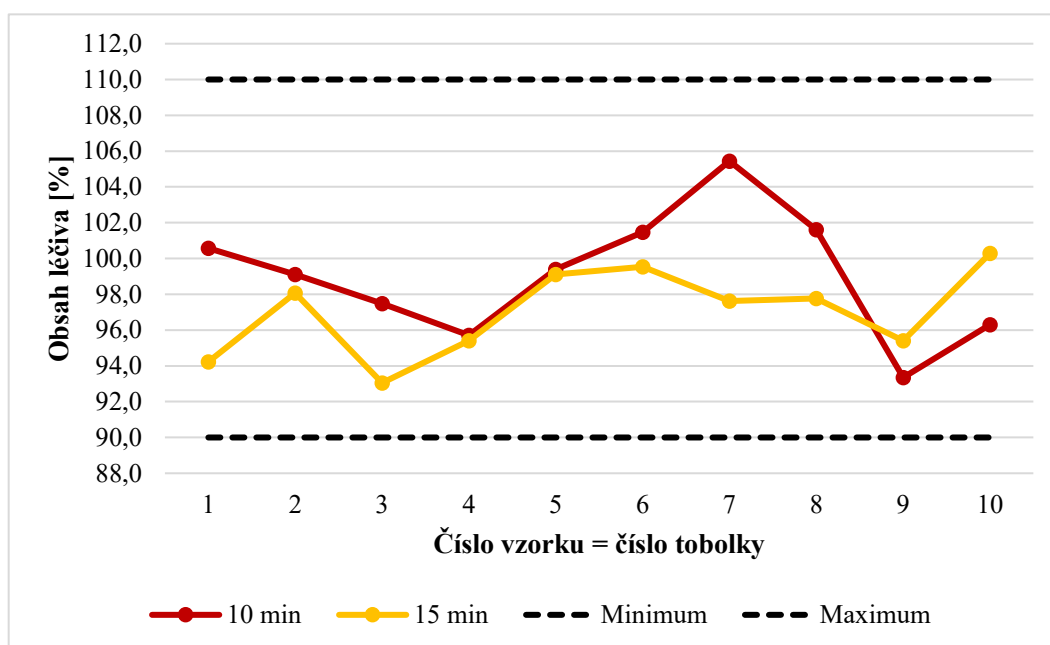
Na základě všech výše uvedených výsledků byly jako vhodné parametry pro studovanou směs o objemu 37 ml nastaveny následující parametry mísení - mísící nádoba o objemu 125 ml (zaplnění 29,6 %) a doba homogenizace 10 minut.



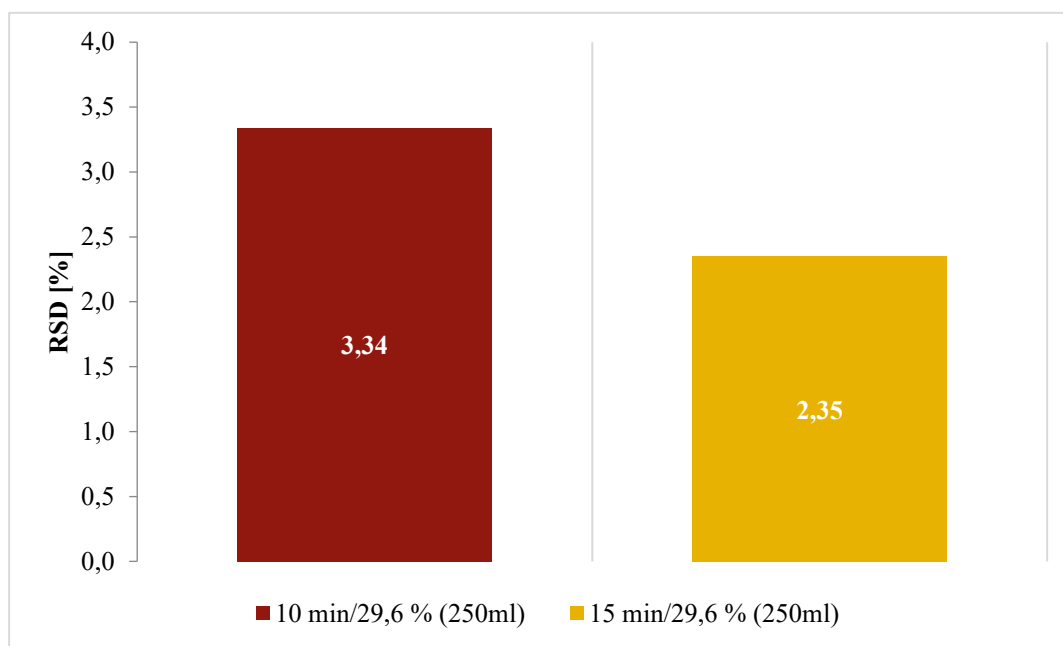
Pro následující dva objemy (74 ml a 111 ml) byla na základě výše uvedených předchozích zkušeností zvolena mísící nádoba se zaplněním cca 30 %. Konkrétně pro směs o objemu 74 ml (200 tobolek) byl vybrán plastový šroubovací kelímek o objemu 250 ml se zaplněním 29,6 % a pro objem 111 ml (300 tobolek) byla mísící nádoba o objemu 310 ml se zaplněním 35,8 %.

