

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Využití mísiče TURBULA[®]
pro homogenizaci perorálních prášků
s kodeinem

The use of TURBULA[®] mixer for homogenization of
codeine oral powders

2024

Mgr. Eva Kasalová

Prohlášení

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 ocitovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne 5. 12. 2024

Mgr. Eva Kasalová

Poděkování

Tímto bych ráda vyjádřila své upřímné poděkování všem, kteří mi při tvorbě této práce pomáhali a podporovali mě.

V první řadě bych chtěla poděkovat paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za její trpělivé vedení a cenné rady. Velké poděkování patří také PharmDr. Sylvě Klovřové, Ph.D., díky které jsem se do této práce pustila, děkuji za motivaci a ochotu věnovat mi čas. Mé poděkování patří také všem kolegům z ÚL IKEM, se kterými jsem měla tu čest pracovat.

Děkuji všem přátelům, rodině a Markovi, že jste mě vždy podpořili v těžkých chvílích. Tato práce by bez vás všech nevznikla. Děkuji vám.

Obsah

1	Abstrakt	7
2	Abstract	8
3	Zadání	9
4	Použité zkratky a symboly	10
5	Úvod	12
6	Teoretická část	13
6.1	Perorální prášky (pulveres perorales)	13
6.1.1	Tobolky (capsulae).....	13
6.1.2	Tokové (sytné) vlastnosti prášků	14
6.1.2.1	Tok prášku.....	14
6.2	Mísení	17
6.2.1	Mechanismy mísení.....	17
6.2.2	TURBULA®	18
6.3	Využití směsi perorálních prášků s kodeinem v ÚL IKEM	20
6.3.1	Kontrola připravených perorálních prášků s kodeinem.....	22
6.3.1.1	Zkouška na hmotnostní stejnoměrnost.....	23
6.3.1.2	Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu.....	23
6.3.2	Léčivé a pomocné látky používané pro přípravu perorálních prášků s kodeinem.	24
6.3.2.1	Hemihydrát kodein-fosfátu (Codeini phosphatas hemihydricus)	24
6.3.2.2	Uhličitan vápenatý (Calcii carbonas).....	24
6.3.2.3	Fosforečnan vápenatý (Calcii phosphas, Tricalcii phosphas).....	24
6.3.2.4	Oxid křemičitý koloidní bezvodý (Silica colloidalis anhydrica)	24
6.4	Homogenizační experimenty se směsí perorálních prášků s kodeinem	25
6.4.1	Vliv doby mísení na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem...25	
6.4.2	Vliv změny pomocných látek na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem	26

6.4.3	Vliv velikosti a materiálu nádoby na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem	27
6.5	Stabilita léčivých přípravků.....	28
6.5.1	Chemická stabilita	28
6.5.2	Fyzikální stabilita.....	29
6.5.3	Mikrobiologická stabilita	29
6.5.4	Stabilita pevných lékových forem.....	29
7	Experimentální část.....	31
7.1	Použité přístroje.....	31
7.2	Použité léčivé a pomocné látky	32
7.3	Použité metody	33
7.3.1	Distribuce velikosti částic	33
7.3.2	Měření objemu prášků	33
7.3.3	Příprava perorálních prášků s kodeinem	34
7.3.3.1	Mísení a homogenizace směsi v třence s těrkou	34
7.3.3.2	Mísení a homogenizace směsi pomocí zařízení TURBULA® T 2 F	35
7.3.3.3	Plnění tobolek	35
7.3.4	Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu.....	36
7.3.5	Hodnocení mikrobiologické jakosti.....	38
7.3.6	Stabilitní studie perorálních prášků s kodeinem	38
8	Výsledky	39
9	Diskuze.....	67
9.1	Charakterizace látek.....	67
9.2	Porovnání metod homogenizace práškové směsi perorálních prášků s kodeinem	68
9.3	Prodloužení expirace perorálních prášků s kodeinem	69
10	Závěr	72
11	Přílohy.....	74
12	Seznamy.....	82

12.1	Seznam obrázků.....	82
12.2	Seznam tabulek	83
13	Použitá literatura:.....	85

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutické technologie
Školitel:	Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultant:	PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D.
Posluchač:	Mgr. Eva Kasalová
Název rigorózní práce:	Využití mísiče TURBULA® pro homogenizaci perorálních prášků s kodeinem

Tato práce se zabývá přípravou perorálních prášků s hemihydrátem kodein-fosfátu (KodPH) v Ústavní lékárně Institutu Klinické a Experimentální Medicíny pomocí mísičího zařízení TURBULA® a hodnocením homogenity a stability směsi. Byla porovnávána homogenita směsi po mísení pomocí třenky a těrky a pomocí 3D mísiče TURBULA®. Stabilita byla sledována po dobu jednoho roku v souladu s doporučením Českého lékopisu 2017 – Dopln. 2020 Tabulka XVI: Skladování a doba použitelnosti přípravků připravených v lékárně. Prášky připravené oběma metodami mísení vyhovovaly zkoušce na obsahovou stejnoměrnost KodPH. Rozdíl ve variabilitě mísení mezi metodami byl statisticky nevýznamný ($P > 0,05$). Po dobu stabilitní studie byla u všech vzorků zjištěna vyhovující mikrobiologická jakost, nedocházelo k organoleptickým změnám a vzorky vyhovovaly zkoušce na obsahovou stejnoměrnost KodPH. Výhodou mísičího zařízení TURBULA® oproti manuálnímu zpracování je úspora času připravujícího lékárníka.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Lead consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant: PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D.
Student: Mgr. Eva Kasalová
Title of Thesis: The use of TURBULA[®] mixer for homogenization of codeine oral powders

This study focuses on the preparation of oral powders containing codeine phosphate hemihydrate (KodPH) at the Institutional Pharmacy of the Institute of Clinical and Experimental Medicine, using a TURBULA[®] mixer, the homogeneity and stability of the powder were evaluated. The homogeneity of powder mixtures prepared using the mortar and pestle was compared to those prepared with the 3D mixer device TURBULA[®]. Stability was monitored over a one-year period following the recommendations of the Pharmacopoea Bohemica 2017 – Supplement 2020, Table XVI: Storage and shelf life of pharmacy-prepared products. Powders prepared using both mixing methods complied with the content uniformity test for KodPH. The difference in mixing variability between methods was statistically insignificant ($P > 0.05$). During the stability study, all samples exhibited satisfactory microbiological quality, no organoleptic changes were observed, and samples complied with the uniformity of content for KodPH. The advantage of the TURBULA[®] mixing device over manual processing lies in the time savings for the preparing pharmacist.

3 Zadání

Cílem této práce je ověřit účinnost postupu mísení v mísicím zařízení TURBULA[®] k dosažení homogenity směsi pro přípravu perorálních prášků. V teoretické části bude zpracován přehled o mísení a mísicích metodách, perorálních prášcích, pomocných látkách a hodnocení stability přípravků se zaměřením na přípravu perorálních prášků s kodeinem v Ústavní lékárně Institutu klinické a experimentální medicíny (ÚL IKEM).

