

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutickej technológie



**HOMOGENIZÁCIA PRÁŠKOVÝCH ZMESÍ S VYUŽITÍM
VYSOKORÝCHLOSTNÉHO MIESIČA.**

Homogenization of powder blends using a high-speed mixer

Diplomová práca

Hradec Králové 2018

Kristína Perďochová

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

V Hradci Králové, 3.5.2018

.....

Kristína Perďochová

Touto cestou ďakujem pani Doc. PharmDr. Zdeňke Šklubalové, Ph.D. za odborné vedenie celej diplomovej práce, cenné pripomienky, rady a čas, ktorými prispela k vytvoreniu tejto diplomovej práce. Rovnako ďakujem pánovi PharmDr. Karlovi Palátovi, CSc. za spoluprácu pri meraní a vyhodnocovaní NIR, ďalej pánovi Doc. Dipl.-Math. Erikovi Jurjen Duintjer Tebbensovi, Ph.D. pri experimentálnom vyhodnotení experimentálneho plánu. V neposlednej rade ďakujem všetkým pracovníkom Katedry farmaceutickej technológie a Katedry organickej a anorganickej chémie za poskytnutie pracovných priestorov a prístrojov k vypracovaniu diplomovej práce.

Obsah

1. Abstrakt.....	6
2. Abstract.....	7
3. Zadanie.....	8
4. Úvod.....	9
5. Teoretická časť.....	10
5.1 Miešanie	10
5.1.1 Faktory ovplyvňujúce miešanie	11
5.1.2 Vlastnosti častíc	11
5.1.3 Ďalšie faktory.....	12
5.1.4 Vlastnosti prostredia	13
5.2 Mechanizmy miešania.....	13
5.3 Miešacie zariadenia.....	14
5.3.1 Klasifikácia miešacích zariadení	14
5.4 Homogenita	20
5.5 Infračervená spektrometria.....	21
5.5.1 Infračervená spektrometria v blízkej oblasti.....	23
5.5.2 Využitie NIR vo farmácií	23
5.6 Box-Behnken design	24
6. Experimentálna časť	26
6.1. Použité suroviny.....	26
6.2. Použité prístroje	27
6.3. Použité metódy.....	27
6.3.1. Príprava tabliet.....	27
6.3.2. Kalibrácia.....	28
6.3.3. Postup miešania	29
6.3.4. Meranie na infračervenom spektrometri (NIR)	31
6.3.5. Spracovanie výsledkov	32
6.3.6. Vyhodnotenie experimentálneho plánu	34

7.	Výsledky	36
8.	Diskusia	52
8.1.	Miešanie–Experimentálny plán.....	54
8.2.	Miešanie v časovej rade	56
8.3.	Využitie vysokorýchlostného miesiča k homogenizácii práškov	57
9.	Závery	59
10.	Použitá literatúra	60

1. Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: **Katedra farmaceutické technológie**

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

Konzultant: **PharmDr. Karel Palát, CSc.**

Poslucháč: **Kristína Perďochová**

Názov diplomovej práce: **Homogenizácia práškových zmesí s využitím vysokorýchlostného miesiča**

Táto práca je zameraná na použitie vysokorýchlostného miesiča pre proces miešania práškov vo farmaceutickej technológii. Pomocou skráteného experimentálneho plánu 3^3 bol študovaný vplyv troch faktorov: rýchlosť miešania, čas miešania a hmotnosť zmesi na dosiahnutie celkovej homogenity zmesi, zloženej z kyseliny acetylsalicylovej a mikrokryštalickej celulózy. Jednotlivé vzorky boli po odbere lisované do tabliet. Homogenita zmesi bola hodnotená pomocou spektroskopie v blízkej infračervenej oblasti (NIR). Sledované boli smerodajné odchýlky získané z nameraných spektier. Najlepšie výsledky pre študované zmesi poskytla kombinácia miešania o hmotnosti 150 g zmesi, rýchlosti otáčania 900 rpm a čase miešania 30 s.

2. Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: **Department of Pharmaceutical Technology**

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

Consultant: **PharmDr. Karel Palát, CSc.**

Student: **Kristína Perd'ochová**

Title of Thesis: **Homogenization of powder blends using a high-speed mixer**

This work focuses on using a high-speed mixer for the powder mixing process in pharmaceutical technology. Shortened experimental plan was used to study the influence of three factors (mixing speed, mixing time and weight of the mixture) in order to achieve the overall homogeneity of the mixture containing acetylsalicylic acid and microcrystalline cellulose. Individual samples were compressed into tablets. The homogeneity of the mixture was evaluated using near infrared spectroscopy (NIR). The standard deviations of the measured spectra were observed. The best results obtained from studied mixtures were achieved by a combination of mixing 150 g of mixture, rotational speed of 900 rpm and mixing time of 30 seconds.

3. Zadanie

Cieľom tejto práce je v teoretickej časti spracovať literárnu rešerš zameranú na miešanie práškov vo farmaceutickej technológii, faktory ktoré ho ovplyvňujú, homogenitu a jej hodnotenie vo výslednej zmesi.

Experimentálna časť sleduje možnosť využitia vysokorýchlostného miesiča *SpeedMixer* pre proces miešania práškových látok vo farmaceutickej technológii. Pozornosť bude zameraná najmä na štúdium vplyvu faktorov: rýchlosť miešania, čas miešania a hmotnosť zmesi na výslednú homogenitu, zmesi kyseliny acetylsalicylovej a mikrokryštalickej celulózy. K hodnoteniu homogenity bude použitá spektroskopia v blízkej infračervenej oblasti (NIR), po zafixovaní vzoriek získaných z jednotlivých experimentov do tabliet. Ako ukazovateľ kvality zmesi bude použitá priemerná smerodajná odchýlka plochy spektra.

Pre sledované faktory bude použitý skrátený experimentálny plán Box-Behnken 3^3 a kompletný priebeh miešania v časovej rade.

4. Úvod

Liekové formy musia spĺňať určité kritéria kvality, ktorú dosiahneme vhodným zložením a správnym technologickým postupom výroby.¹ Medzi najčastejšie používanú liekovú formu sa radia tablety. Dôvodom je práve rada ich výhod - a to jednoduchosť z aplikačného hľadiska, presnosť dávkovania liečivej látky, možnosť maskovania nepríjemnej chuti, vysoká stabilita i samotná automatizácia výrobného procesu.

Vo výrobe pevných liekových foriem patrí miešanie k základnej technologickej operácii. Výsledkom miešania je vznik zmesi, ktorá by mala mať vysokú homogenitu. Aby výsledná zmes mala požadované vlastnosti, je v procese miešania nutné stanoviť podmienky, ako napr. typ miešacieho zariadenia, celkovú hmotnosť miešanej zmesi, dobu a rýchlosť miešania. Pretože homogenita ovplyvňuje výslednú obsahovú rovnorodosť produktu², patrí stupeň homogenity medzi základný sledovaný a kontrolovaný parameter.

5. Teoretická časť

5.1 Miešanie

Miešanie je postup, pri ktorom prechádzajú častice jednej látky medzi častice druhej, pričom závisí na skupenstve miešaných látok. Patrí medzi základné operácie vo výrobnom procese pevných dávkových foriem³ a uplatňuje sa pri príprave produktov v rôznych odvetviach priemyslu.

V samotnom procese miešania hrá rolu mnoho faktorov, medzi ktoré sa radia vlastnosti častíc, ako je veľkosť častíc, ich tvar, obsah vlhkosti, hustota, pórovitosť, teplota, kohezivita - súdržnosť častíc, elektrostatické sily, samotný čas a rýchlosť miešania i celková hmotnosť miešanej zmesi. Dôležitou vlastnosťou je i fyzikálno-chemická štruktúra, ktorá môže mať vplyv na inkompatibilitu zmiešavaných látok.

Správnym výberom látok požadovaných vlastností a zvoleným procesom miešania, sme schopní dosiahnuť požadovanú homogenitu zmesi pred konečným lisovaním, ktorá patrí medzi základné kritéria kvality. Pričom sa snažíme dosiahnuť čo najvyššiu homogenitu zmesi zloženej z jednotlivých substancií.⁴ Za homogénnu zmes považujeme takú, ktorá má vo všetkých svojich častiach rovnaké vlastnosti. Jednotlivé zložky zmesi prenikajú navzájom medzi seba až do dosiahnutia určitej stavu rovnováhy (homogenity), no s predlžujúcim časom miešania nastáva riziko segregácie, ktoré vyústi v oddeľovanie jednotlivých zložiek. Práve segregácia zabraňuje reprezentatívne vzorkovaniu zmesi.⁵ Proces miešania má svoju kinetiku, preto je dôležité nájsť optimum procesu, kedy sa ukončí aby nedochádzalo k ďalším nežiaducim zmenám v zmesi.

5.1.1 Faktory ovplyvňujúce miešanie

Ako už bolo spomenuté vyššie, v samotnom procese hrajú dôležitú rolu jednotlivé vlastnosti častíc

5.1.2 Vlastnosti častíc

Veľkosť častíc má vplyv na sypnosť prášku a s ňou spojenú dynamiku miešania.

Väčšie častice sa sypú lepšie, častice pod 150 μm vďaka väčšiemu povrchu a pôsobeniu elektrostatických síl sa zhlukujú, pri veľmi malých časticách (pod 10 μm) dochádza k aglomerácií pôsobením kohéznych a Van der Waalsových síl.⁶ Dochádza k tomu v dôsledku elektrostatického priťahovania jadier jednej molekuly k elektrónom druhej molekuly. Van der Waalsové sily prevažujú hlavne v menších časticách, výsledkom čoho je usádzanie prášku na stenách zariadení.⁴

Meraním veľkosti častíc sa zaoberá granulometria, pomocou jednotlivých granulometrických metód, medzi ktoré patrí: sitová analýza, mikroskopia, sedimentačná metóda, laserová difrakcia, Coulterova metóda.

Sypnosť, nazývaný aj tok prášku (*flow*), vyjadruje schopnosť práškovitých látok tiecť a je výsledkom kombinácie fyzikálnych vlastností, ktoré ovplyvňujú tok prášku. Sypnosť ovplyvňuje veľa faktorov, ako je veľkosť a tvar častíc, pórovitosť, vlhkosť, teplota. Význam sypnosti práškov je dôležitý pri prenose práškov (napr. z bubna, násypky), skladovaní, oddeľovaní malého množstva od veľkého (napr. behom tabletovania, plnenia toboliek), miešaní, lisovaní a pod.⁷

Tvar častíc má silný vplyv na objemový tok prášku a jeho súvisiacu reológiu.⁸ Najjednoduchšie sa tvar určuje na základe vzhl'adu kryštálov. Rozlišujeme izometrické a anizometrické častice. Izometrické častice majú približne rovnaké rozmery vo všetkých priestorových smeroch, ako je guľa, kocka. Tieto častice vykazujú dobrú pohyblivosť a tým podporujú miešanie.⁴ Mnoho kryštálov je anizometrických, ich tvar sa vyjadruje slovami ako ihličkovitý, doštičkovitý, sypú sa horšie, zapadajú do seba a tým vytvárajú zhluky.

Hustota častíc patrí medzi fyzikálnu vlastnosť častíc, ktorá sa dá vyjadriť ako pomer hmotnosti k objemu⁹, záleží na molekulovom usporiadaní, pričom sa mení s kryštálovou štruktúrou a stupňom kryštalinity. Skutočná hustota sa vzťahuje k

pomeru hmotnosti častice k jeho skutočnému objemu, s výnimkou objemu pórov a objemom medzier medzi časticami.⁹

Pórovitosť je definovaná ako pomer pórov a škár k celkovému objemu zaujímanému daným množstvom látky.¹⁰ Ak je hodnota vysoká, prášok je nevhodný vzhľadom k nízkej schopnosti zahustenia sa.¹¹

Merný povrch vyjadruje celkový počet častíc vzťahujúci sa na jednotku hmotnosti. Tvar a rozmer častíc ovplyvňujú veľkosť meraného povrchu. Najčastejšie sa stanovuje merná plocha povrchu prienikom vzduchu, kedy sa stanoví merný povrch častíc preosiatych suchých práškov a vyjadri sa v jednotke meter štvorcový na gram (m^2/g).¹²

Kohézia, teda súdržnosť častíc je jav, ktorý vzniká pôsobením príťažlivých síl medzi časticami danej látky. Vázobná sila, ktorou na seba pôsobia častice sa nazýva kohézna sila. Jej veľkosť je ovplyvnená fyzikálnymi vlastnosťami častíc, medzi ktoré patrí veľkosť, vlhkosť a tvar.¹³ Má vplyv na samotné tokové vlastnosti častíc, pričom u vysoko kohéznych materiálov môže dôjsť k problému pri vysypávaní zo zásobníka.⁴

5.1.3 Ďalšie faktory

Medzi ďalšie faktory, ktoré majú významný vplyv na výslednú zmes patrí čas miešania, rýchlosť miešania a celková hmotnosť miešanej zmesi.

Čas miešania po ktorý sa daná zmes zmiešava patrí medzi významné faktory. Nájdenie optimálneho času miešania zaručí, že zmes má požadované vlastnosti.

Rýchlosť miešania môže výrazne ovplyvniť proces miešania. Pri nízkej rýchlosti miešania dochádza k lavínovitému zosunu miešaného materiálu. Zatiaľ čo pri vyššej rýchlosti sa dosiahne stály prietok zmiešavaných častíc.⁴ Pri veľmi vysokých otáčkach dochádza k zotrvačnosti častíc, čo vedie k ich odstredeniu na steny miesiča pri otáčaní nádoby.⁴ Vzťah medzi rýchlosťou miešania a výslednou rovnomernosťou je ovplyvnený tokovými vlastnosťami a celkovým správaním zmesi.

Celková hmotnosť miešanej zmesi úzko súvisí s typom použitého miešacieho zariadenia, predovšetkým s veľkosťou nádoby v ktorej sa daná zmes mieša. Pri optimálnom naplnení prístroja, má zmiešavaná zmes vhodné podmienky, pri ktorých dôjde k zmiešaniu zmesi.

5.1.4 Vlastnosti prostredia

Na súdržnosť zmesi má významný vplyv vlhkosť.¹⁴ Povrchová vlhkosť zohráva kľúčovú úlohu pri tvorbe aglomerátov a má väčší vplyv na súdržnosť materiálov ako hygroskopicita.⁴ Rovnako podobne, pri jednotlivých výrobných operáciách zohráva dôležitú úlohu teplota na vlastnosti častíc, hlavne na zmenu štruktúry povrchu materiálu. Teplota ovplyvňuje kohezivitu zmesi⁴, preto teplota skladovania i teplota pri manipulácii s látkami by mala byť konštantná.

5.2 Mechanizmy miešania

V procese výroby pevných dávkových foriem pracujeme s pevnými látkami, zloženými z jednotlivých častíc. Pri spracovaní materiálu do konečnej formy pôsobia navzájom medzi jednotlivými časticami sily v rôznom smere, ktoré môžu ovplyvniť samotné vlastnosti výslednej zmesi. Rozlišuje sa šesť základných procesov- šmykové miešanie, konvekčné miešanie, difúzne miešanie, miešanie náhodnými zrážkami, rozpojovanie a segregácia.¹⁵ Po určitom čase sa v sústave objaví rovnováha, ktorá je popísaná rovnovážnym stupňom homogenity M_r .¹⁵ Je daný pomerom rýchlosti miešania a segregácie.