Homogenita výsledné směsi byla posuzovaná analogicky pomocí obsahové stejnoměrnosti náhodně vybraných tobolek a RSD; významnost rozdílů byla hodnocena pomocí analýzy rozptylu ( $\alpha > 0,05$ ).

### Směs o objemu 74ml



**Obrázek 31** Vliv času mísení na obsahovou stejnoměrnost perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 74 ml, mísené v Turbula®



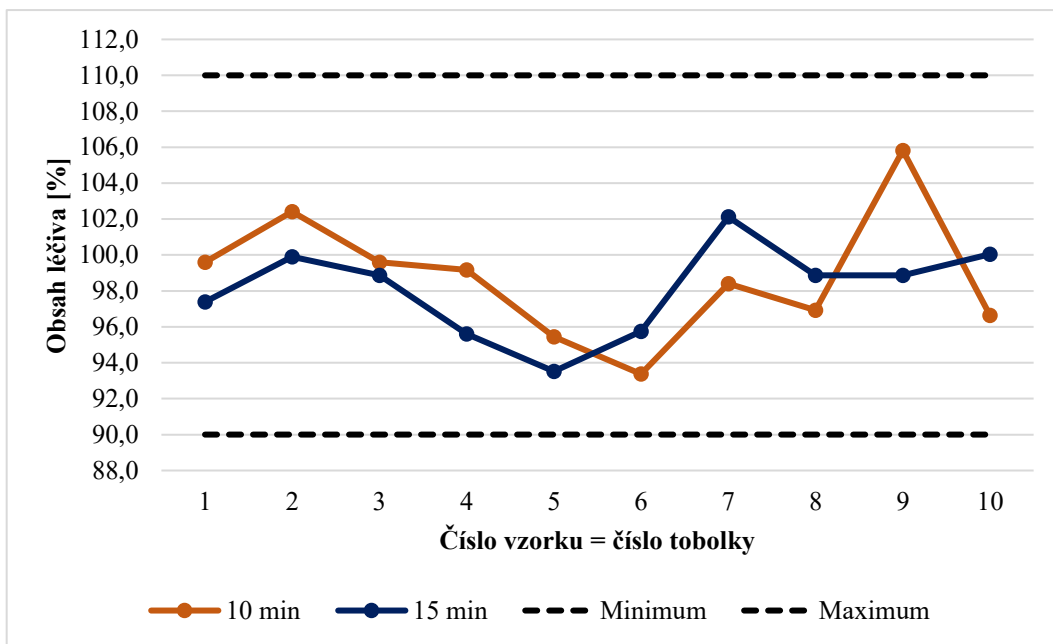
**Obrázek 32** Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 74 ml, mísené v Turbula®

**Tabulka 25** ANOVA, vliv času mísení 10 nebo 15 minut u objemu směsi 74 ml

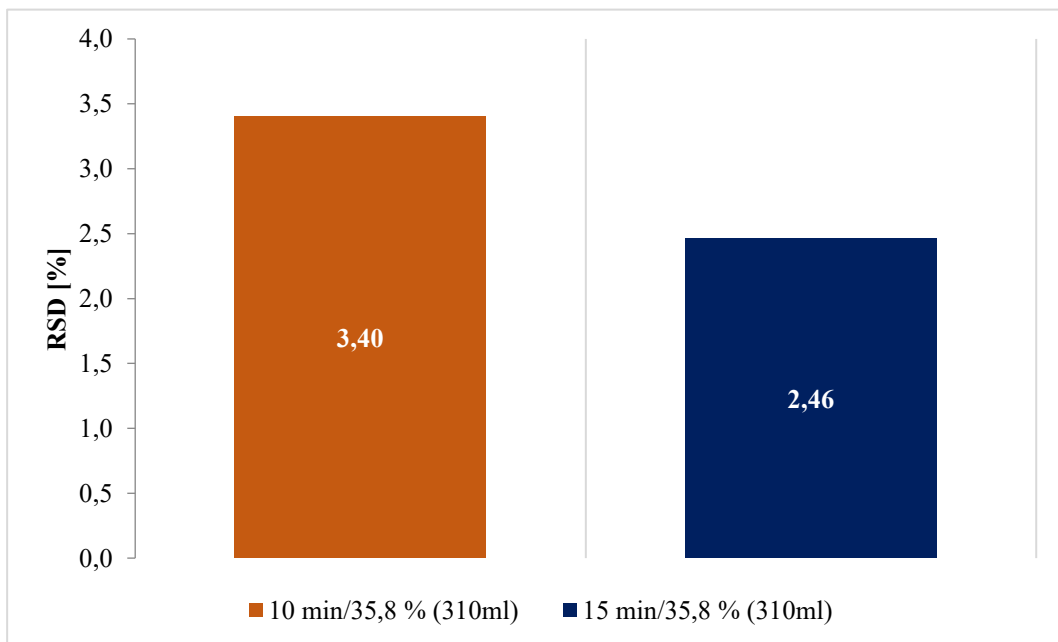
Zdroj variability	SS	df	MS	F	p	F <sub>crit</sub>
Mezi skupinami	19,88	1	19,88	2,22	0,1538	4,41
Uvnitř skupin	161,39	18	8,97	-	-	-
Celkem	181,27	19	-	-	-	-