Praktická část je zaměřena na porovnání mísení a homogenizaci pomocí tradiční techniky za využití třenky s těrkou a mechanizovaného postupu s pomocí mísicího zařízení TURBULA[®]. Bude porovnávána homogenizační efektivita mísení pomocí obou technik. Součástí práce je proto i vývoj analytické metody pro stanovení kodeinu v práškové směsi.

Druhým cílem této rigorózní práce je sledovat stabilitu připravených perorálních prášků s kodeinem po dobu jednoho roku za účelem prodloužení jejich expirace. Vzorky budou hodnoceny organolepticky, zkoušeny na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu a na mikrobiologickou jakost.

4 Použité zkratky a symboly

Symbol	Jednotka	Význam
CaC	-	Uhličitan vápenatý (Calcii carbonas)
CaP	-	Fosforečnan vápenatý (Calcii phosphas, Tricalcii phosphas)
CaP Typ I	-	Fosforečnan vápenatý Typ I (Dr. Kulich Pharma)
CaP Typ II	-	Fosforečnan vápenatý Typ II (FAGRON a.s.)
CFU	-	Počet kolonií (Colony Forming Units)
Cps	-	Tobolky
ČL	-	Český lékopis
d ₁₀	μm	Rozměr částic odpovídající 10 % kumulativní četnosti
d ₅₀	μm	Rozměr částic odpovídající 50 % kumulativní četnosti, střední velikost částic
d ₉₀	μm	Rozměr částic odpovídající 90 % kumulativní četnosti
F, F krit	-	<i>ANOVA</i> : konstanta
h	mm	výška kužele prášku
IKEM	-	Institut klinické a experimentální medicíny
IPLP	-	Individuálně připravovaný léčivý přípravek
KodPH	-	Hemihydrát kodein-fosfátu
LP	-	Léčivý přípravek
MS	-	<i>ANOVA</i> : střední čtverec
r	mm	Poloměr kuželu
RSD	%	Relativní směrodatná odchylka
SOP UL	-	Standardní operační postup Ústavní lékárny
T	s	Lavinový čas
t ₀	-	Čas přípravy
t ₉₀	-	90 dní od přípravy
t ₁₈₀	-	180 dní od přípravy
t ₂₇₀	-	270 dní od přípravy
t ₃₆₀	-	360 dní od přípravy

TAMC	-	Celkový počet aerobních mikroorganismů
TYMC	-	Celkový počet kvasinek/plísní
ÚL IKEM	-	Ústavní lékárna, Institut klinické a experimentální medicíny
USP	-	Americký lékopis, United States Pharmacopoeia
V_0	ml	Sypný objem
V_t	ml	Setřesný objem
$^{\circ}C$	-	Stupně Celsia
α	$^{\circ}$	Sypný úhel
α'	$^{\circ}$	Lavinový úhel
ρ	g/ml	Hustota práškové směsi
$\rho_{\text{setřesná}}$	g/ml	Setřesná hustota práškové směsi
$\rho_{\text{sypná}}$	g/ml	Sypná hustota práškové směsi
\emptyset	-	Průměr

5 Úvod

Tobolky patří mezi nejpoužívanější lékové formy. Častou činností lékáren je příprava práškové směsi ve složení odpovídajícímu individuálním potřebám pacienta a její rozplnění do tobolek. Pacientovi je tak možné podat léčivo v dávce, ve které není standardně vyráběné ve formě registrovaného přípravku, případně připravit směsi, jejichž stabilita by nebyla dostatečně dlouhá pro výrobu ve větším měřítku. Příkladem mohou být již dlouhodobě zavedené receptury individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP), jako jsou například perorální prášky s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciové prášky s kodeinem).

Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) se zaměřuje na transplantace a péči o transplantované pacienty. Právě transplantovaní pacienti mohou trpět na chronické průjmy, což může ovlivnit vstřebávání dalších léčiv. Kalciové prášky s kodeinem, které jsou užívány při chronických průjmech, jsou pro tyto pacienty často připravovány v Ústavní lékárně IKEM (ÚL IKEM). Pro mísení a homogenizaci této směsi se tradičně využívá třenka s těrkou. Od roku 2019 je v ÚL IKEM používáno mísicí zařízení TURBULA®. Ačkoliv použití zařízení TURBULA® zrychlilo a usnadnilo přípravu směsi perorálních prášků s kodeinem, pro standardizované použití zařízení TURBULA® je nutné metodu přípravy validovat.

6 Teoretická část

6.1 Perorální prášky (pulveres perorales)

Perorální prášky jako lékovou formu je možné definovat dle Českého lékopisu (ČL) jako „*Přípravky tvořené pevnými sypkými suchými částicemi různého stupně rozdrobnění*“ [1]. Může se jednat o jednosložkovou nebo vícesložkovou směs. Při perorálním podání jsou přímo polykány a zapíjeny vodou nebo jinou tekutinou. Mohou být také podávány rozpuštěné nebo dispergované v dané tekutině. Způsob přípravy rozděluje perorální prášky na dělené a nedělené nebo jednodávkové a vícedávkové. Oproti tekutým lékovým formám je výhoda perorálních prášků jako pevné lékové formy jejich delší stabilita a doba použitelnosti. Při přípravě většinou není potřeba používat antioxidanty nebo konzervační látky. [1, 2]

6.1.1 Tobolky (capsulae)

Prášky a jejich směsi mohou sloužit jako meziprodukt pro výrobu tablet, případně jako náplň pro tobolky. Tobolka je pevná léková forma s uzavřeným systémem, tvořená tvrdými nebo měkkými obaly. Tobolky existují v různých tvarech nebo velikostech. Mohou obsahovat kromě prášku také směs o polotuhé nebo tekuté konzistenci. Dle Českého lékopisu je možné rozdělit tobolky na několik druhů: tvrdé, měkké, enterosolventní, s modifikovaným (řízeným) uvolňováním a škrobové tobolky. [1–3] Pro přípravu tobolek s obsahem prášku je možné použít jakýkoli druh tobolek, ovšem nejčastěji jsou používány tvrdé tobolky. Naopak pro přípravu tobolek s tekutým obsahem jsou nejčastěji používány tobolky měkké. Obal tvrdé tobolky je většinou tvořen želatinou, může být ale také například z hypromelosy. Skládá se ze dvou válcovitých částí. Do jedné části se plní obsah a tobolka se uzavře nasazením druhé části. [1–3]

Podle Českého lékopisu je nutné tobolky skladovat při teplotě do 30 ° C a musí vyhovovat zkouškám na stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahovou stejnoměrnost, hmotnostní stejnoměrnost a rychlost uvolnění léčiva. Konkrétně se jedná o zkoušky 2.9.40, 2.9.6 zkouška B (při obsahu léčivé látky menším než 2 mg nebo menším než 2 % hmotnosti tobolky), 2.9.5 a jedné ze zkoušek popsanych ve