Konvekcia

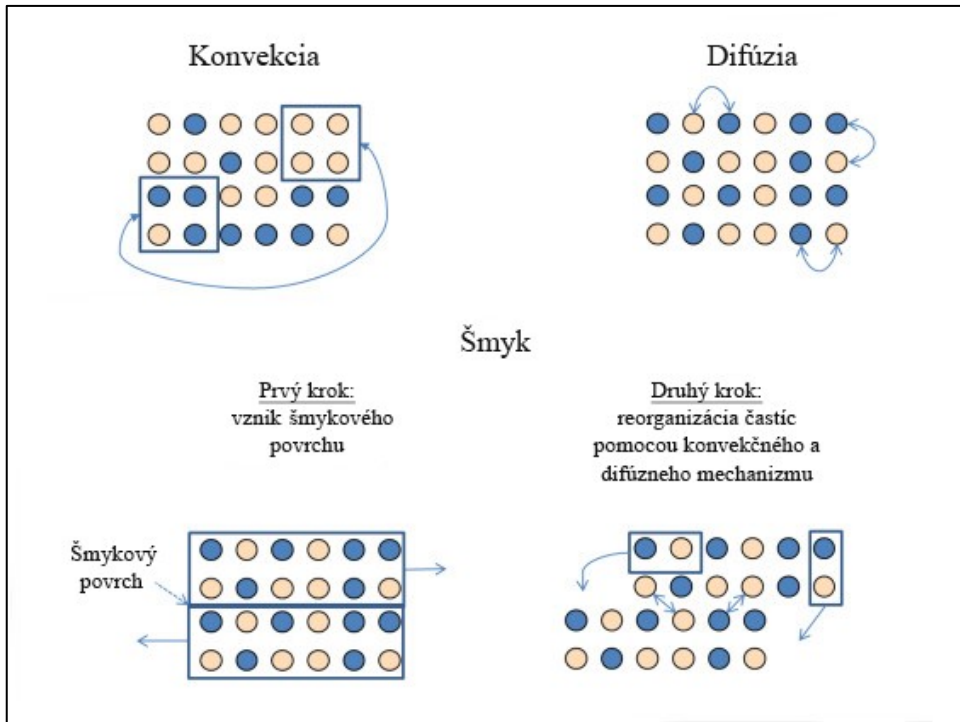
Prúdenie častíc a ich cirkulujúci prietok je spôsobený rotačným pohybom miešacieho zariadenia, použitím lopatiek prípadne za pomoci plynu.¹⁶ Pri konvekcii dochádza k pohybu zhlukov častíc (Obr. 1). Rýchlosť miešania je vysoká, aby sa dosiahlo rovnomerné zmiešanie, čas miešania je predĺžený, pretože skupine častíc sa nedarí dobre premiešať.⁹

Difúzia

Miešaním pomocou difúzie dochádza k prešmyku jedného alebo malého počtu častíc (Obr.1).¹⁶

Šmyk

Zmiešavanie pomocou šmyku je medzistupňový mechanizmus, ktorý nastane pri prítomnosti gradientu šmykovej sily a vysokej rýchlosti medzi dvomi zhlukmi častíc. Vznikne šmykový povrch, ktorý vedie k reorganizácii častíc (Obr.1).¹⁷



Obr.1: Mechanizmy miešania.(upravené podľa ¹⁷⁾)

5.3 Miešacie zariadenia

V technológií miešania sa používajú miešacie zariadenia, ktoré využívajú jeden alebo kombináciu mechanizmov: konvekciu, difúziu a šmyk. Miešacie zariadenia pracujú na rôznych princípoch. Súčasťou môže byť miešacie zariadenie v podobe lopatiek, prípadne sa nádoba prevaľuje a v dôsledku pôsobenia gravitačnej sily jednotlivé častice padajú a dochádza k miešaniu zmesi. Odlišným typom zariadenia je vysokorýchlostný miesič, ktorý využíva mechanizmus duálnej asymetrickej centrifúgy, ktorý je popísaný nižšie.

5.3.1 Klasifikácia miešacích zariadení

Miešacie zariadenia môžeme rozdeliť na miesiče dávkové, kedy dochádza k zmiešaniu jednej dávky zmesi a miesiče kontinuálne, ktoré slúžia pre produkty o veľkom objeme a umožňujú neustále spracovávať zmes.

Dávkové miesiče

Dávkové miesiče sa rozdeľujú podľa mechanizmu miešania na pádové, kde ku zmiešaniu dochádza vplyvom otáčania nádoby okolo horizontálnej osi, konvekčné miesiče s rotujúcim miešadlom, fluidné miesiče ktoré využívajú pohyb vzduchu a vysokorýchlostné miesiče.

Pádový miesič

Princíp fungovania sa zakladá na tom, že častice sa pri uvedení do pohybu vzájomne preorientujú. V dôsledku otáčania miešacej komory, ktorá rotuje okolo horizontálnej osi sa mení násypný uhol, častice sa premiestňujú medzi jednotlivými vrstvami. Tok prášku je charakterizovaný synným uhlom, pričom čím je synný uhol menší tým je lepšia synnosť. Prevalovaním, častice migrujú z jednej vrstvy do druhej a spôsobujú difúziu.⁴ Mechanizmus difúzie spôsobuje väčšiu možnosť segregácie, ktorá sa dá znížiť vložení prepážky. To je dôležité pri výrobe zmesí, ktoré majú tendenciu oddeľovať sa pri vypúšťaní zmesi do ďalšieho výrobného zariadenia.⁴ Medzi stenami miesiča vrstvou zmesi dochádza k vzniku šmykovej roviny. Množstvo šmykovej sily sa zvyšuje so zvyšujúcou plochou miesiča.⁴

Sú často využívané vo výrobe, pretože zmes sa dá v prítomnom kontajneri transportovať na ďalšiu výrobnú operáciu. Poskytujú šetrnejšie miešania a majú menší vplyv na veľkosť častíc miešaných materiálov v zrovnaní s miešacími zariadeniami s vysokým strihom.⁴ Medzi jeho nevýhody patrí, že veľkosť šmykových síl prenášaných medzi zmiešavaným materiálom nemusí byť dostatočná na rozrušenie aglomerátov. Na obrázku sú uvedené pádové miesiče.



Obr. 2: V- miesič¹⁸



Obr. 3: Kontajnerový miesič¹⁹

Turbula miesič

Turbula patrí medzi trojrozmerné miešače. Periodický 3D pohyb pozostáva z rotácie, prekladu a inverzie.²⁰ Používa sa pre homogénne zmiešanie práškových látok rozdielných hmotností a veľkosti častíc. Toto zariadenie sa skladá z kontajnera, ktorý je u umiestnený v miešacom koši na dvoch rotačných osiach.¹⁶ Produkt je miešaný v uzavretom kontajneri a uvedený do trojdimenzionálneho pohybu, vďaka ktorému je produkt vystavený neustálemu vplyvu zmien a rytmických pulzov.²¹ Miešanie je založené a interakcii rotačných, prekladových a inverzných pohyboch.¹⁶ Turbula umožňuje rýchle dosiahnutie zmesi s vysokou kvalitou bez ohľadu na rýchlosť otáčania.¹⁶



Obr. 4: Turbula²²

Konvekčné miesiče

Patria medzi miesiče s miešacím zariadením. Menia orientáciu skupín častíc voči sebe navzájom, ako výsledok mechanického pohybu, spôsobeného lopatkou.⁶ V dôsledku mechanického pohybu častíc, sú jednotlivé skupiny orientované k sebe. Mechanizmus miešania je založený na konvekcii a šmyku. Jednotlivé druhy konvekčných miesičov sa rozdeľujú podľa tvaru nádoby a rotačného kola. Medzi ne patrí: planetárny miesič, pásový miesič, nauta miesič. Medzi nevýhody patrí voľný

priestor medzi miešacím zariadením a stenami nádoby, ²³ kde dochádza k usádzaniu kohéznych materiálov, preto musia byť odoberané vzorky najmä z týchto miest. Pri miešaní zmesi vo výrobe, sa musí zmiešaný obsah konvekčného miesiča vypustiť do medzikontajnera a presunúť na ďalšiu výrobnú operáciu, čo môže spôsobiť segregáciu zmesi.⁶



Obr. 5: Planetárny mixér²⁴

Vysokorýchlostný miesič

Základný princíp je založený na rotačných silách, ktoré mu umožňujú miešať rôzne látky rovnomerne, bez bublín s extrémne nízkou spotrebou energie.²⁵

Technológia spočíva v duálnej asymetrickej centrifuge, teda na dvojitej rotácií miešacej nádoby. Vznikajú dve protichodné sily. Jednou je odstredivá sila miešacej nádoby obiehajúca centrálnu os a druhá odstredivá sila miešacej misky, ktorá sa otáča okolo svojej vlastnej stredovej osi v uhlovej polohe. Súčasťou prístroja nie je miešacie zariadenie, miešanie látok sa vykonáva pomocou odstredivého miešania.



Obr. 6: Vysokorýchlostný miesič ²⁶

Kontinuálny miesič

Kontinuálny miesič sa využíva pre neustále spracovanie väčšieho objemu zmesi. S výhodou sa využívajú najmä vo farmaceutickej technológii pri spracovaní zmesí, ktoré majú tendenciu k segregácií, zabezpečuje ich lepšiu kvalitu.⁴ Jednotlivé vstupné a výstupné kroky prebiehajú nepretržite, smerom od vstupu surovín na jednom konci po výstup homogénnej zmesi na konci druhom.⁴ Kvalita výstupnej zmesi sa popisuje funkciou retenčného času.⁴ Retenčný čas je ovplyvniteľný, pretože častice s nevýhodnými vlastnosťami zostávajú v miesiči dlhšie.⁴ Medzi ďalšiu výhodu patrí schopnosť monitorovať⁴ a riadiť miešanie v priebehu procesu, eliminuje prenosové kroky, ktoré majú vplyv na segregáciu zmesi.



Obr. 7: Kontinuálny miesič²⁷

Proces kontinuálneho miešania býva častokrát spojený s vlhkou granuláciou. Na kontinuálny miesič plynule naväzuje granulátor, ktorý patrí medzi konvekčné miesiče a dodáva veľkú energiu. Pri vlhkej granulácií sa k suchej práškovej zmesi pridá pojivo a pretlačovaním cez sito vzniká granulát.

5.4 Homogenita

Homogenita je rozhodujúca pre zabezpečenie obsahovej rovnomernosti jednodávkových liekových foriem i rovnomernosti dávkových jednotiek v pevných jednodávkových formách. Je to jeden z kľúčových stupňov pri výrobe liekovej formy, ktorý je národnými a nadnárodnými autoritami v oblasti bezpečnosti liečiv ostro sledovaný.²⁸

Prakticky sa to premieta do skúšky na obsahovú rovnomernosť jednodávkových liekových foriem, ktorá je založená na stanovení jednotlivých obsahov liečivej látky (liečivých látok) v počte jednodávkových jednotiek, aby sa určilo, či jednotlivé obsahy sú v povolených limitoch vzhľadom k priemernej hodnote obsahu.²⁹ Pojem rovnomernosť dávkových jednotiek je definovaný ako miera rovnomernosti množstva liečivej látky v dávkových jednotkách.³⁰ Rovnomernosť dávkových jednotiek môže byť preukázaná niektorou z dvoch metód: obsahovou rovnomernosťou alebo hmotnostnou premenlivosťou.³⁰ Medzi ďalšie liekopisné skúšky patrí hmotnostná rovnomernosť pevných jednodávkových liekových foriem.³¹

Homogenita patrí medzi hlavné kritérium pevných liekových foriem. Dosiachnutie homogenity je relatívne ľahké u roztokov, ale jeho význam stúpa u makrodisperzných sústav. Je dôležitá taktiež pre sypké zmesi, ktoré sú zložené minimálne z dvoch zložiek určitých dynamických i statických vlastností. Pri posudzovaní homogenity je cieľom hodnotiť jednotnosť obsahu účinnej látky odoberaním vzoriek v rôznych miestach.³² V súčasnosti medzi najčastejšie používané metódy patrí spektrofotometria. V prípade, že sa zmes stáva homogénna, spektra sú si podobné a smerodajná odchýlka ďalších meraní dosahuje minimálne hodnoty.³³ Zmes sa považuje za homogénnu, keď hodnoty relatívnej štandardnej odchýlky zozbieraných vzorkov v rovnakom čase sú v rámci špecifikácie.³⁴ Je nevyhnutná na získanie vysokokvalitných produktov s jednotným obsahom.⁵ Stav zmiešania sa definuje pomocou stupňa homogenity.³⁵

Variačný koeficient sa používa pre porovnanie variability viacerých znakov, predstavuje teda relatívnu mieru variability. Pre určenie variability dáme do podielu relatívnu smerodajnú odchýlku a aritmetický priemer jednotlivých meraní. Variačný koeficient je vyjadrený podľa vzťahu³⁶:

$$CV = \frac{s_x \cdot 100}{x} \quad (1)$$

v ktorej znamená:

CV – variačný koeficient (%)

s_x – smerodajná odchýlka

x - aritmetický priemer jednotlivých meraní

5.5 Infračervená spektrometria

Infračervená spektrometria je nedeštruktívna, neinvazívna analytická metóda, využívaná pri identifikácií a štruktúrnej charakterizácií organických zlúčenín, v menšej miere i látok anorganických.

Princíp spočíva v absorpcii infračerveného žiarenia prechádzajúceho meraným vzorkom, kedy dochádza k zmenám rotačne -vibračných energetických stavov, v závislosti na zmenách dipólového momentu molekuly.³⁷

Podstatou je interakcia molekúl vzorky s infračerveným žiarením. Infračervené žiarenie je elektromagnetické žiarenie, ktoré sa dá súčasne považovať za prúd i vlnenie častíc (fotónov). Infračerveným žiarením je v rozsahu vlnových dĺžiek 800 nm- 100 μm , čo zodpovedá rozsahu vlnočtov 12000 – 10 cm^{-1} . Celá oblasť žiarenia sa delí na:

- 1)blízku oblasť, near- infrared, NIR (800- 2500 nm, t.j. 12000- 4000 cm^{-1})
- 2)strednú oblasť, middle- infrared, MIR (2,5- 50 μm , t.j. 4000- 200 cm^{-1})
- 3)d'alekú oblasť, far- infrared, FIR (50- 100 μm , t.j. 200- 10 cm^{-1})

Najpoužívanejšia je stredná oblasť. Pri pôsobení žiarenia v d'alekej oblasti sa mení rotačný stav molekuly, v blízkej a strednej oblasti dochádza k vibračne - rotačným prechodom molekuly. Súčasne sa mení i vibračne - rotačný stav, avšak energia potrebná k zmene rotačného stavu je omnoho menšia než energia potrebná k zmene stavu vibračného.

Výstupom merania je tzv. infračervené spektrum. Ide o grafické znázornenie závislosti energie vyjadrená v percentách ako transmitancia (T) alebo jednotke absorbancia (A) na vlnovej dĺžke. Transmitancia je definovaná ako pomer intenzity žiarenia, ktoré prešlo vzorkom (I) k intenzite žiarenia vychádzajúceho zo zdroja (I_0). Výpočet absorbancie sa realizuje pomocou rovnice³⁸:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (2)$$

A – absorbancia

T – transmitancia (%)

I_0 – intenzita dopadajúceho žiarenia

I–intenzitu prepusteného žiarenia

5.5.1 Infračervená spektrometria v blízkej oblasti

Takzvaná *near-infrared* (NIR) využíva oblasť blízkeho infračerveného žiarenia o vlnovej dĺžke 800- 2500 nm, teda oblasť vlnočtov 12000- 4000 cm^{-1} . Pre prácu v tejto oblasti používame disperzné spektrometre i spektrometre s Fourierovou transformáciou. Sú to spektrofotometre jednopaprskové, takže pre získanie absorpčných charakteristík samotného vzorku je potreba získať referenčné spektrum (spektrum pozadia- background).³⁹ Ako zdroj žiarenia sa využívajú žiarovky, prevažne halogénové, ktoré pokrývajú viditeľnú oblasť i rozsiahlu časť infračervenej oblasti.

Pre kvalitatívnu analýzu sa zmerané spektra čistých látok zrovnávajú s knihovňami spektier a dané látky sa tak identifikujú. NIR spektra sa používajú pre kvantitatívnu analýzu, pretože sa dá stanoviť viac zložiek vedľa seba bez delenia zmesi.³⁹

5.5.2 Využitie NIR vo farmácii

Vstupná kontrola surovín je hlavnou požiadavkou pre výrobu, aby bola zaistená ich kvalita a totožnosť. Absorpčná spektrofotometria v blízkej infračervenej oblasti patrí medzi liekopisnú kontrolu pre kvantitatívnu analýzu liečiv. Medzi jej hlavné výhody patrí možnosť analyzovať vzorky priamo bez úprav, ako je rozpúšťanie alebo riedenie.⁴⁰ Našla významné využitie pri štúdiu homogenizácie práškových zmesí, ktorej je vo farmaceutickej technológii venovaná veľká pozornosť.⁴⁰ Kvalitatívna analýza sa využíva najmä na identifikáciu neznámych materiálov.