Z výsledků je patrné (Obr. 31 – 32), že pro směs o objemu 74 ml obsahová stejnoměrnost tobolek nepřekračuje stanovený limit. Nižší hodnota RSD byla dosažena po 15 minutách mísení. Významnost rozdílů mezi mísením po dobu 10 a 15 minut byla vyhodnocena jednofaktorovou analýzou rozptylu (ANOVA  $\alpha > 0,05$ ). Bylo prokázáno (Tab. 25), že mezi obsahovou stejnoměrností tobolek není významný rozdíl ( $p = 0,1538$ ). Přesto na základě všech stanovených výsledků a nižší hodnoty RSD byl pro směs o objemu 74 ml s výběrem mísící nádoby 250 ml (zaplnění 29,6%) zvolen jako optimální čas mísení směsi 15 minut.

### Směs o objemu 111 ml



**Obrázek 33** Vliv času mísení na obsahovou stejnoměrnost perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 111 ml, mísené v Turbula®



**Obrázek 34** Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 111 ml, mísené v Turbula®

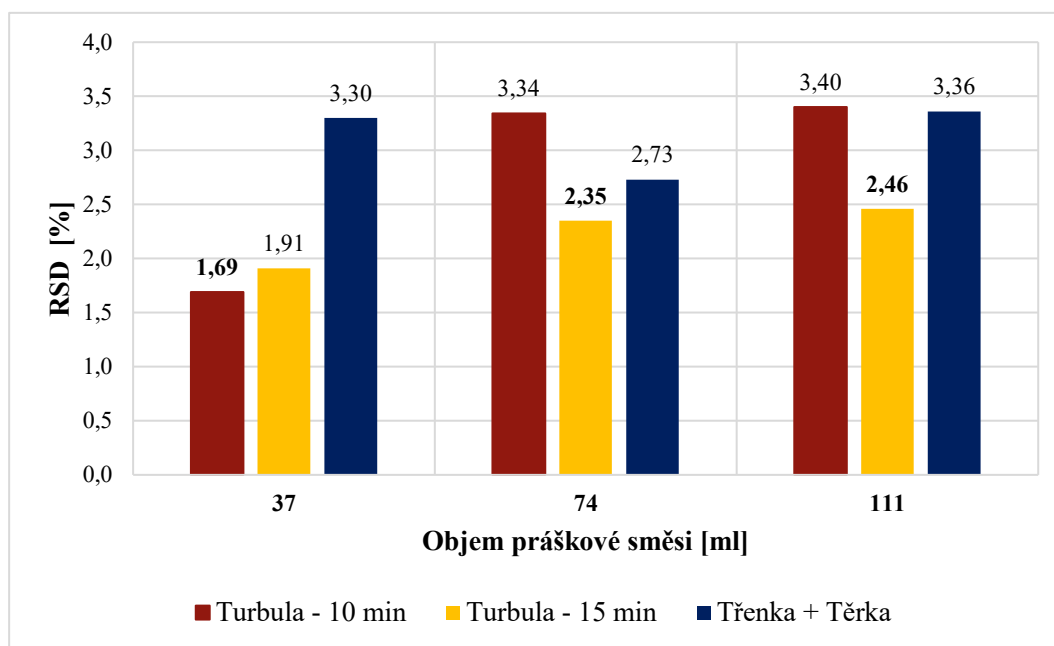
**Tabulka 26 ANOVA, vliv času mísení 10 nebo 15 minut u objemu směsi 111 ml**

<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F<sub>crit</sub></i>
<i>Mezi skupinami</i>	2,12	1	2,12	0,22	0,6423	4,41
<i>Uvnitř skupin</i>	170,94	18	9,50	-	-	-
<i>Celkem</i>	173,06	19	-	-	-	-

Pro směs 111 ml (300 tobolek) byla vybrána mísící nádoba o objemu 310 ml (zaplnění 35,8%). Z Obr. 33 je patrné, že hodnocení obsahové stejnoměrnosti poskytuje podobné hodnoty, nicméně RSD je nižší po 15 minutách mísení; vliv času je nevýznamný ( $p = 0,6423$ ) (Tab. 26). Na základě výsledků byl určen pro směs s objemem 111 ml (300 tobolek) se zaplněním práškové směsi z 35,8 % (kelímek 310 ml) jako optimální čas mísení 15 minut.