článek 2.9.3. Zároveň je nutné zajistit mikrobiologickou jakost pro splnění kritérií tabulky 5.1.4-1 Českého lékopisu. Počet přítomných mikroorganismů je v lékové formě vyjádřen jako počet kolonií (CFU). Tobolky jsou pevné přípravky pro perorální podání, ve kterých se může nacházet maximálně 10^3 CFU/g celkového počtu aerobních mikroorganismů (TAMC) a 10^2 CFU/g celkového počtu kvasinek/plísní (TYMC). V tobolkách nesmí být přítomna Escherichia Coli. [1]

6.1.2 Tokové (sypné) vlastnosti prášků

Jednodávkové práškové směsi pro perorální podání je nutné při přípravě vždy rozdělit na jednotlivé dávky. Pro rovnoměrné rozdělení prášku do tobolek je nutné, aby měla prášková směs dobré tokové vlastnosti. Tokové vlastnosti jsou ovlivněny velikostí částic, jejich tvarem a povrchem, elektrostatickým nábojem a přítomností vlhkosti v práškové směsi. Pokud začnou jednotlivé komponenty prášku segregovat, směs začne lepit nebo prášit, může se jednat o prášek se špatnými tokovými vlastnostmi. I v případě, že prášková směs vypadá na první pohled v pořádku, tokové vlastnosti nemusí být dostatečné pro přípravu tobolek. Takový problém je možné zjistit až například nevyhovujícími výsledky zkoušky na hmotnostní stejnoměrnost. Proto by měly být při přípravě použity pomocné látky, které zlepšují tokové vlastnosti směsi. [2]

6.1.2.1 Tok prášku

Pro charakterizaci sypných (tokových) vlastností prášku je možné použít několik metod dle ČL, jako např. měření statického a dynamického sypného úhlu (vč. lavinového testování), určení indexu stlačitelnosti nebo Hausnerova poměru, měření rychlosti sypání otvorem násypky, nebo využití smykové cely. [1, 4]

Sypný úhel α [°] je úhel, který vznikne nasypáním prášku pomocí násypky na plochý rovný povrch o určitém průměru; důležitá je přitom také vzdálenost od základny. Vzniká kužel, z něhož je možné sypný úhel vypočítat podle Rovnice 1

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (1)$$

Kde h [mm] je vzdálenost mezi vodorovnou základnou kuželu a vrcholem. Hodnota r [mm] je poloměr kuželu.

Hodnocení tokových vlastností dle sypného úhlu je rozděleno do 7 kategorií, kdy výborné tokové vlastnosti má prášek se sypným úhlem 25-30 °, zatímco velmi, velmi špatné tokové vlastnosti se sypným úhlem větším než 66 °. [1, 4]

Tokové vlastnosti prášku jsou ovlivněny také interakcemi mezi částicemi. Když je prášková směs převedena do měřicí nádoby (nejčastěji válce), zaujímá určitý objem V_0 [ml]. Tento objem netvoří pouze samotné částice prášku, ale také prázdný prostor mezi částicemi. Poměr mezi hmotností tohoto prášku a jeho sypným objemem určuje sypanou hustotu $\rho_{\text{sypaná}}$ [g/ml]. Mechanickým sklepáváním práškové směsi v měřicí nádobě dochází ke vzniku bližších kontaktů mezi jednotlivými částicemi a objem se zmenší na setřesný objem V_t [ml]. Hmotnost směsi je stále stejná a poměrem se setřesným objemem určí setřesnou hustotu $\rho_{\text{setřesná}}$ [g/ml]. Z těchto hodnot je možné získat index stlačitelnosti (Carr index) [%] a Hausnerův poměr. Jsou popsány v Rovnicích 2 a 3, díky nim je možné odhadnout míru interakcí mezi částicemi prášku. [1, 4]

$$\text{index stlačitelnosti} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_t}{V_0} = 100 \cdot \frac{\rho_{\text{setřesná}} - \rho_{\text{sypaná}}}{\rho_{\text{setřesná}}} \quad (2)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_0}{V_t} = \frac{\rho_{\text{setřesná}}}{\rho_{\text{sypaná}}} \quad (3)$$

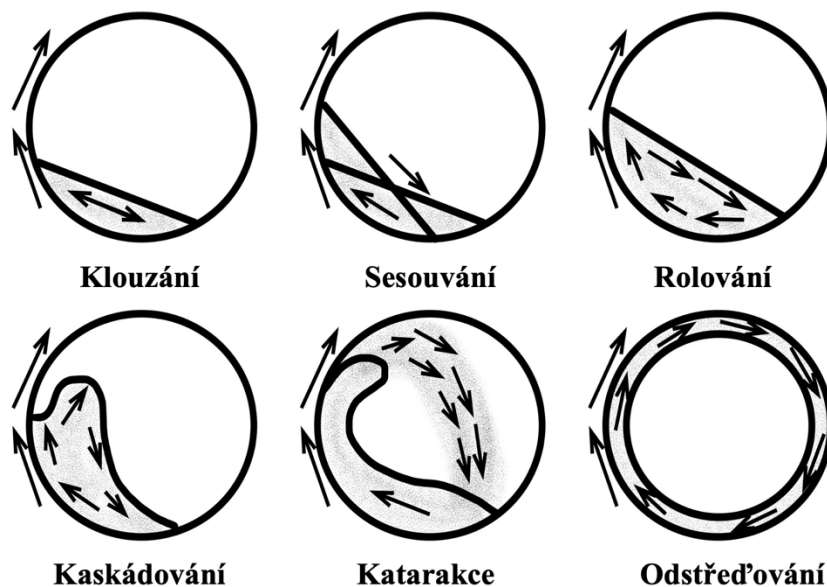
Kde V_0 = sypaný objem [ml], V_t = konečný setřesný objem [ml],
 $\rho_{\text{sypaná}}$ = sypaná hustota [g/ml] a $\rho_{\text{setřesná}}$ = setřesná hustota [g/ml].

Hodnoty jsou ovlivněny použitou metodou a manipulací s práškem, mezi hlavní faktory patří průměr použité měřicí nádoby, počet sklepnutí prášku, hmotnost materiálu, rotace vzorku během třesení. Charakteristika toku je rozdělena do 7 kategorií. Prášek s výbornými tokovými vlastnostmi má index stlačitelnosti 1-10 % a Hausnerův poměr 1,00-1,11, s velmi, velmi špatnými má index stlačitelnosti větší než 38 % a Hausnerův poměr větší než 1,60. [1, 4]

Rychlost sypaní otvorem násypky je měřena jako hmotnost prášku, která se vysypala za čas z daného typu zásobníku (válce, nálevky). Je třeba vždy definovat experimentální metodu tvarem a průměrem otvoru, materiálem zásobníku a průměrem a výškou lože prášku. [1]

Smykovou celu je možné si představit jako nádobu rozdělenou na nepohyblivou část a pohyblivý prstenec. Po naplnění vzorkem se měří síla potřebná k horizontálnímu posunu prstence s práškem po rovině s vrstvou prášku. [1, 5] Využitím metody smykové cely je možné získat řadu parametrů, jako jsou například mez toku, úhel vnitřního tření, tokový faktor, tlaková pevnost a pevnost v tahu.