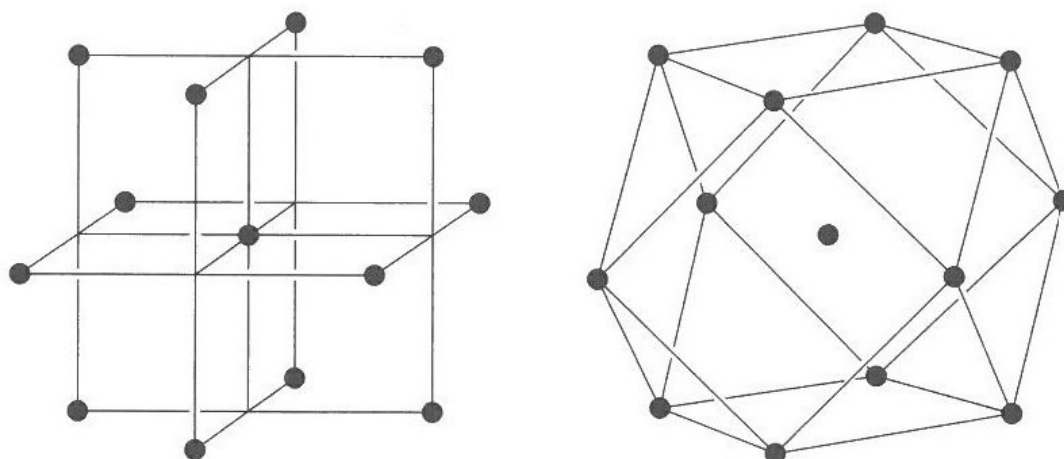
NIR spektrometria je vhodná metóda pre sledovanie priebehu homogenizácie a nájdenie optimálnej doby miešania. Na základe odlišnosti v jednotlivých spektrách sme schopní potvrdiť, prípadne vyvrátiť, identitu daného vzorku. Na základe kvalitatívnych, ale i kvantitatívnych metód sa dá taktiež vyhodnotiť homogenita zmesí pre prípravu práškov, zvýšiť efektivitu procesu miešania a zaručiť požadovanú obsahovú rovnomernosť sypkých hmôt. Pri priamom prepojení NIR spektrofotometra s homogenizačným zariadením sa dá celý proces automatizovať a miešanie zastaviť okamžite po dosiahnutí požadovanej obsahovej rovnomernosti zmesi.⁴¹

Autor Scheibelhofer et al⁴⁶ popisuje hodnotenie homogenity pomocou sondy, na šiestich rôznych miestach, ktorá je súčasťou miešacieho zariadenia. Viac polôh merania prináša ďalšie možnosti k stanoveniu koncového bodu miešania.⁴⁶ Dôležité je umiestniť sondu na miesto, kde je zabezpečený dostatočný pohyb prášku, pretože objem vzorky pomocou sondy je malý a i jediný stagnujúci kryštál môže ovplyvniť výsledok.⁴⁶ V porovnaní s klasickým vzorkovaním je u tejto metódy výhodné, že nedochádza k zásahu do samotného procesu miešania.⁴⁶

5.6 Box-Behnken design

V procese miešania sa vyskytuje veľa faktorov, ktoré ovplyvňujú konečný produkt, ako je uvedené v časti 5.1.1. Experimentálne plány sa používajú pre vytypovanie hlavných premenných. Jednou z možností je použitie experimentálneho Box-Behnkenovho plánu.

Box-Behnken design zahŕňa experimentálny plán, kombináciu faktorov na troch úrovniach, ktoré sa sledujú. Jedná sa o špeciálny trojstupňový design, pretože neobsahuje žiadne body na vrcholoch oblasti experimentu.⁴² Výhodou tohto plánu je, že skúšky sa pohybujú len v intervale medzi krajnými bodmi (Obr.2). Ako výsledok získame plošné informácie v 3D rozmere.



Obr. 8: Dve reprezentácie Box-Behnken design pre tri faktory.⁴³

V plnom experimentálnom pláne sa zvyšuje počet experimentov, čím viac je premenných a ich úrovní. Preto sa používajú skrátenejší experimentálny plán, ktorý zachováva potrebné informácie, redukuje množstvo pokusov a taktiež finančnú náročnosť experimentu.

6. Experimentálna časť

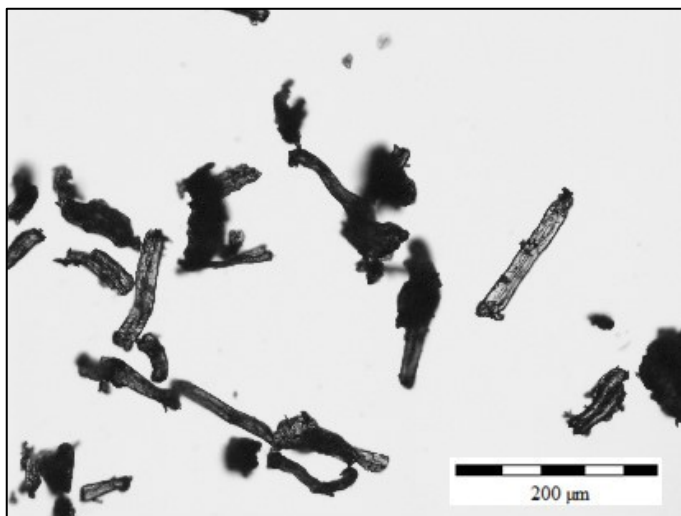
6.1. Použité suroviny

Kyselina acetylsalicylová (ASA), Šarža: A1305006, Atest: 0390/0713/538, ČL 2009
– Doplněk 2012, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové, Česká republika



Obr. 9: Optická mikroskopia- vzhľad kryštálov kyseliny acetylsalicylovej⁴⁴

Mikrokryštalická celulóza 102 (MCC), Atest: 3051593, Mingtai Chemical, Co. Ltd
(MCC), sytná hustota (volumeter) 0,3191 g/ml⁴⁵



Obr. 10: Optická mikroskopia- vzhľad častíc MCC 102⁴⁵

6.2. Použité prístroje

Analytické váhy ($d = 0,001$ mg), Taliansko

SpeedMixer DAC 600.1 FVZ, Nemecko

Materiálový testovací prístroj Zwick/Roell Z050, Zwick GmbH&Co, Nemecko

Matrica Adamus HT

Software tabletovačky test Xpert II, Zwick GmbH&Co, Nemecko

Spektrometer Nicolet 6700, Thermo Scientific, USA

Nástavec do spektrometra Smart NIR UpDRIFT, Thermo Scientific, USA

Software spektrometra OMNIC® 9.2.86, Thermo Scientific, USA

6.3. Použité metódy

Všetky experimentálne práce prebiehali za štandardných laboratórnych podmienok pri teplote 23 ± 2 °C a vlhkosti vzduchu 35 ± 5 %

6.3.1. Príprava tablet

Pre meranie s využitím NIR som pripravila tablety jednotným, nižšie uvedeným postupom.

Hmotnosť jednotlivých zložiek som navážila na analytických váhach s presnosťou na 0,0001g. Do čistej matrice som upevnila spodný tŕň, vsypala zmes a takto pripravenú matricu som vložila medzi čeľuste prístroja Zwick/Roell Z050. Všetky potrebné parametre tabletovačky boli predom nastavené. Za nastavených podmienok (Tab.1) som vylisovala jednotlivé tablety. Po ukončení lisovania som tabletu vybrala z matrice a jemne ceruzkou na okraji označila hornú stranu tablety.

Pri práci s vylisovanými tabletami som používala pinzetu. Matricu som po každom vylisovaní tablety očistila.

Vylisované tablety som uložila do sklenených uzatvárateľných ampuliek a vložila do exsikátoru na tmavé miesto.

Tabuľka 1: Parametre tabletovačky

Vzdialenosť čelustí LE	112 mm
Rýchlosť nastavenia LE	100 mm/min
Predzat'azenie	2 N
Rýchlosť predzat'azovania	30 mm/min
Rýchlosť skúšky riadiaci parameter	40 mm/min
Pokles sily	30%Fmax
Prah sily pre vyhodnotenie porušenia	0,1%Fnom
Maximálna sila, napätie	4 kN
Tvar vzorku	kruhová tyč
Priemer kruhovej tyče	d0 13 mm

6.3.2. Kalibrácia

Pre zhotovenie kalibračnej krivky som pripravila šesťnásť vzoriek kalibračných tabliet. Pre každú koncentráciu v rozmedzí 0-30 % som vylisovala jednu tabletu, podľa vypočítaných navážok pre kyselinu acetylsalicylovú a mikrokryštalickú celulózu (Tab. 2). Na kartu som navážila presné množstvo mikrokryštalickej celulózy a kyseliny acetylsalicylovej s presnosťou na štyri desatinné miesta. Za pomoci kopistky som zmes premiešala a ihneď vlisovala tablety postupom, ako je uvedené v časti 6.3.1.

Tabuľka 2: Zloženie kalibračných tabliet

koncentrácia ASA (%)	hmotnosť ASA (g)	hmotnosť MCC (g)
0	0,000	0,500
2	0,010	0,490
4	0,020	0,480
6	0,030	0,470
8	0,040	0,460
10	0,050	0,450
12	0,060	0,440
14	0,070	0,430
16	0,080	0,520
18	0,090	0,410
20	0,100	0,400
22	0,110	0,390
24	0,120	0,380
26	0,130	0,370
28	0,140	0,360
30	0,150	0,350

6.3.3. Postup miešania

Do vytarovanej plastovej nádoby na miešanie som na analytických váhach navážila presné množstvo kyseliny acetylsalicylovej a mikrokryštalickej celulózy, s presnosťou na tri desatinné miesta. Uzavretú nádobu som vložila do miešacieho zariadenia. V menu prístroja som zadala dobu miešania (v sekundách) a otáčky (rpm).

Experimentálny plán

Pre štúdium vplyvu jednotlivých faktorov (doba miešania, hmotnosť zmesi, rýchlosť otáčania, t.j. počet otáčok za minútu) som zvolila skrátený experimentálny plán 3^3 , podľa Box-Behnkena (BBD), v ktorom sa sledujú tri faktory na troch úrovniach.⁴³

Schéma celkom 13 experimentálnych kombinácií, uvedených vplyvov sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Experimentálna schéma

Experiment	Čas (s)	Hmotnosť (g)	Otáčky (rpm)
1	30	150	600
2	30	230	600
3	30	150	1200
4	30	230	1200
5	14	190	600
6	62	190	600
7	14	190	1200
8	62	190	1200
9	14	150	900
10	62	150	900
11	14	230	900
12	62	230	900
13	30	190	900

V danom pokuse som vždy po zmiešaní zmesi opatrne odobrala vzorky zo šiestich rôznych miest nádoby pomocou lyžičky na kartu. Hmotnosť odobratej vzorky bola v rozmedzí 0,499- 0,501 s presnosťou na 0,001g.

Z odobraného a naváženého množstva som vždy ihneď vylisovala tablety, ako je uvedené v časti 6.3.1

Jednotlivé hmotnosti zmesi, som označila kódmi. Kód A= 150g, B= 190g, C= 230g.

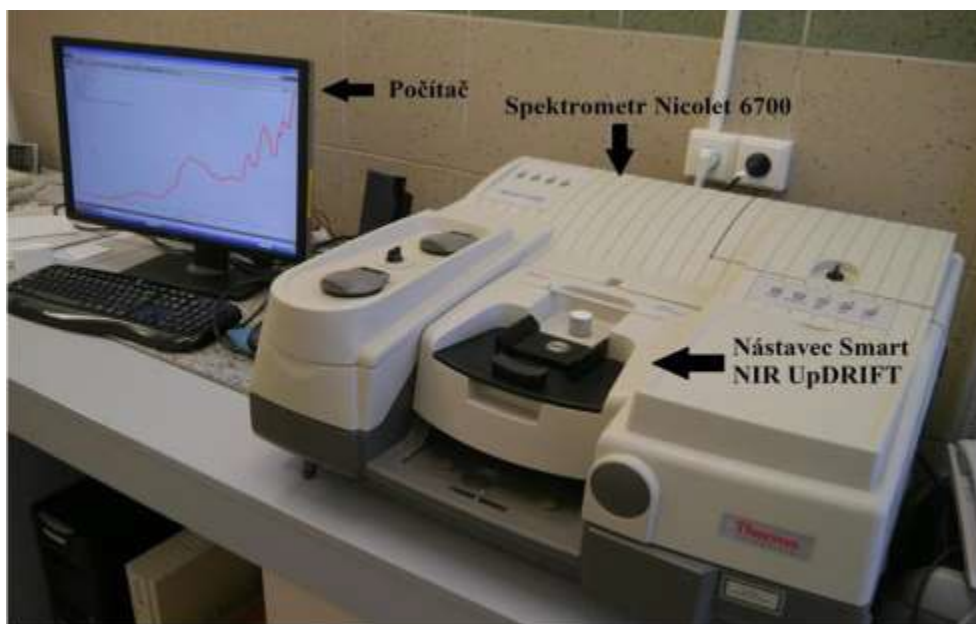
Výsledky boli spracované v programe EXCEL pomocou maticového počtu a vyhodnotenie pomocou regresie, ako bude uvedené neskôr.

Miešanie v časovej rade

Pre získanie výsledkov z celého priebehu miešania som miešala rovnaké hmotnosti zmesi (A=150g, B=190g, C=230g) v kompletnej geometrickej časovej rade ($t=0, 14, 30, 62, 126$ s) za rovnakých rýchlostí otáčania nádoby (600, 900, 1200 rpm) ako v experimentálnom pláne. Pri miešaní jednotlivých zmesí, odbere vzoriek a lisovaní tabliet, som postupovala rovnakým spôsobom ako je uvedené vyššie. Hodnotila som smerodajné odchýlky a súčasne som sledovala zmeny vlastností zmesi, ako bude uvedené neskôr.

6.3.4. Meranie na infračervenom spektrometri (NIR)

Vzorky tabliet som merala pomocou FTIR spektrometra, ktorého súčasťou je softwarový program OMNIC®, v ktorom sa nastavujú jednotlivé podmienky pre meranie.



Obr. 11: Spektrofotometer Nicolet

Do spektrofotometra som umiestnila príslušný nástavec pre meranie. V programe som zvolila zmeranie pozadia Collect Background. Po jeho zmeraní som merala jednotlivé vzorky. Tabletú som umiestnila tak, aby paprsok smeroval do stredu tablety a spustila meranie spektra. Každú vzorku som zmerala na troch rôznych

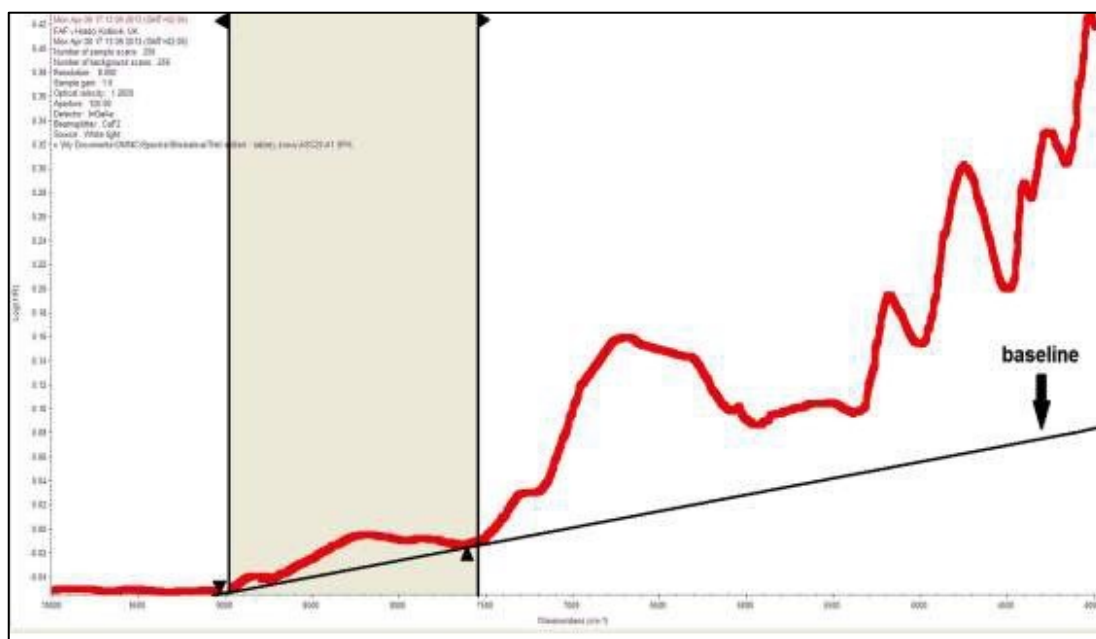
miestach vždy zo spodnej strany.³⁵ Namerané spektrum som uložila a spracovala postupom, ako je uvedené v časti 6.3.5.