## 8.5 Porovnání mísících metod

Pro správné vyhodnocení a interpretaci nově zaváděné metody mísení v mísiči Turbula<sup>®</sup> je potřeba porovnat výsledky s konvenčním manuálním mísením pomocí třenky s těrkou. Na Obr. 35 jsou shrnuty relativní směrodatné odchylky všech tří směsí, kdy směs o objemu 37 ml byla mísená v kelímku 125 ml (zaplnění 29,6%), směs 74 ml v kelímku 250 ml (zaplnění 29,6%) a směs s objemem 111 ml v kelímku 310 ml (zaplnění 35,8%). Směsi byly míseny buď 10 nebo 15 minut. Je důležité připomenout, že všechny výsledky, kromě ručního mísení práškové směsi s objemem 111 ml, vyhověly námi stanoveným požadavkům na odchylku obsahové stejnoměrnosti  $\pm 10\%$ . Žádná ze směsí neměla  $RSD > 5\%$ .



**Obrázek 35** Vliv metody a času mísení na relativní směrodatnou odchylku

Z Obr. 35 je patrné, že obě metody mísení dosahují vyhovujících výsledků s RSD v rozmezí 1,69 – 3,40 %. Při porovnání manuálního a rotačního mísení je viditelná menší variabilita jednotlivých výsledků, a tudíž i lepší homogenita výsledné směsi, při mísení v rotačním mísiči Turbula®. Nejnižší hodnoty RSD jsou získány pro objem směsi 37 ml po 10 minutách mísení, u směsi 74 ml a 111 ml po 15 minutách mísení. Pro stejnou rychlost otáčení (49 rpm) je úspěch mísení vždy svázán s danou kombinací objem směsi/objem (zaplnění) nádoby, čas mísení.

Významnost rozdílů mezi mísíci metodami byla hodnocena pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu (ANOVA,  $\alpha > 0,05$ ). Pro všechny objemy směsí je rozdíl v dosažené obsahové stejnoměrnosti nevýznamný (Tab. 27); dosažená homogenita směsí u propranolol–hydrochloridu v tříložkové plnicí směsi (AmylFarm®) je srovnatelná.

**Tabulka 27 ANOVA, vliv mísící metody na homogenitu směsí**

<b>37 ml</b>						
<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F<sub>crit</sub></i>
<i>Mezi metodami</i>	14,34	2	7,17	1,14	0,3354	3,35
<i>Uvnitř skupin</i>	170,19	27	6,30	-	-	-
<i>Celkem</i>	184,54	29	-	-	-	-
<b>74 ml</b>						
<i>Mezi metodami</i>	32,28	2	16,14	1,85	0,1761	3,35
<i>Uvnitř skupin</i>	235,16	27	8,71	-	-	-
<i>Celkem</i>	267,44	29	-	-	-	-
<b>111 ml</b>						
<i>Mezi metodami</i>	32,89	2	16,45	1,61	0,2180	3,35
<i>Uvnitř skupin</i>	275,39	27	10,20	-	-	-
<i>Celkem</i>	308,28	29	-	-	-	-

Byla potvrzena konkurenceschopnost obou mísících metod. Lepší výsledky (nižší hodnoty RSD) byly zjištěny směsí získaných v rotačním míšiči Turbula® T2F. Rotační míšiče by se s výhodou měly preferovat hlavně při homogenizaci větších objemů, kdy při konvenčním mísení v třence s těrkou může být vliv operátora větší a může docházet k častějšímu vzniku nehomogenní směsi. Zároveň snižují časovou náročnost a přispívají k urychlení příprav, je minimalizována přítomnost práškových částic v ovzduší a zaručují reprodukovatelný výsledek.

## 9 Závěr

Na základě výsledků této rigorózní práce hodnotící směsi 20 mg propranolol–hydrochloridu s plnivem AmylFarm<sup>®</sup> je možné shrnout získané poznatky následovně:

- Byla ověřena a validována metoda stanovení propranolol–hydrochloridu pomocí argentometrické potenciometrické titrace. Bylo potvrzeno, že plnicí směs AmylFarm<sup>®</sup> nezkrsluje výsledky stanovení propranolol–hydrochloridu.
- Pomocí optické mikroskopie a laserové difrakce byly částice propranolol–hydrochloridu a plniva granulometricky charakterizovány; jedná se o zaoblené práškové částice bez ostrých zakončení se středním rozměrem do 100 μm.
- Pro směs s obsahem 20 mg propranolol–hydrochloridu v komerčním plnivě AmylFarm<sup>®</sup> byly studiem obsahové stejnoměrnosti a kolísání hodnot (RSD) studovány vybrané parametry mísení za využití mísiče Turbula<sup>®</sup> T2F při stejné rychlosti 49 rpm.
  - Byl zjištěn významný vliv procentuálního zaplnění mísicí nádoby 125 ml práškovou směsí pro směs s objemem 37 ml. Zaplnění 29,6 % poskytovalo homogennější výsledky (nižší RSD) oproti naplnění ze 20 %. Doba mísení 10 nebo 15 minut neměla na homogenitu významný vliv, nižší RSD však poskytovalo mísení po 10 minut.
  - Pro směs s objemem 74 ml v nádobě 250 ml při zaplnění 29,6% byl vliv doby mísení 10 nebo 15 minut nevýznamný; mísení po dobu 15 minut vedlo k nižší hodnotě RSD.
  - Pro směs s objemem 111 ml v kelímku 310 ml (zaplnění 35,8%) byl vliv doby mísení 10 nebo 15 minut nevýznamný, nicméně RSD bylo nižší po 15 minutách.
- Při vzájemném porovnání manuálního mísení v třence s těrku a mísení v rotačním mísiči byla potvrzena nevýznamnost rozdílů v dávkové stejnoměrnosti perorálních prášků. Obě metody poskytují směs s vyhovující homogenitou (RSD v rozmezí 1,69 – 3,40 %).