Pro hodnocení je možné využít i metody, které nejsou lékopisné, jako lavinové testování prášku. Pomocí rotujícího zařízení (ve tvaru cylindru nebo bubnu) probíhá lavinové testování prášku. Tok prášku v zařízení popisuje obrázek 1. Mechanismy toku prášku při lavinovém testování se uplatňují také při mísení práškové směsi. Fotobuňkou nebo kamerou jsou detekovány laviny. Z nich je možné získat parametry pro hodnocení toku prášku, jako lavinový úhel α' [°] a lavinový čas T [s]. Prášky s lepšími tokovými vlastnostmi mají tendenci pohybu kaskádovitěho až peřejovitěho, lavinový čas je menší. Naopak prášky s horšími tokovými vlastnostmi se mohou spíše pohybovat klouzavým a sesuvným pohybem, lavinový čas se prodlužuje. Měření je ovlivněno několika parametry, například rychlostí rotujícího zařízení, nebo množstvím měřené práškové směsi. [4, 6, 7]



Obrázek 1: Tok prášku v rotujícím zařízení při lavinovém testování prášku, upraveno dle [7]

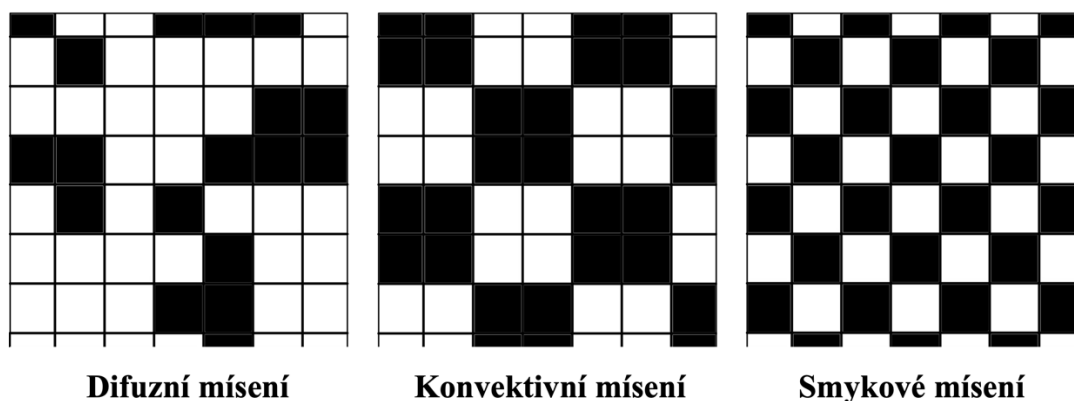
6.2 Mísení

Mísení neboli míchání je proces, při kterém dochází k pronikání jednotlivých částic alespoň dvou látek mezi sebe. Cílem samotného mísení je vytvoření homogenní (stejnorodé) směsi. Při jejím tvoření proti sobě působí mísení a segregace. Existuje řada faktorů, které mísení prášků mohou zkomplikovat, například rozdíl velikosti částic a jejich hustoty, jejich elektrostatický náboj, ale také volba mísiče, jeho tvar, velikost, rychlost mísení a stupeň zaplnění. [8–10]

Při mísení pomocí třenky a těrky je třeba použít metodu tzv. geometrického ředění směsi. Nejdříve by se měla navážet složka s nejmenší hmotností a měla by se smíchat se stejným množstvím plniva nebo složky s druhou nejmenší hmotností. Postupně se přidává druhá nebo další složka směsi v množství odpovídající již navážené práškové směsi v třence. Tento proces se opakuje, dokud není celá směs prášků smíchána. V průběhu mísení by nemělo docházet k adsorpci léčivé látky na třenku, těrku nebo také mísicí nádobu. Pravděpodobnost této adsorpce se sníží použitím tzv. sendvičové metody mísení a plnění mísicí nádoby. Pokud je připravována prášková směs s malým množstvím účinné látky pomocí třenky a těrky, mělo by být prvně do třenky naváženo plnivo a až poté léčivá látka, zejména pak při použití třenky s póry. Jelikož při mísení může docházet ke vzniku elektrostatického náboje mezi částicemi, je vhodné použít vhodné pomocné látky (jako například koloidní oxid křemičitý). [2]

6.2.1 Mechanismy mísení

Mísení prášků za použití mechanických zařízení využívá 3 principy mísení: difuzní, konvektivní a smykové. Jednotlivé principy popisuje obrázek 2. Difuzní mísení je založeno na působení gravitace. Distribuce částic je při tomto mísení náhodná. Difuzním mísením jsou míseny směsi v rotačních mísičích, například mísič tvaru V (zvaný V blender), bin blender nebo TURBULA[®]. Při konvektivním mísení dochází ke změně polohy sousedících shluků částic za pomoci aktivních míchadel (lopatek). Tímto způsobem hlavně mísí páskový (žebrový) nebo vrtulový mísič. Míchání s využitím smykových nebo střižových sil mísí pomocí míchadel a nárazů do stěn nádoby. Tyto síly se uplatňují u mísičů planetárních nebo vysokorychlostních. [10, 11]

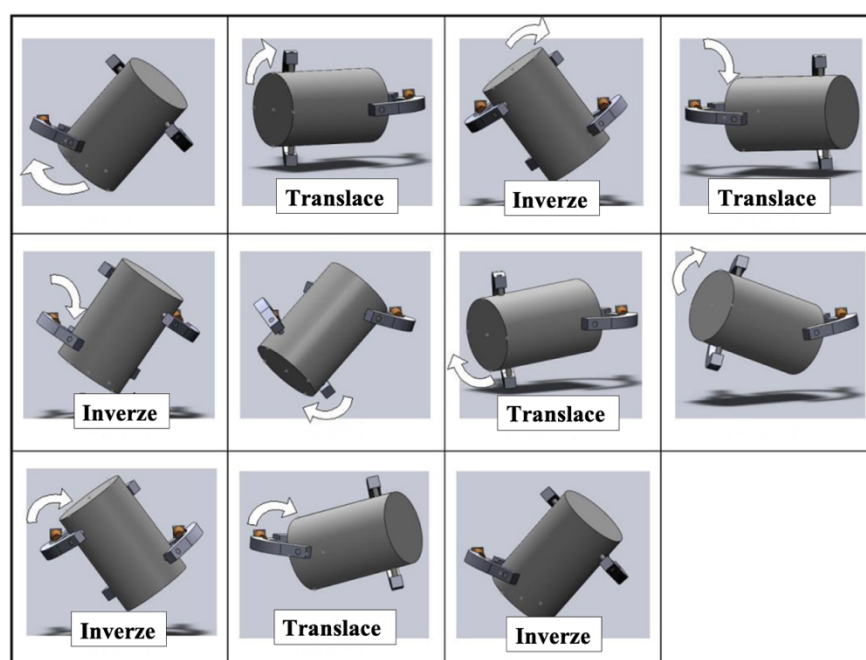


Obrázek 2: Mechanismus pohybu částic při mísení, upraveno dle [12]