Rovnakým spôsobom som postupovala pri meraní vzoriek z jednotlivých experimentov i kalibračných tabliet.

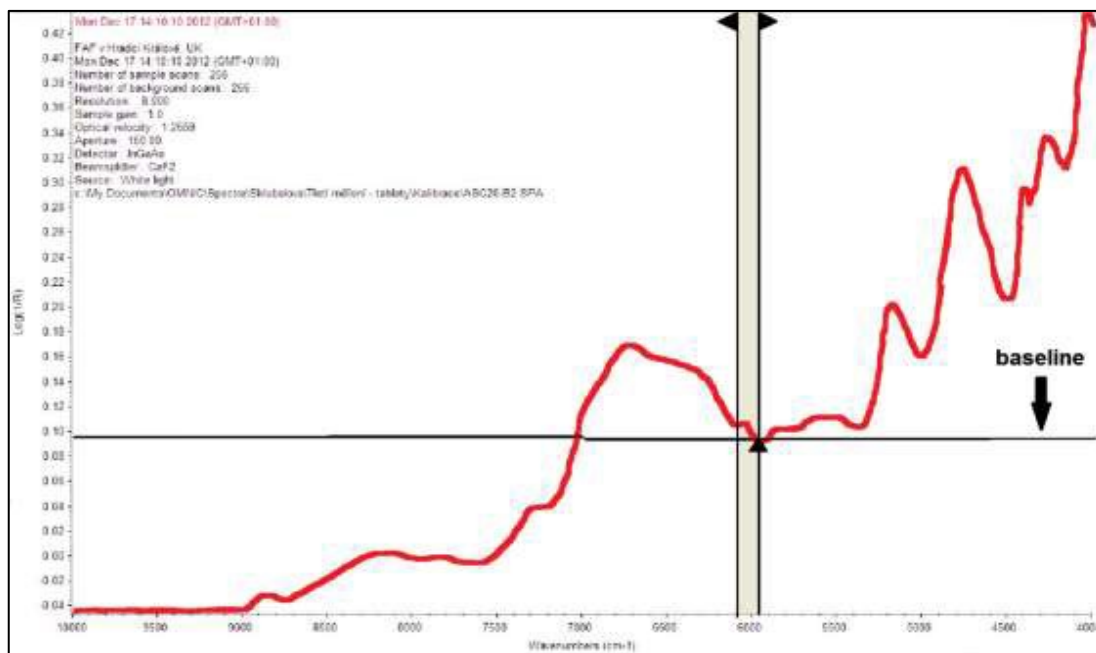
6.3.5. Spracovanie výsledkov

Namerané spektra som vyhodnocovala pomocou softwarového programu OMNIC®, v nástroji Macro. Spektra som hodnotila v dvoch absorpčných pásoch.³⁵

V rozmedzí 9020- 8750 cm^{-1} s baselinou šikmou s osou x, s dotykovými bodmi 9020 cm^{-1} a 8750 cm^{-1} (Obr.12). Druhé rozmedzie pásu 9040- 8750 cm^{-1} s baselinou vodorovnou s osou x a dotykovým bodom 9032 cm^{-1} (Obr.13). V týchto absorpčných pásoch som vyhodnotila všetky zmerané vzorky.



Obr.12: Pás 9020-8750 cm^{-1} . Šikmá baselina s dvoma dotykovými bodmi 9020 cm^{-1} a 8750 cm^{-1}



Obr.13: Pás 9040 – 8750 cm^{-1} . Vodorovná baselina s osou x s jedným dotykovým bodom 9032 cm^{-1}

Z troch nameraných hodnôt spektra u jednej tablety som vypočítala priemer. Zo šiestich priemerov jednotlivých tabliet pre každú experimentálnu schému som vypočítala priemer a smerodajnú odchýlku. Zostrojila som graf závislosti času(s) na smerodajnej odchýlke. Rovnako som postupovala u všetkých tabliet z experimentálneho plánu i miešania v časovej rade.

Po zostrojení kalibračného grafu (závislosť koncentrácie na priemere AUC), som získala kalibračnú rovnicu (pás 9020-8750 cm^{-1}):

$$y = 0,089x - 0,385$$

$$R^2 = 0,9837 \quad (3)$$

Pomocou kalibračnej rovnice, som vypočítala koncentráciu ASA v jednotlivých časoch miešania v páse 9020-8750 cm^{-1} (Tab.17).

6.3.6. Vyhodnotenie experimentálneho plánu

Pre vyhodnocovanie BBD sú výhodné tri faktory, ktorými v našom prípade sú: X1 = hmotnosť zmesi (g), X2 = rýchlosť otáčania (rpm), X3 = čas miešania (s), je potrebné ich matematicky preškálovať. Tri úrovne každého faktoru je možné pomocou vhodnej transformácie zaznamenať nasledovne:

	-1	0	1
X1	150	190	230
X2	600	900	1200
X3	14	30	62

Pretože pre čas bola použitá geometrická rada, hodnotu 0 pre X3 som vypočítala podľa rovnice:

$$X_3(T) = -0,0007T^2 + 0,0911T - 2,1484 \quad (4)$$

$$X_3(0) = 30,94 \text{ s}$$

Malá odchýlka času o 0,94 sekundy oproti experimentálnemu času 30 s nebola pre ďalšie výpočty zohľadnená.

Preškálované premenné som zostavila do tabuľky 6. Závislú premennú Y (response variable) reprezentuje smerodajná odchýlka z meraní pomocou NIR.

Pri spracovaní BBD som vychádzala z toho, že závislá premenná (Y= SD) závisí kvadraticky na X1, X2, X3 podľa rovnice:

$$Y \approx \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_3 + \beta_{11}X_1^2 + \beta_{22}X_2^2 + \beta_{33}X_3^2 + \beta_{12}X_1X_2 + \beta_{13}X_1X_3 + \beta_{23}X_2X_3 \quad (5)$$

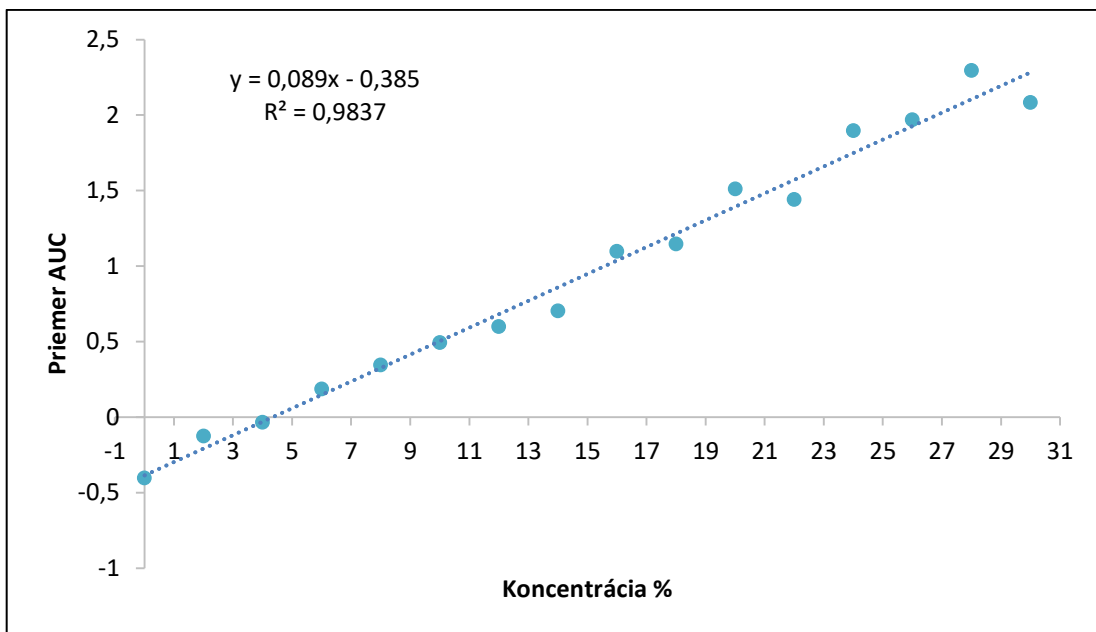
K vyhodnoteniu som použila metódu najmenších štvorcov a maticový počet v programe Excel (analýza dát –model Regrese), pomocou ktorej som vypočítala koeficienty β (Tab 6). Po dosadení aktuálnych parametrov do kvadratickej rovnice (5) som rovnicu zderivovala v troch dielčích tvaroch tak, aby som našla optimálnu kombináciu premenných. Pre grafickú prezentáciu výsledkov som použila plošný

diagram (surface response), v ktorom je vždy jedna z jednotlivých premenných na úrovni 0. Výsledky sú uvedené na Obr. 15- 17.

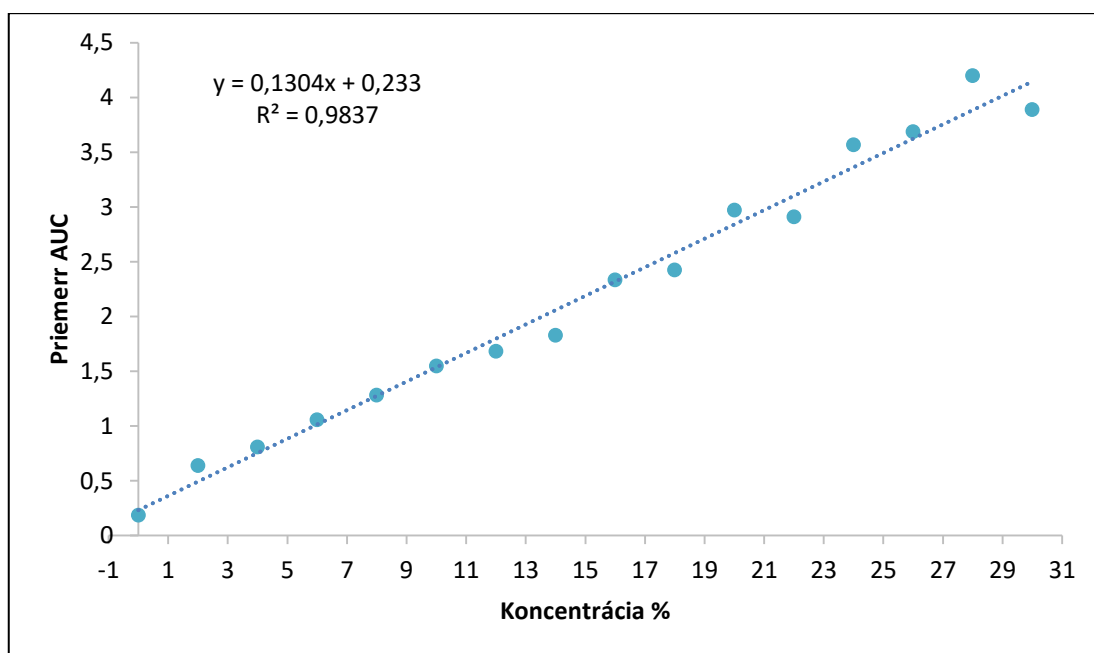
7. Výsledky

Tabuľka 4: Výsledky merania kalibrácie

Koncentrácia ASA (%)	Pás 9020-8750 cm ⁻¹		Pás 9040-8750 cm ⁻¹	
	ØAUC	SD	Ø AUC	SD
0	-0,40383	0,00130	0,18778	0,00488
2	-0,12726	0,06852	0,63978	0,09932
4	-0,03406	0,03739	0,80799	0,05370
6	0,18446	0,14717	1,05752	0,22805
8	0,34482	0,02583	1,28386	0,02069
10	0,49305	0,05585	1,54715	0,07569
12	0,59833	0,00602	1,68161	0,00814
14	0,70280	0,05160	1,82777	0,07511
16	1,10246	0,10079	2,38390	0,14413
18	1,06014	0,04928	2,35903	0,08247
20	1,04912	0,02352	2,33347	0,03165
22	1,440763	0,33554	2,91172	0,51727
24	1,896357	0,01068	3,56779	0,00854
26	1,967953	0,12073	3,68867	0,19079
28	2,293683	0,02253	4,19824	0,04474
30	2,082803	0,08339	3,89003	0,12113



a)



b)

Obr.14: Kalibrácia

a) Kalibrácia v páse 9020-8750 cm^{-1}

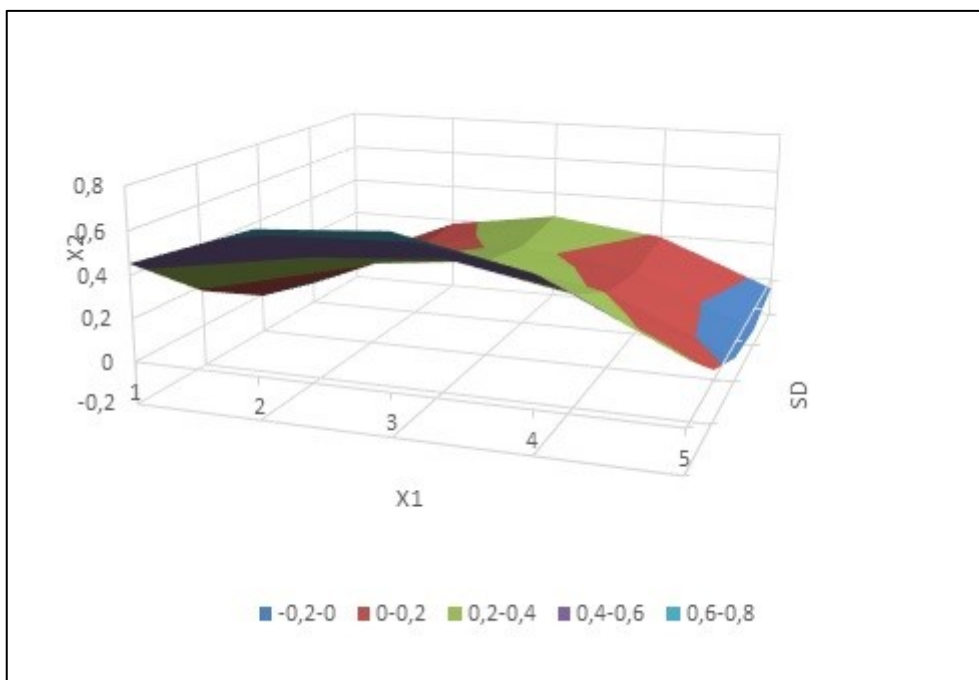
b) Kalibrácia v páse 9040-8750 cm^{-1}

Tabuľka 5: Výsledky experimentálneho plánu v pásoch 9020-8750 cm⁻¹ a 9040-8750 cm⁻¹