- Pro mísení 20 mg propranolol–hydrochloridu s plnicí směsí AmylFarm® v mísiči Turbula® T2F byly potvrzeny následující optimalizované podmínky (Tab. 28).

**Tabulka 28** Nastavení mísících parametrů rotačního mísiče pro homogenizaci 20 mg propranolol–hydrochloridu v plnicí směsi AmylFarm®

<b>Objem směsi [ml]</b>	<b>Mísící nádoba [ml]</b>	<b>Zaplnění mísící nádoby [%]</b>	<b>Doba mísení [min]</b>	<b>Počet otáček [rpm]</b>
37,0	125	29,6	10	49
74,0	250	29,6	15	49
111,0	310	35,8	15	49

Je potřeba uvést, že nastavení mísících parametrů je podmíněno vlastnostmi mísěných látek a celkovým objemem směsi. Při mísení odlišné léčivé látky, jiného celkového objemu nebo při využití odlišné plnicí směsi, popřípadě dalších parametrů, je nezbytné dobu mísení experimentálně ověřit.



## 10 Seznam tabulek

<b>Tabulka 1</b> Tabulkové zpracování sítové analýzy pro vzorek s navázkou 100 g <sup>2</sup> .....	16
<b>Tabulka 2</b> Hodnocení tokových vlastností (upraveno) <sup>16</sup> .....	20
<b>Tabulka 3</b> Hodnocení sypného úhlu (upraveno) <sup>16</sup> .....	21
<b>Tabulka 4</b> Složení připravované práškové směsi podle konečného objemu.....	36
<b>Tabulka 5</b> Rozdělení vzorků podle objemu směsi pro mísení v zařízení Turbula®T2F.....	42
<b>Tabulka 6</b> Počet připravených tobolek v závislosti na objemu směsi.....	44
<b>Tabulka 7</b> Výsledky měření distribuce velikosti částic použitých surovin pomocí laserové difrakce.....	50
<b>Tabulka 8</b> Sypná hustota práškové směsi .....	50
<b>Tabulka 9</b> Výsledky stanovení přesnosti (n = 5) .....	52
<b>Tabulka 10</b> Výsledky stanovení linearitu .....	53
<b>Tabulka 11</b> Výsledky stanovení správnosti (n = 5) .....	54
<b>Tabulka 12</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 37 ml připravenou manuálním mísením.....	56
<b>Tabulka 13</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 74 ml připravenou manuálním mísením.....	57
<b>Tabulka 14</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu pro směs s objemem 111 ml připravenou manuálním mísením.....	58
<b>Tabulka 15</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 20,0 %, Turbula®, 10 minut mísení).....	62
<b>Tabulka 16</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula®, 10 minut mísení).....	63
<b>Tabulka 17</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 74 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula®, 10 minut mísení).....	64
<b>Tabulka 18</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 111 ml, zaplnění 35,8 %, Turbula®, 10 minut mísení).....	65
<b>Tabulka 19</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 20,0 %, Turbula®, 15 minut mísení).....	66
<b>Tabulka 20</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 37 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula®, 15 minut mísení).....	67
<b>Tabulka 21</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 74 ml, zaplnění 29,6 %, Turbula®, 15 minut mísení) .....	68
<b>Tabulka 22</b> Výsledky stanovení obsahu propranolol–hydrochloridu (objem směsi 111 ml, zaplnění 35,8 %, Turbula®, 15 minut mísení).....	69
<b>Tabulka 23</b> ANOVA, vliv času mísení směsi o objemu 37 ml se zaplněním nádoby 29,6 % .....	72
<b>Tabulka 24</b> ANOVA, vliv zaplnění mísící nádoby směsi o objemu 37 ml při mísení 10 minut .....	72
<b>Tabulka 25</b> ANOVA, vliv času mísení 10 nebo 15 minut u objemu směsi 74 ml.....	74

<b>Tabulka 26</b> ANOVA, vliv času mísení 10 nebo 15 minut u objemu směsi 111 ml .....	76
<b>Tabulka 27</b> ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu směsí .....	78
<b>Tabulka 28</b> Nastavení mísících parametrů rotačního míšiče pro homogenizaci 20 mg propranolol–hydrochloridu v plnicí směsi AmylFarm® .....	80