6.2.2 TURBULA®

Jeden z míšičů, míšičích difuzním mísením, je TURBULA®. Jedná se o rotační míšič s trojrozměrným pohybem. Zařízení slouží k mísení a homogenizaci práškových směsí s rozdílnou velikostí částic. Díky uzavřenému systému mísení zajišťuje TURBULA® bezprašný provoz. Zařízení má také další výhody, jako jsou například jednoduché čištění, údržba i samotná manipulace. Míšič je využíván v celé řadě odvětví a průmyslů: keramický, elektrotechnologický, kosmetický, farmaceutický a chemický. Využívá se také v analýze nebo potravinářství. [13]

Pohyby zařízení při mísení popisuje obrázek 3.

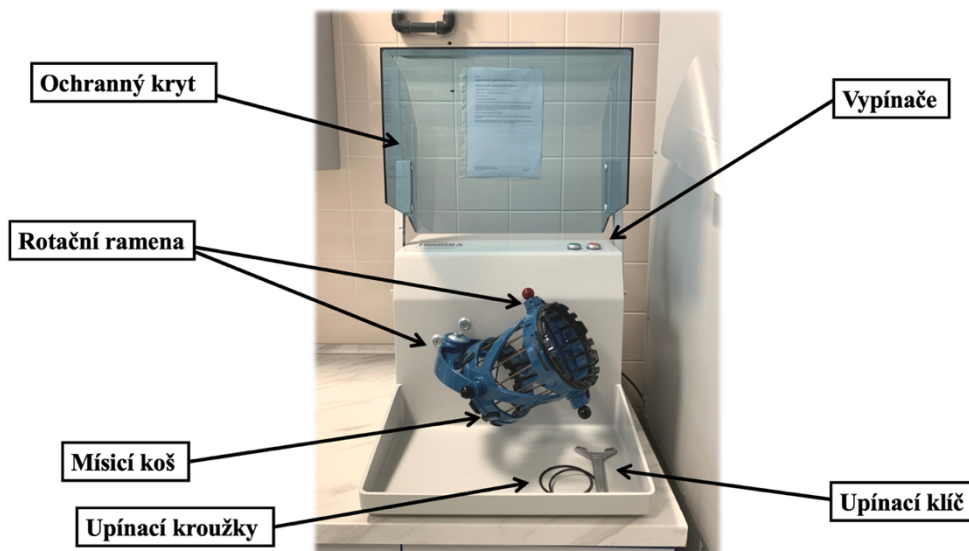


Obrázek 3: Rotace, translace a inverze zařízení TURBULA®, upraveno podle [12]

Aktuálně nejmenší nabízený model mísiče TURBULA® je model T 2 F s následujícími parametry: šířka 501 mm, výška 393 mm (772 mm při otevřeném krytu), hloubka 608 mm a hmotnost 37,5 kg. Pro mísení je možné použít jakoukoli mísicí nádobu, ovšem o maximální velikosti 2 litry. Je možné nastavit 5 různých rychlostí obrátek za minutu (23, 34, 49, 75 nebo 101). Před zapnutím zařízení se mísicí nádoba vloží do mísicího koše, gumičky na koši se utáhnou pomocí upínacího klíče a přes víčko nádoby se natáhnou upínací kroužky. Nádoba se následně zakryje ochranným krytem a mísič se zapne. Zařízení je zobrazeno a popsáno na obrázku 4. [13, 14]



Mísicí nádoba umístěná v zařízení TURBULA® s otevřeným a uzavřeným ochranným krytem