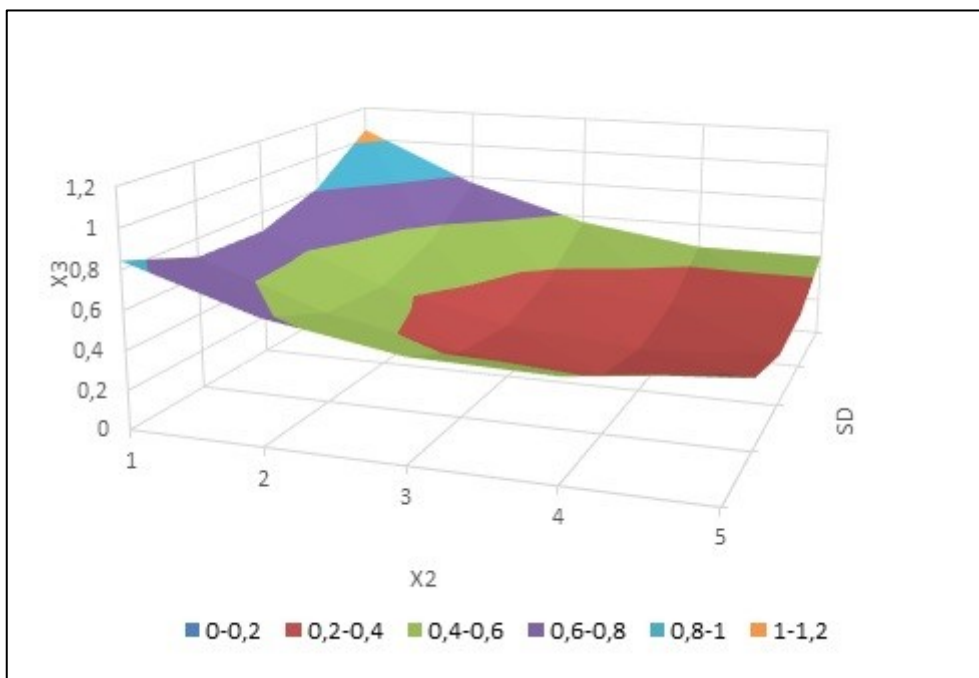
Experiment	Hmotnosť (g)	Otáčky (rpm)	Čas (s)	SD	
				(9020-8750 cm ⁻¹)	(9040-8750 cm ⁻¹)
1	150	600	30	0,11064	0,16235
2	230	600	30	0,00709	0,02517
3	150	1200	30	0,11401	0,17604
4	230	1200	30	0,15709	0,24266
5	190	600	14	0,68120	1,06328
6	190	600	62	0,89150	1,38300
7	190	1200	14	0,17303	0,26484
8	190	1200	62	0,16463	0,24256
9	150	900	14	0,22864	0,35299
10	150	900	62	0,12935	0,18963
11	230	900	14	0,09170	0,13292
12	230	900	62	0,11986	0,17956
13	190	900	30	0,18065	0,28402

Tabuľka 6: Preškálované premenné

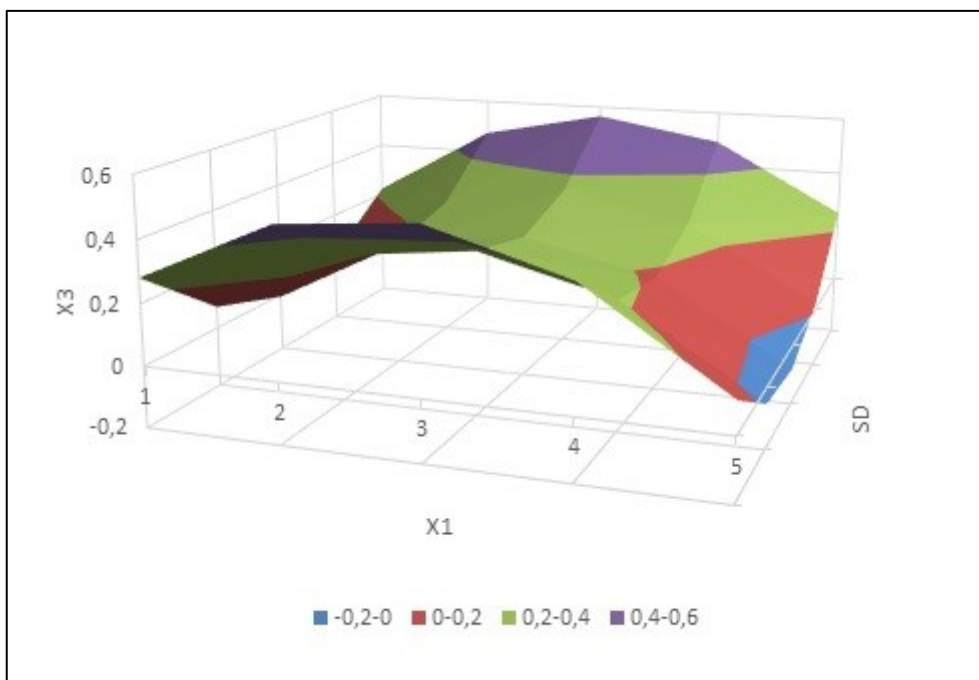
SD (Y)	X1	X2	X3	X1*X1	X2*X2	X3*X3	X1*X2	X1*X3	X2*X3
0,16235191	-1	-1	0	1	1	0	1	0	0
0,02517677	1	-1	0	1	1	0	-1	0	0
0,17604262	-1	1	0	1	1	0	-1	0	0
0,24266198	1	1	0	1	1	0	1	0	0
1,063286	0	-1	-1	0	1	1	0	0	1
1,38300	0	-1	1	0	1	1	0	0	-1
0,2648413	0	1	-1	0	1	1	0	0	-1
0,24256264	0	1	1	0	1	1	0	0	1
0,35299115	-1	0	-1	1	0	1	0	1	0
0,18963822	-1	0	1	1	0	1	0	-1	0
0,13292002	1	0	-1	1	0	1	0	-1	0
0,1795684	1	0	1	1	0	1	0	1	0
0,28402332	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koeficienty β	-0,03759	-0,21346	0,022591	-0,32855	0,196089	0,25831	0,050949	0,0525	-0,0855



Obr. 15: Plošný diagram (surface response)- ovplyvnenie smerodajnej odchýlky dvomi premennými [X1= hmotnosť (g), X2= rýchlosť (rpm)] pri konštantnej hodnote X3 čase 30 s.



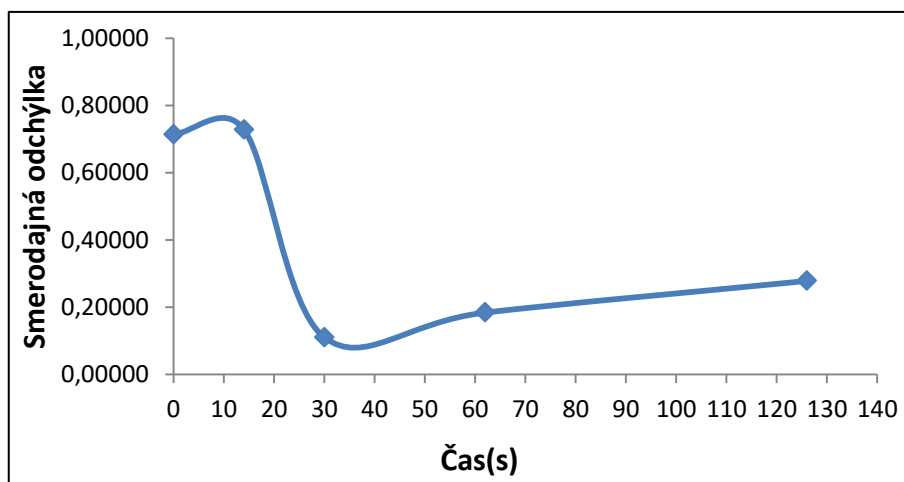
Obr. 16: Plošný diagram (surface response)- ovplyvnenie smerodajnej odchýlky dvomi premennými [X2= rýchlosť (rpm), X3= čas (s)] pri konštantnej hodnote X1 hmotnosti 190 g.



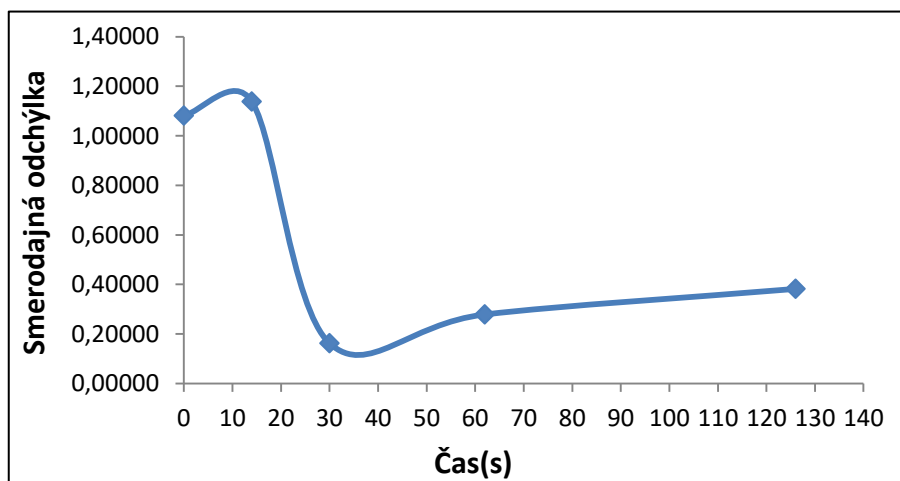
Obr. 17: Plošný diagram (surface response)- ovplyvnenie smerodajnej odchýlky dvomi premennými [X1= hmotnosť (g), X3= čas (s)] pri konštantnej hodnote X2 rýchlosti 900 rpm

Tabuľka 7: Výsledky miešania zmesi A v časovej rade pri rýchlosti otáčania 600 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
150	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	1,87583	0,72848	3,55136	1,13798
	30	1,79401	0,11065	3,47459	0,16235
	62	2,16349	0,18434	4,02359	0,27875
	126	2,11068	0,27850	3,99419	0,38195



a)



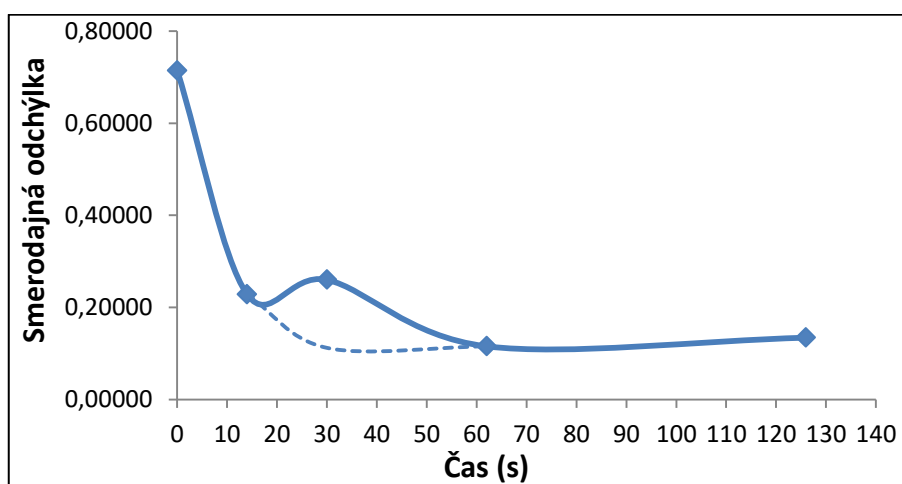
b)

Obr.18: Priebeh miešania zmesi

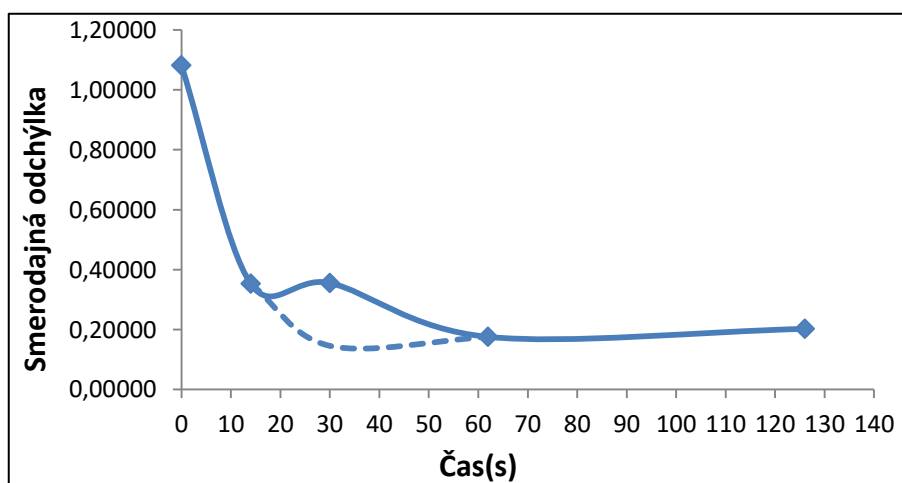
- a) Hodnotenie zmesi A v páse 9020-8750 cm⁻¹
- b) Hodnotenie zmesi A v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 8: Výsledky miešania zmesi A v časovej rade pri rýchlosti otáčania 900 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
150	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	1,48259	0,22865	3,03979	0,35299
	30	1,51628	0,25994	2,93898	0,35533
	62	1,45598	0,11559	2,88111	0,17559
	126	1,39388	0,13444	2,78356	0,20237



a)



b)

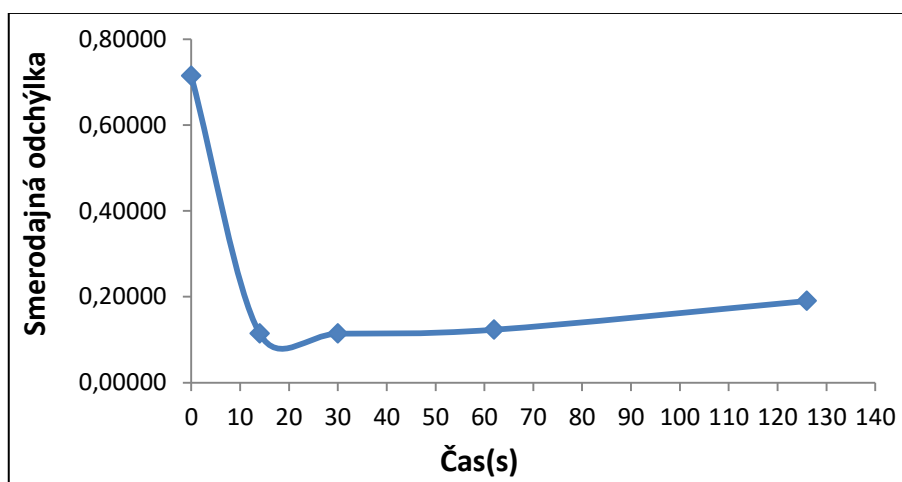
Obr.19: Priebeh miešania zmesi

a) Hodnotenie zmesi A v páse 9020-8750 cm⁻¹

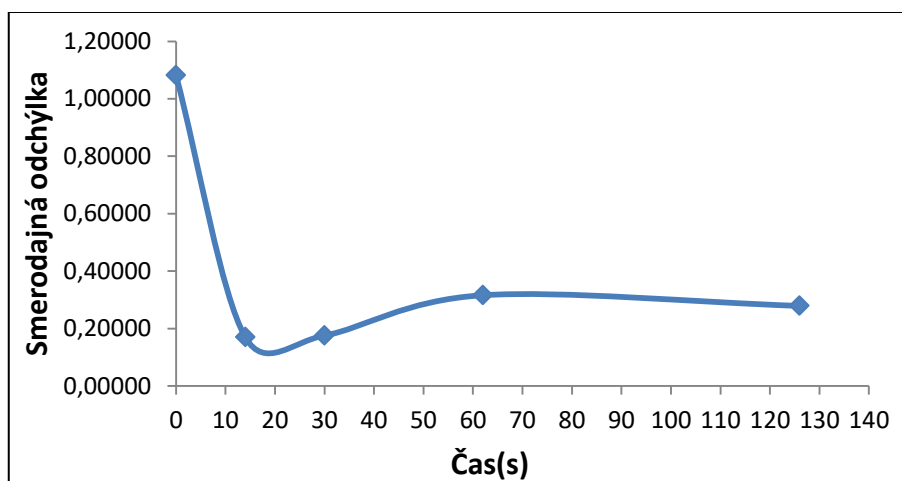
b) Hodnotenie zmesi A v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 9: Výsledky miešania zmesi A v časovej rade pri rýchlosti otáčania 1200 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
150	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	1,48259	0,22865	3,03979	0,35299
	30	1,51628	0,25994	2,93898	0,35533
	62	1,45598	0,11559	2,88111	0,17559
	126	1,39388	0,13444	2,78356	0,20237



a)



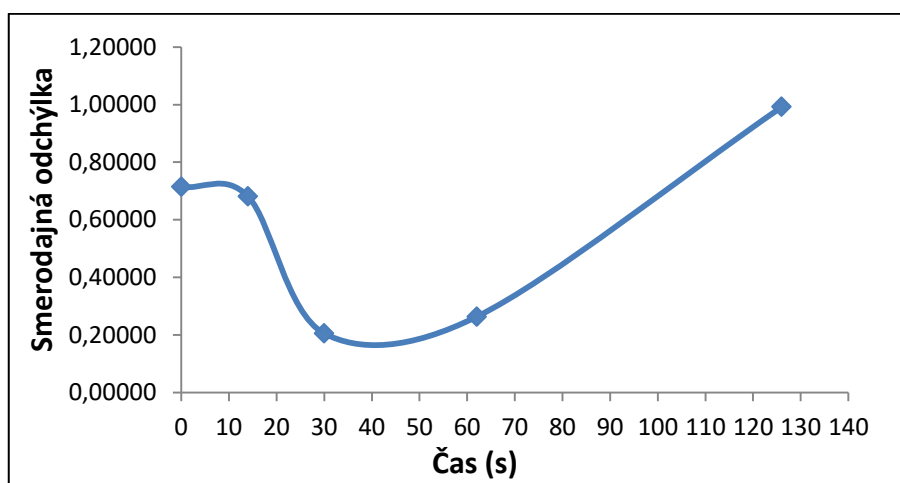
b)