## 11 Seznam obrázků

<b>Obrázek 1</b> Mikroskopický popis tvaru částice <sup>4</sup> .....	13
<b>Obrázek 2</b> Grafické znázornění výsledků síťové analýzy (upraveno) <sup>2</sup> .....	16
<b>Obrázek 3</b> Porovnání sypného a setřesného objemu .....	17
<b>Obrázek 4</b> Volumetr <sup>4</sup> .....	18
<b>Obrázek 5</b> Stanovení statického sypného úhlu <sup>4</sup> .....	21
<b>Obrázek 6</b> Uspořádání částic v práškové směsi (upraveno) <sup>19</sup> .....	23
<b>Obrázek 7</b> Mechanismus pohybu částic při mísení (upraveno) <sup>20</sup> .....	23
<b>Obrázek 8</b> Schéma základního mechanismu mísení (upraveno) <sup>20</sup> .....	24
<b>Obrázek 9</b> Mísič Turbula <sup>®</sup> T2F v laboratoři IKEM .....	27
<b>Obrázek 10</b> Pohyby práškové směsi uvnitř mísícího koše (upraveno) <sup>23</sup> .....	28
<b>Obrázek 11</b> Přejít z jednoho procesu mísení (upraveno) <sup>23</sup> .....	29
<b>Obrázek 12</b> Modelová titrační křivka argentometrické titrace .....	38
<b>Obrázek 13</b> Znázornění titrační aparatury pro argentometrickou titraci .....	41
<b>Obrázek 14</b> Vrstvení práškové směsi v mísící nádobě pro homogenizaci v Turbula <sup>®</sup> T2F .....	42
<b>Obrázek 15</b> Přehled mísení práškových vzorků podle objemu .....	43
<b>Obrázek 16</b> Poloha odebraných tobolek na stanovení zkoušky hmotnostní stejnoměrnosti .....	44
<b>Obrázek 17</b> Optická mikroskopie propranolol–hydrochloridu po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 20x .....	47
<b>Obrázek 18</b> Optická mikroskopie propranolol–hydrochloridu po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 40x .....	47
<b>Obrázek 19</b> Optická mikroskopie AmylFarm <sup>®</sup> po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 20x .....	48
<b>Obrázek 20</b> Optická mikroskopie AmylFarm <sup>®</sup> po dispergaci v tekutém parafínu, zvětšení objektivu 40x .....	48
<b>Obrázek 21</b> Výsledky distribuce velikosti částic AmylFarm <sup>®</sup> a propranolol–hydrochloridu získaná laserovou difrakcí .....	49
<b>Obrázek 22</b> Obsah účinné látky propranolol–hydrochloridu zjištěný během validace metody .....	51
<b>Obrázek 23</b> Obsah účinné látky propranolol–hydrochloridu v plnicí směsi AmylFarm <sup>®</sup> zjištěný během validace metody .....	52
<b>Obrázek 24</b> Grafické znázornění výsledků stanovení linearitu .....	53
<b>Obrázek 25</b> Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené pomocí třenky s těrkou .....	59
<b>Obrázek 26</b> Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 74 ml, mísené pomocí třenky s těrkou .....	60
<b>Obrázek 27</b> Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 111 ml, mísené pomocí třenky s těrkou .....	60
<b>Obrázek 28</b> Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula <sup>®</sup> po dobu 10 minut .....	70

<b>Obrázek 29</b> Výsledky hodnocení obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula® po dobu 15 minut .....	71
<b>Obrázek 30</b> Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 37 ml, mísené v Turbula® .....	71
<b>Obrázek 31</b> Vliv času mísení na obsahovou stejnoměrnost perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 74 ml, mísené v Turbula® .....	73
<b>Obrázek 32</b> Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 74 ml, mísené v Turbula® .....	74
<b>Obrázek 33</b> Vliv času mísení na obsahovou stejnoměrnost perorálních prášků připravených ze směsi s objemem 111 ml, mísené v Turbula® .....	75
<b>Obrázek 34</b> Výsledky RSD obsahové stejnoměrnosti perorálních prášků ze směsi s objemem 111 ml, mísené v Turbula® .....	75
<b>Obrázek 35</b> Vliv metody a času mísení na relativní směrodatnou odchylku .....	77

## 12 Použitá literatura

- 
- <sup>1</sup> CHALABALA, M. *Technologie léků*. Praha: Galén, 1997. ISBN 80-85824-68-X.
- <sup>2</sup> KOMÁREK, P. a M. RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-72624-23-7.
- <sup>3</sup> HENRI, B., K. MARIKH a C. GATUMEL. Continuous mixing of powder mixtures with pharmaceutical process constraints. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2008, 47(12), 2315–2322. ISSN 0255-2701.
- <sup>4</sup> *Český lékopis 2017*. Doplněk 2022. Praha: Grada Publishing, 2022. ISBN 978-80-271-3696-4.
- <sup>5</sup> VENABLES, H. J. a J.I. WELLS. Powder Mixing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2001, 27(7), 599-612. ISSN 0363-9045.
- <sup>6</sup> CROUTER, A. a L. BRIENS. The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS PharmSciTech*. 2014, 15(1), 65–74. ISSN 1530-9932
- <sup>7</sup> STOKLOSA, A. M., R. A. LIPASEK, L. S. TAYLOR a L. J. MAUER. Effects of storage conditions, formulation, and particle size on moisture sorption and flowability of powders. *Food Research International*. 2012, 49(2), 783-791. ISSN 0963-9969.
- <sup>8</sup> BOUWMAN-BOER, Y., V. FENTON-MAY a P. Le BRUN. *Practical Pharmaceutics An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. 5th. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. ISBN 978-3-319-15813-6.
- <sup>9</sup> CARLTON, R. A., *Pharmaceutical Microscopy*, 2011, Berlin: Springer International Publishing, ISBN: 978-1-4419-8830-0.
- <sup>10</sup> MALVERN INSTRUMENTS. Mastersizer 3000 user. [online]. [cit. 2022-06-26]. Dostupné z: <https://www.manualslib.com/manual/1524845/Malvern-Mastersizer-3000.html#manual>
- <sup>11</sup> ŠIMEK, M., V. GRÜNWARDLOVÁ a B. KRATOCHVÍL. *Současné metody měření velikosti částic farmaceutických látek*. [online]. [vid. 2022-07-23]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014\\_01\\_50-55.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014_01_50-55.pdf)