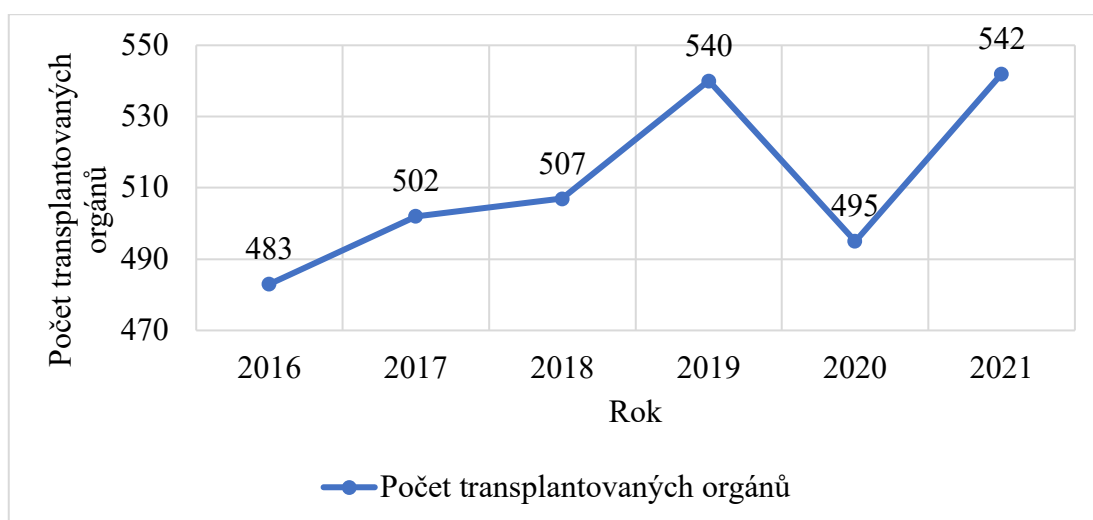
Mísicí zařízení TURBULA® s popisem

Obrázek 4: Zařízení TURBULA® v ÚL IKEM

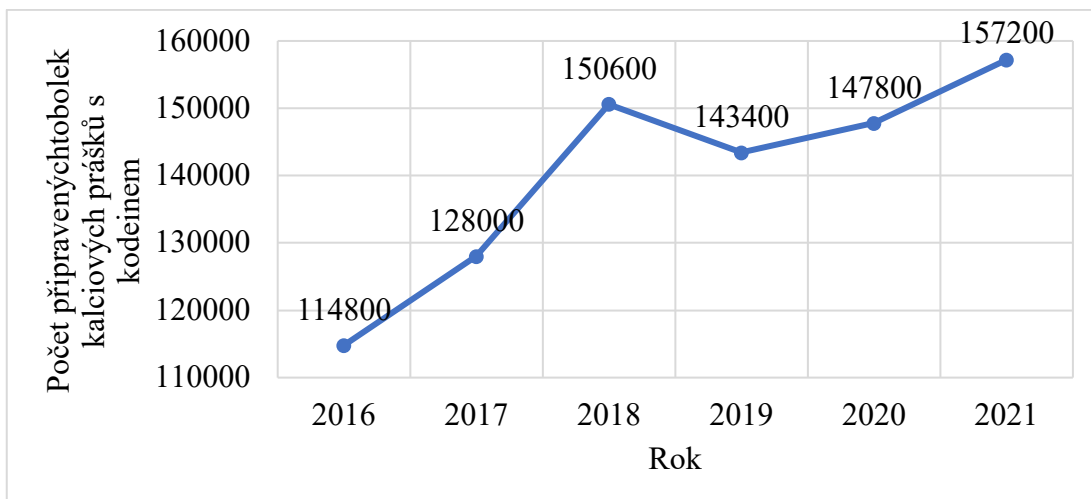
6.3 Využití směsi perorálních prášků s kodeinem v ÚL IKEM

Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) je pracoviště, které se převážně specializuje na transplantace a péči o transplantované pacienty. Právě zejména pacienti po transplantaci mohou trpět na chronické průjmy, které mohou mít vliv na vstřebávání léčiv, například imunosupresiv. V Ústavní lékárně IKEM je standardizovaně připravována směs perorálních prášků s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciových prášků s kodeinem), kterou pacienti užívají při chronických průjmech. Tato směs je kromě průjmů užívána taky při syndromu dráždivého tračníku či jiných funkčních onemocněních gastrointestinálního traktu. [15–18]

Od roku 2016 do konce roku 2021 bylo v zařízení IKEM transplantováno celkem 3069 orgánů, jak je popsáno na obrázku 5. V roce 2016 proběhlo 483 transplantací, zatímco v roce 2021 již rekordních 542. Přibývá tedy počet transplantovaných pacientů a zvyšuje se také množství vydávaných kalciových prášků s kodeinem v ÚL IKEM. V roce 2015 bylo v ÚL IKEM připraveno 114800 tobolek s obsahem kalciových prášků s kodeinem a v roce 2021 již 157200 tobolek dle programu Lekis pro Windows v ÚL IKEM. Zvyšující se počet připravovaných kalciových prášků s kodeinem popisuje obrázek 6. [19]



Obrázek 5: Počet transplantovaných orgánů v zařízení IKEM v letech 2015-2021 [19]



Obrázek 6: Počet připravených tobolek kalciových prášků s kodeinem v letech 2015-2021

Směs pro přípravu tobolek užívaných při průjmu, kalciové prášky s kodeinem, je připravovaná v lékárně IKEM standardizovaným způsobem po 600 kusech. Na přípravu je vypracovaný technologický předpis (standardní operační postup), který je průběžně aktualizován. Složení směsi popisuje tabulka 1.

Tabulka 1: Magistraliter receptura kalciových prášků s kodeinem [18]

Kalciové prášky s kodeinem 7,5 mg 200 cps	
Codeini phosphatis hemihydr.	0,0075
Calcii carbonici	0,2
Calcii phosphorici	0,2
M. f. plv. Da ad cps.	
D. t. dos.	No. CC (ducenti)
D.S.: 2 tobolky při průjmu, lze opakovat à 4 hod.	

Léčivé a pomocné látky pro přípravu 600 cps	
Calcii carbonas	120,0 g
Calcii phosphas	120,0 g
Codeini phosphas hemihydricus	4,5 g
Silica colloidalis anhydrica	1,2 g

Kalciové prášky byly připravovány mísením pomocí třenky a těrky následujícím postupem [20]: Ve vhodné třence jsou roztřeny cca 4 g uhličitanu vápenatého (CaC) k zaplnění pórů třenky. Poté se do třenky přidá 4,5 g hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) a 1,2 g bezvodého koloidního oxidu křemičitého a důkladně se promísí. Postupně se přidává celé množství CaC a fosforečnanu vápenatého (CaP) s průběžným promícháním a homogenizací. Pokud dojde ke změně šarží pomocných látek, je nutné ověřit objem směsi ve válci, případně doplnit laktosu a promísit.

Od roku 2019 je v ÚL IKEM pro mísení a homogenizaci práškové směsi pro přípravu kalciových prášků s kodeinem užívané zařízení TURBULA[®], konkrétně model T 2 F. Mísicí proces za pomoci zařízení TURBULA[®] je nutné validovat.

Technologický postup pro přípravu kalciových prášků s kodeinem za využití mísicího zařízení TURBULA[®] je následující [21]:

Podle objemu fosforečnanu vápenatého (CaP) je určena velikost mísicí nádoby (při objemu 30 g CaP do 90 ml nádoba 1250 ml, při větším objemu nádoba 2000 ml).

Do mísicí nádoby se naváží 60 g uhličitanu vápenatého (CaC). V třence se smísí navážka hemihydrátu kodein-fosfátu s cca 10 g CaC z mísicí nádoby. Tato směs se po homogenizaci v třence navrství do mísicí nádoby na vrstvu CaC. Ve stejné třence se postupně promísí navážka 1,2 g bezvodého koloidního oxidu křemičitého se s 60,0 g CaC, směs se opět převede do mísicí nádoby. Rovnou do mísicí nádoby se poté přidá 120,0 g fosforečnanu vápenatého (CaP). Směs se v zařízení TURBULA[®] mísí po dobu 15 minut při 49 obrátkách za minutu. Pomocí přístroje ProFiller 3780 je připravená směs plněna do tobolek o velikosti č. 00 nebo č. 0 po 300 tobolekách.

6.3.1 Kontrola připravených perorálních prášků s kodeinem

V ÚL IKEM jsou připravované perorální prášky s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciové prášky s kodeinem) pravidelně kontrolovány. Provádí se zkoušky na hmotnostní stejnoměrnost a obsah hemihydrátu kodein-fosfátu dle aktuální verze Českého lékopisu. [21]

6.3.1.1 Zkouška na hmotnostní stejnoměrnost

Hmotnostní stejnoměrnost kalciových prášků s kodeinem se v ÚL IKEM provádí vždy v den přípravy. Slouží ke kontrole správné funkce a nastavení přístroje ProFiller 3780. Postupuje se dle Českého lékopisu, článku 2.9.5 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem. Odebere se 20 tobolek z následujících oblastí přístroje pro plnění tobolek: 4 z levé horní části, 4 z pravé horní části, 4 ze středu, 4 z levé spodní části a 4 z pravé spodní části. Tobolky jsou zváženy na analytické váze s přesností na 0,001 g. Od těchto hmotností se odečte průměrná hmotnost prázdné tobolky, která se stanoví jako průměrná hmotnost 20 prázdných tobolek dané šarže. Směs kalciových prášků s kodeinem tvoří práškový obsah tobolek, prášková směs má průměrnou hmotnost větší než 300 mg. Podle článku 2.9.5 se v hmotnosti mohou maximálně 2 tobolky lišit o více než 7,5 %, a žádná se nesmí lišit o více než 15 %. [1, 22]

6.3.1.2 Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu

Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) je stanoven podle Validační zprávy VALIDACE METODY PRO STANOVENÍ OBSAHU KODEIN-FOSFÁTU V KALCIOVÝCH PRÁŠCÍCH [23]. Pomocí spektrofotometru je měřena absorbance světla zkoumaného vzorku a standardu (hemihydrát kodein-fosfátu) v roztoku chloroformu oproti chloroformu při vlnové délce 430 nm. Deklarovaný obsah KodPH v jedné tobolce je 1,83 %.