Obr.20: Priebeh miešania zmesi

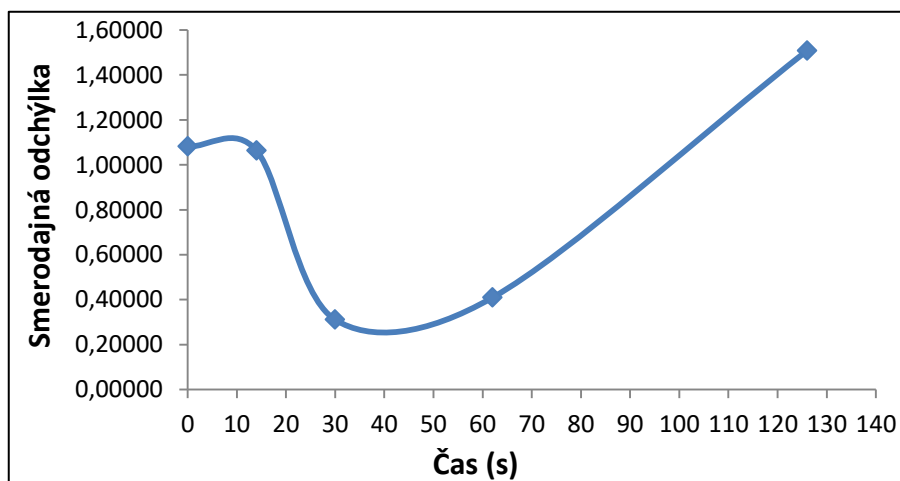
- a) Hodnotenie zmesi A v páse 9020-8750 cm⁻¹
- b) Hodnotenie zmesi A v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 10: Výsledky miešania zmesi B v časovej rade pri rýchlosti otáčania 600 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
190	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	2,30853	0,68120	4,26690	1,06329
	30	2,54274	0,20576	4,55061	0,31084
	62	2,42856	0,26367	4,37887	0,40915
	126	1,70485	0,99173	3,27566	1,50817



a)



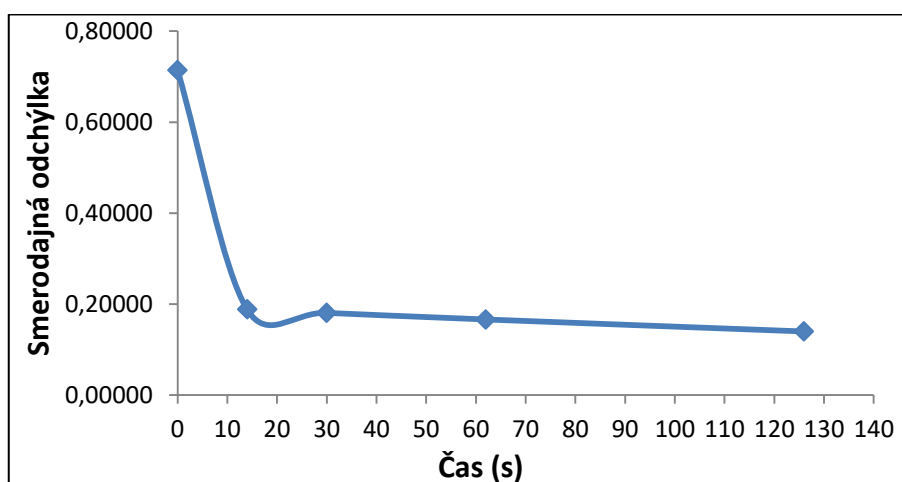
b)

Obr.21: Priebeh miešania zmesi

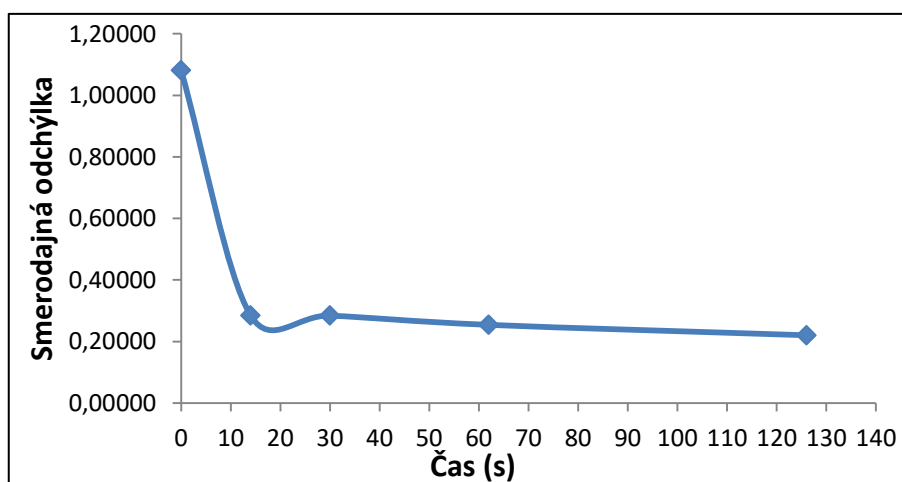
- Hodnotenie zmesi B v páse 9020-8750 cm⁻¹
- Hodnotenie zmesi B v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 11: Výsledky miešania zmesi B v časovej rade pri rýchlosti otáčania 900 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
190	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	2,18457	0,18800	3,99235	0,28479
	30	1,78926	0,18066	3,26975	0,28402
	62	1,60568	0,16614	3,08785	0,25420
	126	1,73679	0,13980	3,30077	0,22037



a)



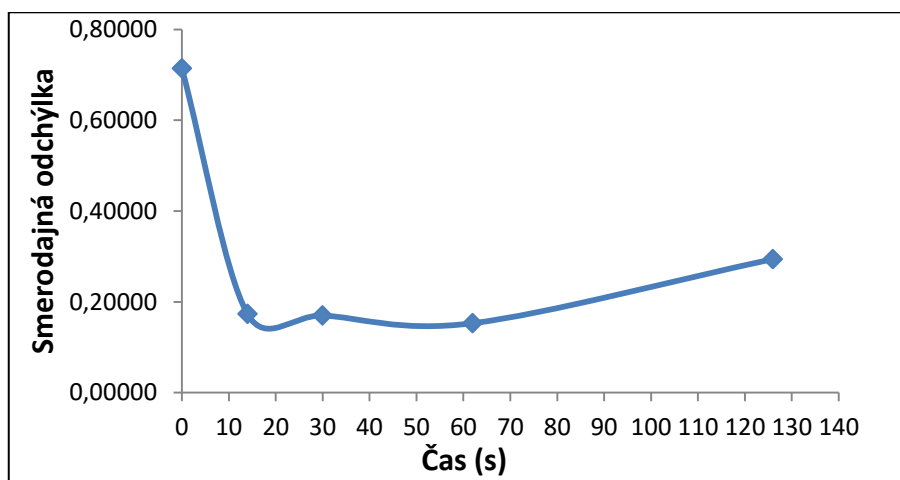
b)

Obr.22: Priebeh miešania zmesi

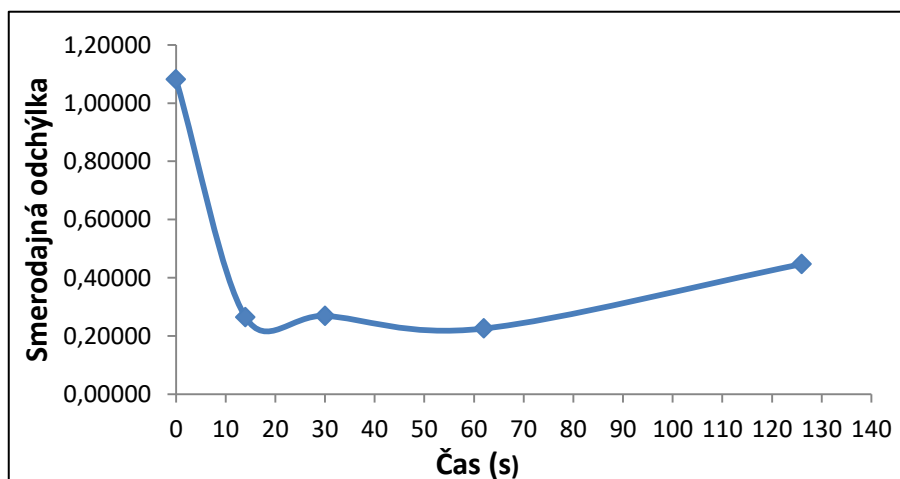
- a) Hodnotenie zmesi B v páse 9020-8750 cm⁻¹
- b) Hodnotenie zmesi B v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 12: Výsledky miešania zmesi B v časovej rade pri rýchlosti otáčania 1200 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
190	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	1,89791	0,17303	3,49488	0,26484
	30	1,66820	0,16983	3,18357	0,26908
	62	1,52487	0,15295	2,99232	0,22576
	126	1,44657	0,29421	2,84951	0,44717



a)



b)

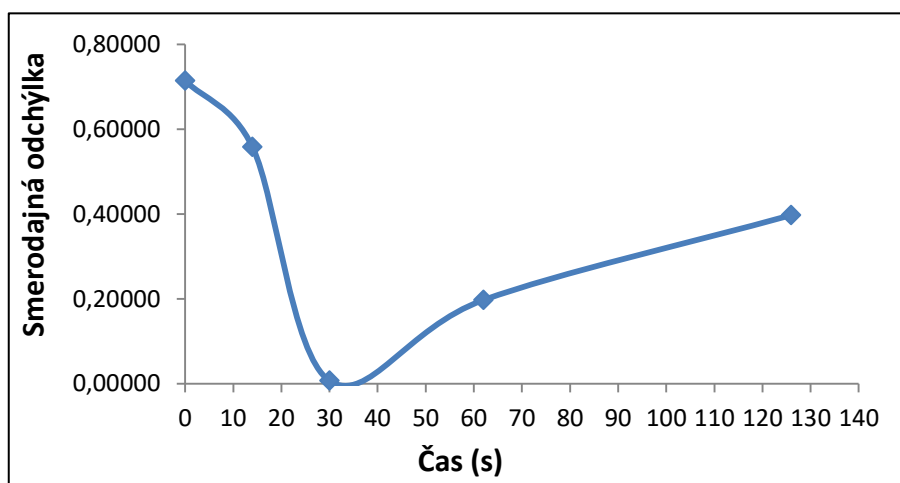
Obr. 23: Priebeh miešania zmesi

a) Hodnotenie zmesi B v páse 9020-8750 cm⁻¹

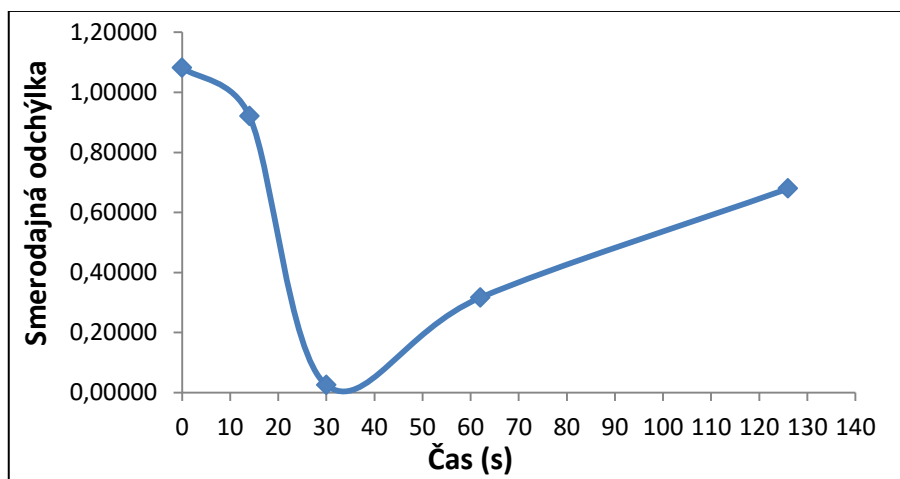
b) Hodnotenie zmesi B v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 13: Výsledky miešania zmesi C v časovej rade pri rýchlosti otáčania 600 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
230	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	3,14723	0,55806	5,50004	0,92110
	30	-0,3736	0,00709	0,26627	0,02517
	62	3,19872	0,19745	5,60499	0,31622
	126	3,13435	0,39776	5,48805	0,67923



a)



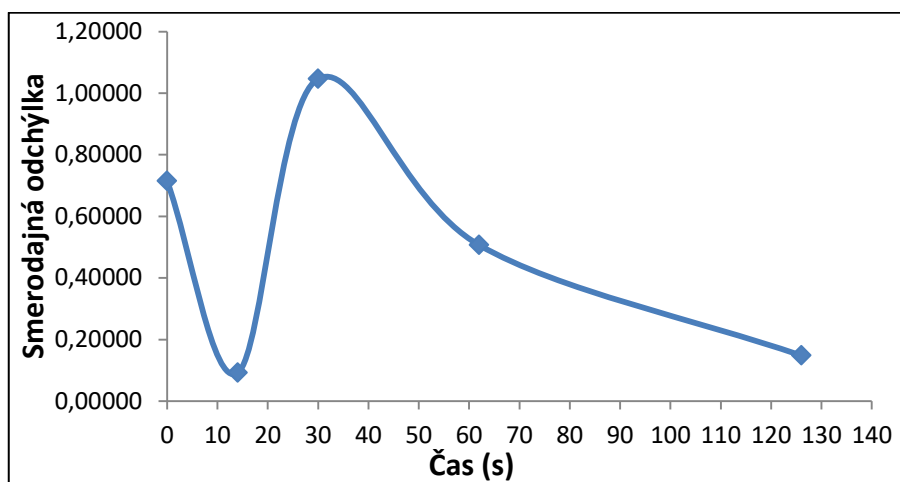
b)

Obr.24: Priebeh miešania zmesi

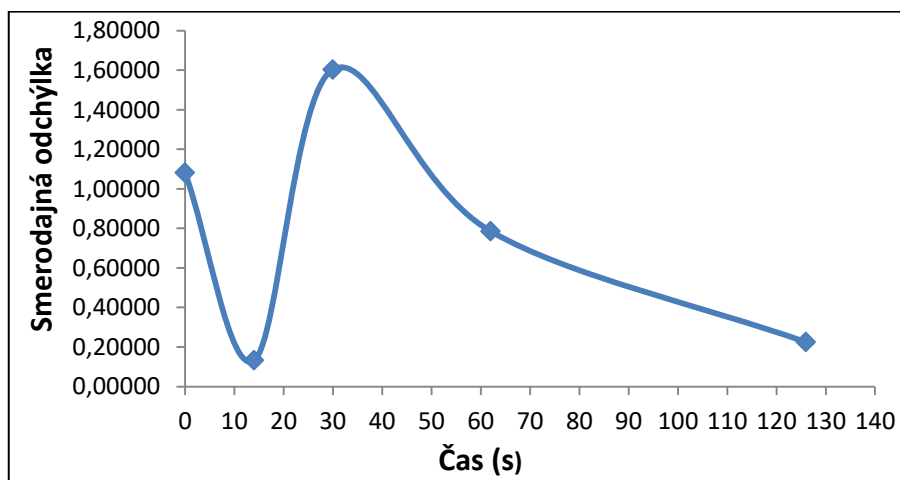
- Hodnotenie zmesi C v páse 9020-8750 cm⁻¹
- Hodnotenie zmesi C v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 14: Výsledky miešania zmesi C v časovej rade pri rýchlosti otáčania 900 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
230	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	2,22365	0,09170	3,97470	0,13292
	30	1,85560	1,04658	3,51585	1,60362
	62	2,29549	0,50660	4,17379	0,78551
	126	2,36850	0,14803	4,28683	0,22465



a)