- 
- <sup>12</sup> MA, Z., H. G. MERCUS, J. G. S. E. DE SMET a kol. New developments in particle characterization by laser diffraction: size and shape, *Powder Technology*, 2000, 111(1–2), s. 66–78, ISSN 0032-5910.
- <sup>13</sup> RABIŠKOVÁ, M., Z. CHALUPOVÁ, R. MASTEIKOVÁ a kol. *Lékové formy a biofarmacie. II. Tuhé léky. Návody na praktická cvičení*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2005. ISBN 80-7305-525-2.
- <sup>14</sup> GAD, S. C. *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2008, s. 1370, ISBN 978-0-470-25958-0.
- <sup>15</sup> MOHAMMADI, M. S. a N. HARNBY, Bulk density modelling as a means of typifying the microstructure and flow characteristics of cohesive powders. *Powder Technology*, 1997, 92(1), s. 1–8. ISSN 0032-5910.
- <sup>16</sup> CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.*, 1965, 72, s. 163 – 168. ISSN 1385-8947.
- <sup>17</sup> ŘEHULA, M. *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Praha: Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1706-0.
- <sup>18</sup> LITOŠOVÁ, M., *Homogenizace práškových směsí s využitím mísiče Turbula*, diplomová práce. Univerzita Karlova Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Katedra farmaceutické technologie, 2019, s. 1–63.
- <sup>19</sup> RHODES, M. Mixing and Segregation. In: RHODES, M. *Introduction to Particle Technology*, 2nd ed., Wiley, New York, 2008, s. 293-310. ISBN: 978-0-470-01428-8.
- <sup>20</sup> MAYER-LAIGLE, C., C. GATUMEL a H. BERTHIAUX. Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab scale Turbula® mixer. *Chemical Engineering Research and Design* [online]. 2014, 95, s. 248–261. ISSN 0263-8762. Dostupné z: doi:10.1016/j.cherd.2014.11.003.
- <sup>21</sup> ŠNITA D., *Chemické inženýrství I. 1.vyd.* Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2006, ISBN 80-7080-589-7.
- <sup>22</sup> ROSE, H. E., A suggested equation relating to the mixing of powders and its application to the study of the performance of certain types of machines. *Trans Inst Chem Eng.*, 1959, 37, s. 47. ISSN 0046-9858.

- 
- <sup>23</sup> MELLMANN J., The transverse motion of solids in rotating cylinders—forms of motion and transition behavior. *Powder Technology*, 2001, 118(3), s. 251–270. ISSN 0032-5910.
- <sup>24</sup> FRANZ, A., *Prachy*. (přednáška), Brno: FAF, 2018
- <sup>25</sup> AMMARCHA, C., C. GATUMEL, J. L. DIRION, M. a kol. Transitory powder flow dynamics during emptying of a continuous mixer., *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.*, 2013, 65, s. 68–77. ISSN 0255-2701.
- <sup>26</sup> RUTGERS R., Longitudinal mixing of granular material flowing through a rotating cylinder, *Chem. Eng. Sci.*, 1965, 20, s.1079–1100. ISSN 0009-2509.
- <sup>27</sup> HANIKA J., *Mísení sypkých látek*. Farmaceutické inženýrství, VŠCHT Praha, 2013, s. 32–34. ISBN 978-80-7080-859-7.
- <sup>28</sup> WILLIAMS J. C., The mixing of dry powders. *Powder Technology*, 1968, 2(1), s. 13–20. ISSN 0032-5910.
- <sup>29</sup> COOKE, M. H., STEPHENS, D. J., BRIDGWATER, J. Powder mixing - a literature survey. *Powder Technol.*, 1976, 15(1), s. 1-20. ISSN 0032-5910.
- <sup>30</sup> MUŽÍKOVÁ, J., *Synost prášků*. (přednáška) Hradec Králové: FAF, 2013.
- <sup>31</sup> WAB WILLY A. BACHOFEN AG. *Operating Instructions TURBULA® Type T2F* [online]. [vid. 2022-03-25]. Dostupné z: [https://www.artisanng.com/info/Turbula\\_T2F\\_Manual\\_2020422151244.pdf](https://www.artisanng.com/info/Turbula_T2F_Manual_2020422151244.pdf)
- <sup>32</sup> OBADELE B. A., Z. H. MASUKU, P. A. OLUBAMBI: Turbula mixing characteristics of carbide powders and its influence on laser processing of stainless steel composite coatings. *Powder Technology*, 2012, 230, s. 169–182. ISSN 0032– 5910.
- <sup>33</sup> REUTER G., *Das Transport – und Mischverhalten von Drehrohrofen – moller bei der Erzeugung von Eisenschwamm*. Dissertation, RWTH Aachen, 1975.
- <sup>34</sup> TRUONG M. T., J. A. PERKINS, A. H. MESSER a kol.: Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: A case series and treatment algorithm. *International Journal of Pediatr Otorhinolaryngology*, 2010, 74(9), s. 1043–1048. ISSN 0165-5876.