Povolené odchylky vychází ze zkoušky B lékopisného článku 2.9.6 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem. [1]. Ke zkoušení v ÚL IKEM je tato zkouška následovně modifikovaná. V Českém lékopise je zkouška uvedená pro 10 tobolek, zkoušení na obsah KodPH je v ÚL IKEM prováděno pro 5 tobolek. Modifikované jsou též maximální možné odchylky obsahu KodPH. Dle Českého lékopisu se jeden obsah může od průměru lišit o 15 % a žádný obsah nesmí být mimo rozmezí o 25 %. Žádný stanovený obsah KodPH v podmínkách ÚL IKEM nesmí mít větší odchylku než 15 %, obsah v jedné tobolce musí být v rozmezí 1,55 % - 2,11 %. Při každém stanovení je rovnou spočítána relativní směrodatná odchylka (RSD). Maximální hodnota RSD je 5 %. Tento limit je odvozen z článku <905> Amerického lékopisu (USP). [1, 23–26]

6.3.2 Léčivé a pomocné látky používané pro přípravu perorálních prášků s kodeinem.

6.3.2.1 Hemihydrát kodein-fosfátu (Codeini phosphatas hemihydricus)

Jedna z látek užívaných při průjmech je právě kodein ve formě soli jako hemihydrát kodein-fosfát. Jako hromadně vyráběný léčivý přípravek je užíván k léčbě suchého kašle, a nebo jako analgetikum v monoterapii nebo kombinaci s neopioidním analgetikem. Individuálně připravované léčivé přípravky s obsahem hemihydrátu kodein-fosfátu jsou užívány v kombinaci s uhličitánem a fosforečnanem vápenatým jako směs užívaná při průjmech. Jedná se o bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo malé bezbarvé krystaly, je velmi snadno rozpustný ve vodě. [1, 15, 18, 30]

6.3.2.2 Uhličitán vápenatý (Calcii carbonas)

Uhličitán vápenatý je jako pomocnou látku možné zařadit mezi plniva. Může být užíván i pro svůj farmakologický účinek. Uhličitán hořečnatý zásaditý těžký (Magnesii subcarbonas ponderosus) tvoří s uhličitánem vápenatým směs užívanou při hyperaciditě a k léčbě bolesti při peptidickém vředu a gastroezofageálním refluxu. V kalciových prášcích s kodeinem má účinek jako obstipans, a také jako plnivo. Dávka 1200 mg dvakrát denně může zmírnit průjem. Uhličitán vápenatý je bílý až téměř bílý prášek prakticky nerozpustný ve vodě. [1, 27, 31–33]

6.3.2.3 Fosforečnan vápenatý (Calcii phosphas, Tricalcii phosphas)

Fosforečnan vápenatý je plnivo s dobrými tokovými vlastnostmi. Je také součástí doplňkových krmiv pro psy jako zdroj vápníku a fosforu. V magistraliter přípravě s kodeinem a uhličitánem vápenatým je využíván jako plnivo. Jedná se o bílý nebo téměř bílý prášek obsahující vápenaté fosforečnany, prakticky nerozpustný ve vodě. Může mít vzorec $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ nebo $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$. Je vyráběn v několika variantách od různých výrobců jako granulát nebo jemný prášek. [1, 27, 34, 35]

6.3.2.4 Oxid křemičitý koloidní bezvodý (Silica colloidalis anhydrica)

Pro zlepšení tokových vlastností je do směsi kalciových prášků s kodeinem přidáván koloidní oxid křemičitý bezvodý. Jeho částice o velikosti asi 15 nm vyplňují povrchové nerovnosti částic práškové směsi, do které je přidán. Tyto částice se tak

stávají hladšími a sníží se tření mezi jednotlivými částicemi směsi. Je součástí plnicí směsi do tobolek společně s kukuřičným škrobem a laktosou pod obchodním názvem AmylFarm®. Využívá se také při přípravě a výrobě emulzí, gelů a polotuhých přípravků jako stabilizátor. Vzhledově je to bílý nebo téměř bílý jemný amorfní prášek, prakticky nerozpustný ve vodě. [1, 27–29]

6.4 Homogenizační experimenty se směsí perorálních prášků s kodeinem

V roce 2020 byly provedeny v ÚL IKEM homogenizační experimenty s perorálními prášky s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciovými prášky s kodeinem) za využití mísiče TURBULA®. Ve vypracovaném Protokolu [36] se sledoval vliv materiálu mísicí nádoby, její velikosti, doby míchání a změny pomocných látek na homogenitu prášku. V první části přípravy (vrstvení léčivých a pomocných látek do mísicí nádoby) bylo postupováno podle standardního operačního postupu (SOP) 301 ÚL IKEM již zmíněného výše. Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) byl stanoven spektrofotometricky dle postupu v bodě 6.3.1.2 Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu, respektive SOP UL 800 Technologické předpisy – kontrola LP – Kalciové prášky s kodeinem – stanovení obsahu kodeinu. [21, 25, 36]

6.4.1 Vliv doby mísení na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem

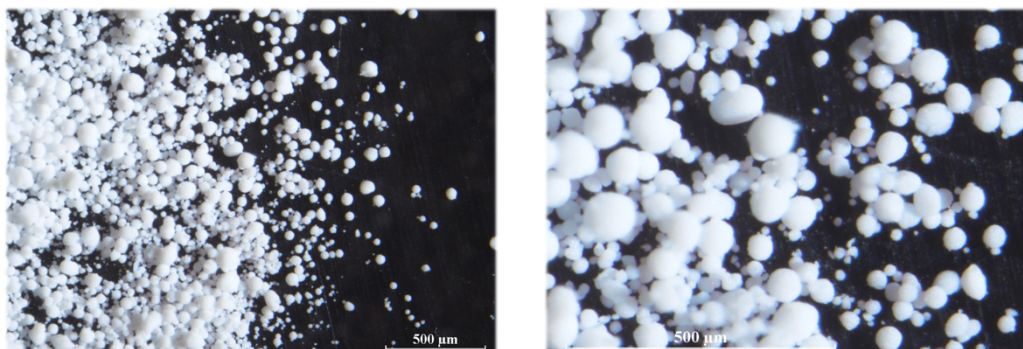
Na optickém mikroskopu byla pozorována připravená směs, ve které byla místo hemihydrátu kodein-fosfátu použita laktosa obarvená Eosinem jako modelová látka. Ze 2 připravených šarží práškové směsi v množství pro 600 tobolek byly odebírány vzorky po 5, 10, 15, 20 a 40 minutách. Vzorky po 5 a 10 minutách měly pozorovatelné nerozmíchané shluky částic. Mezi vzorky po 15 a 20 minutách nebyl pozorovaný rozdíl. I po 40 minutách nedocházelo k rozdělování složek. Na základě tohoto experimentu byla zvolena jako optimální doba mísení této směsi 15 minut. [36]