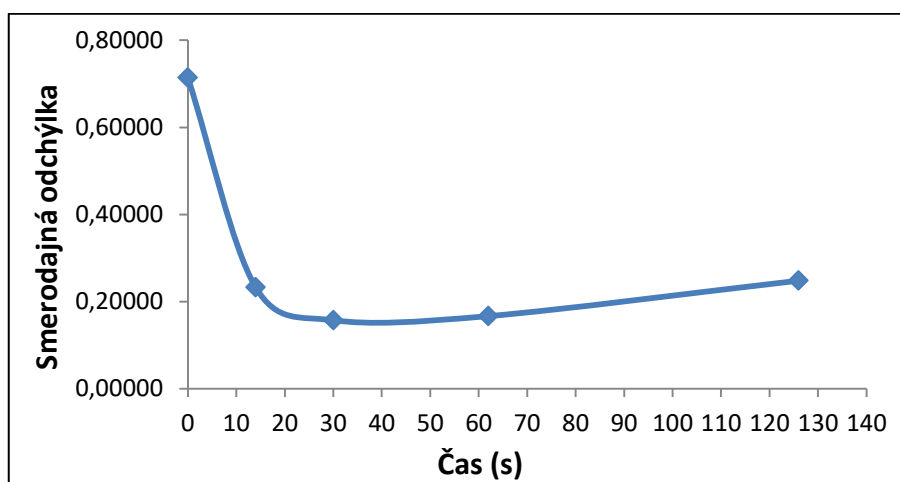
b)

Obr. 25: Priebeh miešania zmesi

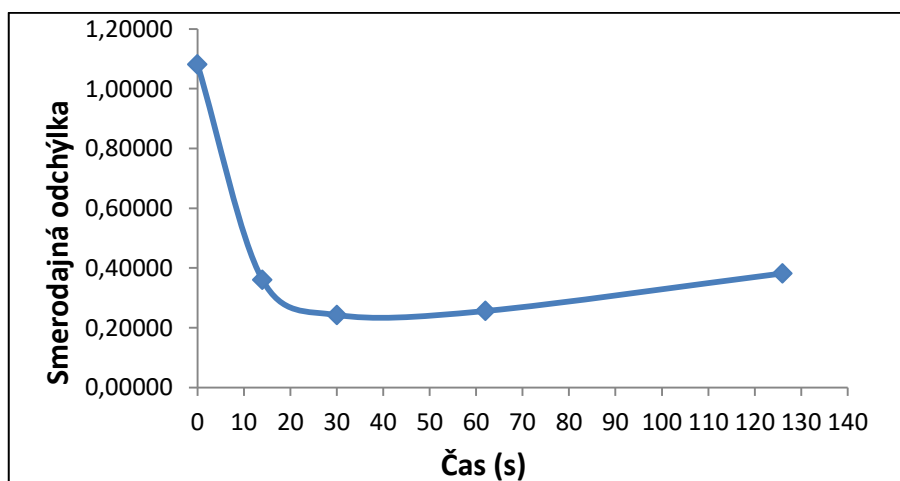
- a) Hodnotenie zmesi C v páse 9020-8750 cm⁻¹
- b) Hodnotenie zmesi C v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 15: Výsledky miešania zmesi C v časovej rade pri rýchlosti otáčania 1200 rpm

Hmotnosť(g)	Čas(s)	Pás 9020-8750 (cm ⁻¹)		Pás 9040-8750 (cm ⁻¹)	
		ØAUC	SD	ØAUC	SD
230	0	0,78796	0,71433	2,03288	1,08140
	14	2,73837	0,23265	4,88467	0,35996
	30	1,90405	0,15709	3,69820	0,24266
	62	2,16041	0,16661	3,98007	0,25600
	126	1,99224	0,24797	3,75236	0,38194



a)



b)

Obr. 26: Priebeh miešania zmesi

- Hodnotenie zmesi C v páse 9020-8750 cm⁻¹
- Hodnotenie zmesi C v páse 9040-8750 cm⁻¹

Tabuľka 16: Priemerné hodnoty AUC v páse 9020-8750 cm⁻¹ pre jednotlivé časy

		AUC (9020-8750 cm ⁻¹)			
Hmotnosť (g)	Otáčky (rpm)	14 (s)	30 (s)	62 (s)	126 (s)
150	600	1,8758	1,7940	2,1635	2,1107
150	900	1,4826	1,5163	1,4560	1,3939
150	1200	1,4680	1,1829	1,4371	1,2367
190	600	2,3085	2,5427	2,2056	1,7048
190	900	2,1846	1,7893	1,6057	1,7368
190	1200	1,8979	1,6682	1,5249	1,4466
230	600	3,1472	-0,3737	3,1987	3,1343
230	900	2,2236	1,8556	2,2955	2,3685
230	1200	2,7384	1,9040	2,1604	1,9922

Tabuľka 17: Koncentrácia ASA (%) v jednotlivých časoch miešania v páse 9020-8750 cm⁻¹

		Koncentrácia ASA (%)			
Hmotnosť (g)	Otáčky (rpm)	14 (s)	30 (s)	62 (s)	126 (s)
150	600	25,4	24,5	28,6	28,0
150	900	21,0	21,4	20,7	20,0
150	1200	20,8	17,6	20,5	18,2
190	600	30,3	32,9	29,1	23,5
190	900	28,9	24,4	22,4	23,8
190	1200	25,7	23,1	21,5	20,6
230	600	39,7	0,1	40,3	39,5
230	900	29,3	25,2	30,1	30,9
230	1200	35,1	25,7	28,6	26,7

8. Diskusia

Všetky experimentálne práce prebiehali za štandardných laboratórnych podmienok pri teplote 23 ± 2 °C a vlhkosti vzduchu 35 ± 5 %

Miešanie patrí medzi základné výrobné operácie vo farmaceutickom priemysle. Využíva sa u všetkých liekových foriem, avšak najväčší význam nadobúda správne zmiešanie pre hrubé disperzie (emulzie, suspenzie) a pre prášky, kde priamo podmieňuje správnosť dávkovania. Miešanie práškov je zásadné pri výrobe delených i nedelených práškov, granulátov alebo tabliet. Je to postup, pri ktorom z najmenej dvoch práškovitých látok získavame zmes požadovaných vlastností. Cieľom miešania je získať homogénnu zmes, ktorá má vo všetkých svojich častiach rovnaké vlastnosti, je teda homogénna. Miešanie je dej vratný, po dosiahnutí homogenity zmesi a následnom ďalšom predĺžení doby miešania dochádza k segregácií jednotlivých častí zmesi, teda k oddeľovaniu.⁵ Pri následnom predlžovaní doby miešania stúpa variabilita a dochádza k segregácií jednotlivých častíc a poklese homogenity. Následná segregácia je spôsobená rozdielnymi fyzikálnymi vlastnosťami častíc. Je nežiaduca, pretože homogénnosť výslednej zmesi patrí medzi hlavnú požiadavku vo farmaceutickej výrobe. Preto je nutné pri vývoji nastaviť správne podmienky miešania.

Hlavným cieľom tejto práce je hodnotiť homogenitu zmesi a kvalitu miešania pomocou vysokorýchlostného miesiča SpeedMixer. Technológia miešania vysokorýchlostného miesiča spočíva v duálnej asymetrickej centrifuge. Jeho súčasťou je plastová nádoba, do ktorej som priamo navažovala. V rámci experimentálneho plánu som vo voľbe množstva zmesi bola limitovaná veľkosťou nádoby, ktorá bol 500 ml.

Pretože hlavným ukazovateľom homogenity je pokles variability od počiatocného bodu, kedy je hodnota smerodajnej odchýlky najväčšia, je pre hodnotenie homogenity rozhodujúci spôsob odberu vzorky a miesto odberu⁴⁶ a následná manipulácia so vzorkou. Preto som sa snažila postupovať opatrne, aby som

variabilitu vlastnej vzorky (plynúca z nehomogenity/homogenity zmesi) neprekryla variabilitou plynúcou z vlastnej manipulácie. Pri hodnotení homogenity zmesi sa snažíme nájsť moment, kedy je zmes zmiešaná a má teda najmenšiu variabilitu (hodnoty smerodajnej odchýlky, SD).

K odberu vzorky som nemohla použiť sondu, pretože pri jej vysypávaní by dodatočne došlo k ovplyvneniu homogenity zmesi. Preto som pomocou kovovej lyžičky opatrne odobrala zo šiestich rôznych miest nádoby vzorky o hmotnosti cca 0,5g, vždy rovnakým spôsobom. Odobraté vzorky som nasypala opatrne do matrice lisovacieho zariadenia a ihneď zafixovala lisovaním do tabliet postupom ako je uvedené v časti 6.3.1. Tablety boli označené na hornej strane a meranou stranou bola vždy strana spodná, neoznačená. Dôvodom merania rovnej strany bolo, že pri lisovaní pôsobil tlak len z hornej strany na tabletu a v predchádzajúcej štúdií bol potvrdený rozdiel vo výsledkoch.³⁵ Z každého časového bodu experimentu som takto pripravila šesť tabliet.

Vylisované tablety z každého experimentu som skladovala v exsikátore na suchom a tmavom mieste, aby sa zamedzilo pôsobeniu vonkajších vplyvov a zmene kvality. Pre vyhodnotenie bola použitá metóda v blízkej infračervenej oblasti (NIR). Každá tableta bola zmeraná na troch rôznych miestach. Týmto opakovaným meraním som znižovala variabilitu vlastného merania a výsledné body sú teda priemerom celkovo 18 meraní (n = 18).

Vzorky kalibračných tabliet i tablety z jednotlivých experimentov boli odoberané i merané analogicky.

Kalibrácia

Pre kvantitatívne vyjadrenie koncentrácie ASA som pripravila sadu kalibračných tabliet s obsahom ASA v rozmedzí 0-30%. Z každej koncentrácie som pripravila jednu kalibračnú tabletu. Na vytarovanú kartu som navážila predpísané množstvo ASA a MCC podľa Tab.2, za pomoci kopistky dôkladne premiešala a ihneď vylisovala tabletu rovnakým postupom ako je uvedené v časti 6.3.1. Tabletú som na hornej strane označila ceruzkou.

Vzorky kalibračných tabliet boli merané pomocou spektrofotometra Nicolet 6700 v blízkej infračervenej oblasti (NIR). Pre hodnotenie boli použité pásy v rozmedzí 9020-8750 cm^{-1} s použitím vodorovnej baseliny s osou x s dvoma dotykovými bodmi 9020-8750 cm^{-1} a pás v rozmedzí 9040-8750 s použitím vodorovnej baseliny s jedným dotýkajúcim bodom 9032 cm^{-1} , ktoré boli v predchádzajúcej práci³⁵ zistené ako vyhovujúce.

Výsledky kalibrácie pre oba pásy sú uvedené v Tab. 4 a grafy závislosti koncentrácie ASA (%) na priemere AUC na Obr.14. Zostrojením grafov som získala kalibračnú rovnicu (3). Na základe kalibračnej rovnice som vypočítala koncentrácie ASA % v pásy 9020-8750 cm^{-1} , pre jednotlivé časy použité v experimentoch Tab.17.

8.1. Miešanie–Experimentálny plán

Konečný výsledok miešania a homogenitu zmesi ovplyvňuje veľa faktorov. Medzi tie, ktoré majú najväčší vplyv sa dajú zaradiť celkové množstvo zmesi, doba miešania, rýchlosť otáčania, vlhkosť, teplota, tvar nádoby, mechanizmus miešania, ale taktiež vlastnosti miešaných látok. Pre štúdium miešania vo vysokorýchlostnom miesiči som zvolila tri faktory: X1 hmotnosť miešanej zmesi (g), X2 rýchlosť otáčania (rpm), X3 čas miešania (s). Pretože všetky faktory sú sledované na 3 úrovniach, pre plný experimentálny plán 3^3 je potreba realizovať teda celkovo 27 experimentov. V tejto práci som použila skrátený Box-Behnkenov experimentálny plán, ktorý obsahuje 13 experimentálnych rád (Tab. 3.).

Vo výbere hodnôt pre jednotlivé faktory sme sa riadili údajmi pre daný typ vysokorýchlostného miesiča. Výrobca deklaroval zmiešanie pri naplnení nádoby 2 cm pod okraj, čo pri maximálnom objeme nádoby 500 ml zodpovedalo hmotnosti 230 g. Tento limit ovplyvnil úroveň faktoru X1: hmotnosť 150, 190, 230 g zmesi. Množstvo zmesi nebolo možné znížiť, aby bolo zaistené potrebné množstvo k odberu vzoriek (zníženie hmotnosti v každom bode o 3 g).

Odporúčaná rýchlosť otáčania je udaná v rozmedzí 800- 2350 rpm. Výrobca povoľuje znížiť otáčky, ale s ohľadom na riziko ovplyvnenia materiálu (napr.

zahriatím) sa neodporúča použiť najvyššiu rýchlosť, preto boli pre faktor X2 zvolené nasledujúce rýchlosti otáčania 600, 900, 1200 rpm. Odporúčaný čas miešania je v rozmedzí 5 – 600 s.

Pre tento experiment som zvolila geometrickú časovú radu pre faktor X3 čas 14, 30, 62 s. S ohľadom na rozbeh otáčok (oneskorenie) pred dosiahnutím požadovanej navolenej rýchlosti otáčok nebolo možné zvoliť kratší čas. Podľa Tab.3 som pripravila jednotlivé zmesi pre experiment č. 1-13. Zloženie všetkých tabliet bolo konštantné, teda obsah kyseliny acetylsalicylovej v zmesi bol vždy 20%. Do plastovej nádoby prístroja som podľa experimentálnej schémy navázila príslušné množstvo ASA a MCC, na prístroji nastavila rýchlosť otáčania (rpm) a dobu miešania (s).

Po skončení miešania bolo sledované chovanie jednotlivých zmesí (zahrievanie, zmena sypnosti), o čom bude diskutované neskôr.

Obecnou výhodou experimentálneho plánu je, že umožňuje posúdiť vplyv premenných bez veľkého počtu pokusov. V tejto práci bol použitý skrátenejší BBD, ktorý redukuje počet pokusov z 27 na 13 a súčasne poskytuje výsledky v 3D zobrazení (plošný graf). Postup vyhodnocovania experimentálneho plánu pomocou „*surface response*“ je uvedený v časti 6.3.6. Výsledky merania homogenity (SD) pre oba použité pásy sú uvedené v Tab.5.

Pomocou regresnej analýzy dát a maticového počtu boli z výsledkov následne získané koeficienty rovnice (5), ktoré umožnili vyjadriť vplyv jednotlivých premenných a ich kombinácie. Pre vyjadrenie optimálnych podmienok kombinácie faktorov bolo nutné vždy jednu premennú nastaviť ako konštantnú, ktorá zodpovedala 0. To zodpovedalo hodnotám pre faktor X1:190 g, X2:900 rpm. Faktor X3 som musela vypočítať podľa rovnice (4), pretože som použila geometrickú radu. Získaný výsledok pre faktor X3: 30,94 s, ktorý sa líšil odchýlkou 0,94 s od zvolenej hodnoty 30 s, nebola pre ďalšie výpočty zohľadnená.

Na Obr. 15-17 môžeme vidieť jednotlivé výsledky grafického zobrazenia pomocou plošného diagramu (*surface response*). Pri hľadaní optimálnej kombinácie faktorov sa hľadá najnižšia odchýlka, ktorá je v grafe znázornená svetlo modrou farbou.

Porovnaním výsledkov hodnotenia experimentálneho plánu a všetkých troch grafov sa pre daný typ nádoby ako najlepšia kombinácia javí hmotnosť zmesi 150 g, rýchlosť otáčania 900 rpm a čas miešania 30 s. Je dôležité zdôrazniť, že kombinácia týchto troch faktorov platí len pre toto experimentálne usporiadanie.

8.2. Miešanie v časovej rade

Aby som videla celý priebeh miešania, miešala som rovnaké hmotnosti zmesi tiež v kompletnej časovej rade 0,14, 30, 62, 126 s (geometrická rada) za rovnakých rýchlostí otáčania nádoby (rpm), ako v experimentálnom pláne. Sledovala som odchýlky (SD), teda variabilitu a súčasne som sledovala zmeny vlastností zmesi. V Tab. 7- 15 sú uvedené hodnoty namerané pre jednotlivé časové rady, ku každej prináleží graf závislosti času na smerodajnej odchýlke pre oba pásy (Obr. 18-26). Hodnoty nuly uvedené v tabuľkách i grafoch ako počiatočnú variabilitu zmesi som získala nasypaním presného množstva oboch zložiek vedľa seba na kartu a následným vylisovaním tabliet bez snahy o ich zmiešanie.