- 
- <sup>35</sup> HERMANS D. J., I. M. van BEYNUM, L. J. SCHULTZE KOOL a kol. Propranolol a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011, 64(5), s. 833–838. ISSN 1097-6787.
- <sup>36</sup> KIM, L. H., M. HOGELING, O. WARGON a kol. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of Pediatric Surgery*, 2011, 46(4), s. 759–763. ISSN 0022-3468.
- <sup>37</sup> SKLENÁŘ Z., K. HORÁČKOVÁ, Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XII – Propranolol-hydrochlorid. *Praktické lékařství*, 2012, 8(1), s. 25–27. ISSN 1801-2434.
- <sup>38</sup> KLOVRZOVÁ, S., Z. ŠKLUBALOVÁ, Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě II. - perorální roztoky a suspenze. *Praktické lékařství*, 2012, 8(2), s. 80 - 84. ISSN 1801-2434.
- <sup>39</sup> KLOVRZOVÁ, S., L. ZAHÁLKA, L. MATYSOVÁ a kol. Pediatric oral solutions with propranolol hydrochloride for extemporaneous compounding: the formulation and stability study. *Čes. Slov. Farm.*, 2013, 62(1), s. 35–39. ISSN 1210-7816.
- <sup>40</sup> KLOVRZOVÁ, S., J. MALIŠ, Š. ČAPKOVÁ, J. HOSTAŠA, Z. ŠKLUBALOVÁ a P. HORÁK. Magistraliter receptury s propranololem v pediatrii: Extemporaneous formulations of propranolol in pediatrics. *Farmaceutický obzor: časopis pre farmaceutickú vedu a prax*. Bratislava: HERBA, 2013, 82(4-5), 84-88. ISSN 0014- 8172.
- <sup>41</sup> STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV, HEMANGIOL 2022 [online]. SÚKL. [cit. 2022-08-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0195000&tab=info>
- <sup>42</sup> ZÁKON č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění; v platném znění.
- <sup>43</sup> FAGRON *AmylFarm®*; [online]. [cit. 2022-08-22]. dostupné z: [https://shop.fagron.cz/cs-cz/product/cat\\_102662/amylfarm.aspx](https://shop.fagron.cz/cs-cz/product/cat_102662/amylfarm.aspx)
- <sup>44</sup> ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures. In: *Ema.europa* [online]. 2006, s. 1-15 [cit. 2023-08-20]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf)



- 
- <sup>45</sup> SCHOLLE, S. Program pro metodu standardních přídavků při potenciometrii s iontově selektivními elektrodami. *Chemické listy*. 1998, 92(4), 317-321. ISSN 1877-1906.
- <sup>46</sup> KARLÍČEK, R. a kol.: *Analytická chemie pro farmaceuty*, Karolinum, Praha, 2005, s. 249. ISBN 80-246-0348-9.
- <sup>47</sup> VYŠŠÍ ODBORNÁ ZDRAVOTNICKÁ A STŘEDNÍ ZDRAVOTNICKÁ ŠKOLA HRADEC KRÁLOVÉ LABORATORNÍ TECHNIKA. Mísení. *Lat.zshk* [online]. [cit. 2023-05-17]. Dostupné z: <https://lat.zshk.cz/vyuka/miseni.aspx>
- <sup>48</sup> ROWE, C.R., P.J. SHESKEY, W.G. COOK a M.E. FENTON. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. London: Publisher Pharmaceutical Press, 2012, s. 198-201. ISBN 978-0857110275.
- <sup>49</sup> LIU, L. X.; MARZIANO, I.; BENTHAM. a kol.: Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *International Journal of Pharmaceutics* 2008, 362 (1-2), 109-117. ISSN 0378-5173.
- <sup>50</sup> FDA, F. and D. A. Bioanalytical Method Validation Guidance. *Food Drug Adm.* 2018, 1043 (May), 25. ISSN 1021-9498.
- <sup>51</sup> BAUMAN I., ĆURIĆ D, BOBAN M.: Mixing of solids in different mixing devices. *Sadhana*, 2008, 33 (6), s. 721–731, ISSN: 0973-7677.
- <sup>52</sup> KALE K., HAPGOOD K., STEWART P.: Drug agglomeration and dissolution – What is the influence of powder mixing? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 72 (1), s. 156-164, ISSN: 0939-6411.