Hlavným ukazovateľom homogenity je pokles variability od počiatočného bodu, čo signalizuje dosiahnutie homogenity zmesi. Pokiaľ v ďalšom čase dochádza opäť k nárastu je zrejme, že sa zmes rozdeľuje.⁴⁷

Pre zmes A (150 g) sa dá na Obr. 18-20 vidieť, že so stúpajúcou rýchlosťou otáčania z 600 až po 1200 rpm za čas zmiešania môžeme považovať cca 30 sekúnd, potom už dochádza k separácii pri rýchlosti 600 a mierne i pri rýchlosti 1200 rpm. Na Obr. 19 je odchýlený bod pre čas 30 s (pravdepodobne zavinený ďalšími zdrojmi variability zmienenými vyššie) eliminovaný, ako naznačuje prerušovaná línia.

Pre zmes B (190 g) môžeme pozorovať na Obr. 21-23, že so stúpajúcou rýchlosťou otáčania z 600 na 1200 rpm, sa za čas zmiešania považuje cca 30 s pri rýchlosti 600 rpm Obr.21.

Pre zmes C (230 g) ,na Obr.26 pre rýchlosť otáčania 1200 rpm môžeme za čas zmiešania považovať 30 s. Ako bolo už spomenuté vyššie hmotnosť 230 g bola limitovaná veľkosťou nádoby, a tak na Obr. 24 vidíme pri rýchlosti 600 rpm v čase

60 s , a na Obr.25 pri rýchlosti 900 rpm a čase 30 s segregáciu. Týmto sa potvrdilo, že táto hmotnosť a nízke otáčky nie sú dostatočné pre zmiešanie.

8.3. Využitie vysokorýchlostného miesiča k homogenizácii práškov

Pre miešanie práškov sa vo farmaceutickej výrobe obvykle používajú miešacie zariadenia, ktoré sú uvedené prehľadne v teoretickej časti 5.3.1. V tejto práci bola sledovaná možnosť využitia vysokorýchlostného miesiča, ktorý sa najčastejšie používa pre látky, ktoré môžu mať rôznu povahu - od veľmi viskózných alebo slabo viskózných až po pasty a prášky.⁴⁸ Určitým problémom už od počiatku bolo, že vzhľadom k vysokým odstredivým silám je nutné vytypovať druh zariadenia (rozsah náplne (g) a otáčok(rpm) podľa predpokladaného miešaného množstva. Tieto vstupné požiadavky limitujú výber miesiča a použité nádoby (objem nádoby). V prípade tejto diplomovej práce sa to prejavilo na výbere úrovne hodnotených vplyvov X1- X3 v experimentálnom pláne.

V priebehu miešania bol okrem homogenity zmesí sledovaný i obecný priebeh miešania na tomto type miesiča. Po umiestnení naplnenej nádoby do miesiča, nastavení času miešania, otáčok a zapnutí prístroja trvalo v priemere $3\pm 0,8$ sekundy, než sa dosiahla požadovaná rýchlosť. Podobne po vypnutí prístroja do jeho úplného zastavenia bol priemerný čas dobehu $5\pm 0,5$ sekundy a pre zvolené rýchlosti sa príliš nelíšil. Čas rozbehu a dobehu nie je zahrnutý v experimentálnom pláne.

Ďalšia pozornosť bola venovaná zmenám zmesi, a to zmene teploty a sypnosti. Po ukončení miešania som pozorovala ohriatie zmesi, a to predovšetkým pri najvyšších zvolených otáčkach 1200 rpm pri všetkých pozitívnych hmotnostiach. Zmena teploty môže v procese výroby viesť k rozkladu termolabilných látok a patrí určite k rizikovým faktorom vo výrobe liekových foriem. Okrem zahriatia som pozorovala taktiež zmenu vlastností jednotlivých zložiek. Predovšetkým pri najvyšších zvolených otáčkach 1200 rpm a dlhšom čase miešania (v tomto prípade bol najdlhší čas 126 sekúnd) som pozorovala zmenenú sypnosť zmesi (zhutnenie) a konsolidáciu obsahu. Je možné, že vysoké strižné sily pôsobiace v miesiči môžu viesť i k zmenám

vlastnosti častíc (veľkosť, oder) a ich vzájomným interakciám. Mikroskopická charakterizácia vzorkov, ktorá by umožnila tieto zmeny zachytiť však nebola súčasťou zadania práce.

Hodnotenie pomocou NIR nepatrí medzi ľahké analytické metódy, navyše variabilitu výsledku ovplyvňuje celá rada faktorov, ako bolo už spomenuté vyššie. V súčasnej dobe sa pre hodnotenie pomocou NIR odporúča umiestniť sondu/ čidlo priamo do miešacieho zariadenia a sledovať jednotlivé zmeny kontinuálneho miešania.

9. Závěry

Výsledky tejto experimentálnej práce vedú k nasledujúcim záverom:

1, Pretože technika odberu a následná manipulácia s jednotlivými vzorkami má vplyv na konečný výsledok, je vhodné jednotlivé vzorky ihneď po odobratí zafixovať do tabliet.

2, Hodnotenie homogenity pomocí NIR je možné na základe získaných hodnôt smerodajnej odchýlky, pričom nízka hodnota (blízka nule) SD je ukazovateľ homogenity v danom bode

3, Pri použití Box-Behnken designu je dôležitý výber faktorov. V prípade vysokorýchlostného miesiča bol výber úrovni faktorov limitovaný. Pri výbere faktoru X1, bola maximálna možná hmotnosť zmesi 230 g.

4, Vyhodnotením homogenity miešania jednotlivých experimentov zmesi kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a mikrokryštalickej celulózy (MCC) pomocou BBD v príslušnej nádobe o objeme cca 500 ml, sa ako najvýhodnejšia kombinácia javí: hmotnosť zmesi 150 g, rýchlosť otáčania 900 rpm, a čas miešania 30 s.

5, Pri hodnotení celkového priebehu miešania vo vysokorýchlostnom miesiči SpeedMixer po dobu cca dvoch minút je možné formulovať čiastočné závery:

- U zmesi o hmotnosti 150 g a 190 g bola pozorovaná homogenita pri rýchlosti miešania 600 rpm a čase 30 s.
- Značnú segregáciu zmesi môžeme pozorovať pri zmesi 230 g, rýchlosti miešania 600 i 900 rpm, kedy značne stúpa hodnota SD.

6, K miešaniu práškov vo farmaceutickej technológii vysokorýchlostný miesič *SpeedMixer* nemožno odporučiť. Najmä pri vysokej rýchlosti miešania 1200 rpm a dlhšom čase miešania 126 s bolo pozorované zahriatie zmesi a zmena sypanosti (zhutnenie).

10. Použitá literatura

¹ KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. a kol.: *Technologie léků. galenika*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006, 399 s., ISBN 80 7262 423 7

² MENDEZ, A. S. L., DE CARLI, G., GARCIA, C. V.: Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry. *Powder Technol.*, 2010, 310, s. 137. ISSN 0032-5910.

³ BENOIT IGNE, ANNA de JUANM, JOAQUIM JAUMOT, JORDANE LALLEMAND, SÉBASTIEN PREYS, JAMES K. DRENNENM CARL A. ANDERSON. Modeling strategies for pharmaceutical blend monitoring and end-point determination by near-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. 473, 2014, s. 219-231. ISSN:0378-5713

⁴ AUGSBURGER, L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Third Edition, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*, 2008, New York: CRC Press, 656 s. ISBN 978-1-4200-6386-8. GARCIA, T. P., PRESCOTT, J. L.: *Blending and Blend Uniformity*. s. 111-175.

⁵ EL-HAGRASY, A. S., MORRIS, H. R., D'AMICO, F., LODDER, R. A.: Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90 (9), s. 1298-1307. ISSN: 1520-6017.

⁶ ANTEQUERA, M. RIUZ, A. PERALES, et al. Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics. *International Journal of Pharmaceutics*. 103, 1994, s. 155-161. ISSN:0378-5713

⁷ PRESCOTT, J. K., BARNUM, R. A.: On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24 (10), s. 60-84. ISSN 1543-2512.

⁸ WENGUANG, N., GHANDIRI, M., WANG, Y.: Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of particle shape. *Chemical Engineering Science*, 2017, 173, s. 374-383. ISSN: 0009-2509

-
- ⁹ FELTON, L. A. (Ed.): *Remington Essentials of Pharmaceutics*, 2012, Pharmaceutical Press, 772 s., ISBN 978 0 85711 105 0. WANG Y.-B., WILLIAMS R. O., Powders, s. 411-433
- ¹⁰ ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – 1.díl. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., s. 4904, ISBN: 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.32 *Stanovení porozity a distribuce velikosti porů pevných látek rtuťovou porozimetii*, s. 423
- ¹¹ SCHWEDES J.: *Review on testers for measuring flow properties of bulk solids*. Vyd. 5, 2003. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag, 43 s. ISBN 1434-5021.
- ¹² ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – 1.díl. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., s. 4904, ISBN: 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.14 *Stanovení měrné plochy povrchu průnikem vzduchu*, s. 389
- ¹³ SUDAH, O., ARRATIA, P., COFFIN-BEACH, D. et al.: Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in Tote (bin) blenders. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2002, 28 (8), s. 905-918. ISSN 1520-5762.
- ¹⁴ ABOUZEID, A., FUERSTENAU, D.: Effect of humidity on mixing of particulate solids. *Ind Eng Chem Proc Des Dev*, 1972, 11, s. 296-301. ISSN 0196-4305.
- ¹⁵ HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Základy tvorby a výroby liekov*, 1988. Martin: Osveta, 245 s. HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Mechanické operácie s tuhými látkami*. s. 209-216.
- ¹⁶ MAYER-LAIGLE, C., GATUMEL, C., BERTHIAUX, C.: Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab scale Turbula® mixer: *Chemical Engineering Research and Design*. 2015, 95, s. 248-261. ISSN: 0263-8762
- ¹⁷ WELLS, J.I., H.J., VENABLES.: Powder Mixing: *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2001, 27 (7), s. 599-612. ISSN: 1520-5762.
- ¹⁸ Obrázok, . [online], k 19.4.2018. Dostupné z: <http://www.tumbleblenders.com>
- ¹⁹ Obrázok. [online], k 19.4.2018. Dostupné z: <https://www.saintytec.com/ibc-blending-system/post-bin-blender/>

-
- ²⁰ MARIGO. M., DAVIES. M., LEADBEATER. T., CAIRNS. D.L., INGRAM. A., STITT. E.H.: Application of positron emission particle tracking (pept) to validate a discrete element method (DEM) model of granular flow and mixing in the Turbula mixer. *International Journal of Pharmaceutics*. 446, 2013, s.46-58. ISSN:0378-5713
- ²¹ Tomášová Lea. [online], k 10.2.2018. Dostupné z: <http://www.tomasovalea.cz/cz/vypis-produktu/turbula.htm>
- ²² Powder & bulk solids, [online], k 10.2.2018. Dostupné z: <http://www.powderbulksolids.com/article/Turbula-Shaker-Mixer-07-10-2015>
- ²³ BOEHM, G., CLARK, J., DIETRICK, J., et al.: The use of stratified sampling of blend and dosage units to demonstrate adequacy of mix for powder blends. *J Pharm Sci Tech.*, 2003, 57 (2), s. 64-74. ISSN 1079-7440.
- ²⁴ Obrázok. [online], k 17. 2. 2018. Dostupné z: <https://2.imimg.com/data2/GY/IU/MY-465388/planetary-mixers-250x250.jpg>
- ²⁵ [online], k 17. 2. 2018. Dostupné z: <https://speedmixer.de/en/technologie-en.html>
- ²⁶ Obrázok. [online], k 17. 2. 2018. Dostupné z: <https://speedmixer.de/en/baureihe-400-1100-en.html>
- ²⁷ Obrázok. [online], k 17. 4. 2018. Dostupné z: www.munsonmachinery.com/Rotary-Continuous-Mixers/
- ²⁸ BERMAN.J., ELINSKI.D.E., GONZALES.C.R., HOFER.J.D., JIMENEZ.P.J., PLANCHARD.J.A., TLANCHAE.R J.,: Blend uniformity analysis validation and in-process testing, Technical Report No. 25. PDA. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, 1997, 51, s. 1-99. ISSN: 1948-2124
- ²⁹ ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – 1.díl. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., s. 4904, ISBN: 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.6 *Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem*, s. 382
- ³⁰ ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – 1.díl. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., s. 4904, ISBN: 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.40 *Stejnóměrnost dávkových jednotek*, s. 445-447

-
- ³¹ ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – 1.díl. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., s. 4904, ISBN: 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.5 *Obsahová stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem*, s. 381
- ³² RONG-KUN CHANG, SHUKLA, A., BUEHLER, J.,: An evaluation of a unit-dose compacting sample thief and a discussion of content uniformity testing and blending validation issues. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22 (9&10), s. 1031-1035. ISSN: 0363-9045
- ³³ SEKULIC, S.S., WARD, H.W., BRANNEGAN, D.R., STANLEY, E.D, et al.: On-line monitoring of powder blend homogeneity by near-infrared spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 1996, 68 (3), s. 509-513. ISSN: 0003-2700
- ³⁴ HUA M.A., ANDERSON C.A.: Characterization of pharmaceutical powder blends by NIR chemical imaging: *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, 97 (8), s. 3305-3320. ISSN: 1520-6017.
- ³⁵MORÁVKOVÁ K.: Studium faktorů ovlivňujících mísení prášků a homogenitu směsi. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 79 s.
- ³⁶ BROWN, CH. B.: *Applied Multivariate Statistics in Geohydrology and Related Sciences*, 1998, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 237 s, ISBN 978-3-642-80330-7. BROWN CH. B.: *Coefficient of Variation*, s. 155-156.
- ³⁷*Infračervená spektroskopie*. [online], k 28. 12. 2017. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/lms/Zverze/Infrared.htm>
- ³⁸ ČL 2009 1. díl. *Absorpční spektrofotometrie v infračervené oblasti*, 2009. Praha: GRADA Publishing, a.s., 1184 s., s. 98-100. ISBN 978-80-247-2994-7.
- ³⁹ MAŤEJKA, P.: *Spektrometrie v blízké infračervené oblasti*. [online], k 11. 1. 2018. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/NIR.pdf>
- ⁴⁰DOLEŽEL. P., MUSELIK.J., DVOŘÁČKOVÁ.K., ŠUSTOVÁ.K.,: Studium procesu homogenizace práškových směsí s využitím NIR spektroskopie. *Čes. slov. Farm.*, 2010, 59 (6), s.263-271. ISSN 1210-7816
- ⁴¹MUSELIK. J., Aplikace blízké infračervené spektroskopie ve farmaceutické technologii. *Chem. Listy*. 2012. 106. s 10-15.

⁴²*Weibull*. [online], k 6. 2 2018.

Dostupné z: <http://www.weibull.com/hotwire/issue130/hottopics130.htm>

⁴³ BOX, G.E.P., HUNTER, J.S., HUNTER W.G.: *Statistics for experimenters. Design, Innovation, and Discovery*. 2nd., 2005. Hoboken: Wiley-Interscience 639 s. ISBN: 0-471-71813-0.

⁴⁴ Obrázok, [online], k 20.4.2018. Dostupné z: <https://www.shutterstock.com/image-photo/salicylic-acid-crystals-under-microscope-630494870>

⁴⁵ ŠOFRANKOVÁ A.: Fraktálne aspekty sypného a konsolidačného chovania mikrokryštalickej celulózy. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 60 s.

⁴⁶ SCHEIBELHOFER. O., BALAK. N., WAHL. P.R., KOLLER.D.M., et al.,: monitoring blending of pharmaceutical powders with multipoint NIR spectroscopy: *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14 (1),s 234-244. ISSN: 1530-9932

⁴⁷*Mísení*. [online], k 5.3.2018. Dostupné z: <http://lat.zshk.cz/vyuka/miseni.aspx>

⁴⁸*SpeedMixer. GermanEngineering By Hauschild*. [online], k 4.3.2018. Dostupné z: <https://speedmixer.de/de/verfahrenstechnik-de.html>