6.4.2 Vliv změny pomocných látek na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem

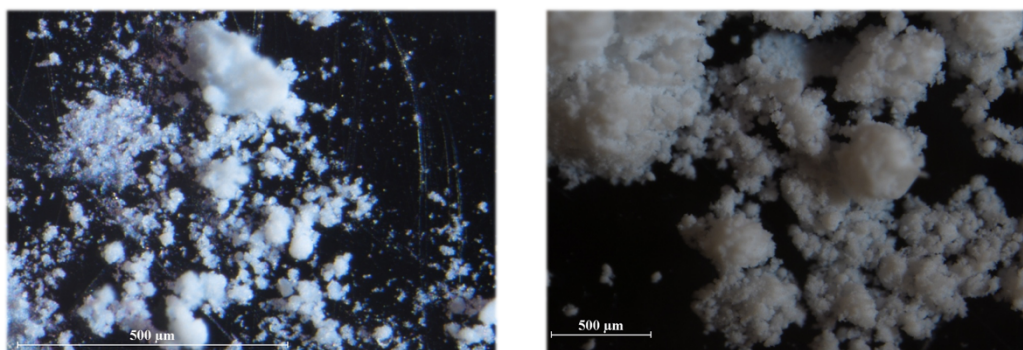
Fosforečnan vápenatý (CaP) je do ÚL IKEM dodáván dodavateli Dr. Kulich Pharma, s.r.o. a FAGRON a.s. Již podle velikosti nádoby, ve které je tato pomocná látka dodávána, je možné odhadnout objem fosforečnanu vápenatého. Dle evidence ÚL IKEM byly kalciové prášky s kodeinem v letech 2020-2022 připravovány z CaP rozdílných šarží o různých objemech a vlastnostech. Objem 30 g prášku CaP měl objem v rozmezí od 50 ml do 112 ml.

Byl sledován vliv změny šarže CaP na homogenitu směsi [36]. Při stejné hmotnosti 30 g měl prášek CaP dodaný firmou Dr. Kulich Pharma, s.r.o objem 50 ml, zatímco prášek CaP dodaný firmou FAGRON a.s. objem 82 ml. Byly pojmenovány jako CaP Typ I (Dr. Kulich Pharma, s.r.o.) a CaP Typ II (FAGRON a.s.)

Na obrázku 7 je možné porovnat shluky částic obou typů fosforečnanu vápenatého (CaP) pod elektronovým mikroskopem [36]. CaP Typ I byl tvořen sférickými shluky částic, zatímco CaP Typ II tvořily nepravidelné částice.



CaP Typ I



CaP Typ II

Obrázek 7: Shluky částic fosforečnanu vápenatého [36]

Tabulka 2: Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) v kalciových prášcích s kodeinem připravených ze dvou typů fosforečnanu vápenatého [36]

Použitý fosforečnan vápenatý	Ø obsah KodPH [%]	Maximální odchylka stanoveného obsahu KodPH od deklarovaného obsahu * [%]	RSD [%]
CaP Typ I	1,72	6,01	4,21
CaP Typ II	1,76	3,83	4,43
* deklarovaný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) = 1,83 %			

Výsledky obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) připravených kalciových prášků s kodeinem z obou typů CaP jsou shrnuty v Tabulce 2. Pro mísení směsi kalciových prášků s kodeinem za využití CaP Typ I byla využívána skleněná nádoba o objemu 1 litru, která s celkovým objemem směsi 390 ml byla naplněna na 39 %. Použitím plastové 2 litrové nádoby se mísila směs s CaP Typ II o celkovém objemu 550 ml a zaplněním 27,5 %. Kalciové prášky s CaP Typ I obsahovaly průměrně 1,72 % KodPH, maximální odchylka od stanoveného obsahu byla 6,01 % a relativní směrodatná odchylka (RSD) vyšla 4,21 %. Druhé kalciové prášky připravené z CaP Typ II měly průměrný obsah 1,76 % KodPH s maximální odchylkou 3,83 % a RSD 4,43 %. Výsledky ukázaly, že metodu mísení je možné použít u více typů CaP, vždy je ale nutné ji přizpůsobit vlastnostem použitého fosforečnanu vápenatého. [21, 36]

6.4.3 Vliv velikosti a materiálu nádoby na homogenitu směsi perorálních prášků s kodeinem

Mísicí nádoba nesmí být zaplněna na více než 50 %, aby byla zachována účinnost mísení [14]. Směs v množství na přípravu 600 tobolek kalciových prášků s kodeinem byla mísená v plastové nádobě o objemu 2 litry. Ovšem směs s CaP Typ I se lepila na stěny této plastové nádoby a nádoba byla naplněna pouze na 19,5 %. Proto byla pro směs s CaP Typ I zvolena pro mísení nádoba skleněná o objemu 1 litru. Využití menší nádoby minimalizovalo povrch, na který mohl prášek ulpívat. [9, 36]

Dále byl proveden experiment, při kterém byly připraveny dvě plné dávky prášku pro 600 tobolek kalciových prášků s kodeinem za využití CaP Typ I. Jedna směs byla

mísena v plastové nádobě a druhá ve skleněné nádobě. Obě nádoby měly objem 1000 ml. Výsledky obsahu KodPH v připravených kalciových práscích s kodeinem popisuje Tabulka 3.

Směs připravena mísením ve skleněné nádobě měla průměrný obsah KodPH 1,72 % s maximální odchylkou 6,98 % a RSD 4,52 %, zatímco v plastové nádobě měla průměrný obsah 1,78 %, maximální odchylku 9,55 % a RSD 6,02 %. Z výsledků je patrné, že CaP Typ I se lépe mísí ve skleněné nádobě. Jednotlivé obsahy KodPH se mezi sebou lišily méně (nižší RSD) než obsahy KodPH kalciových prášků připravených mísením v plastové nádobě. [36]

Tabulka 3: Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) v kalciových práscích s kodeinem za použití CaP Typ I připravených mísením ve skleněné a plastové nádobě [36]

Použitá mísicí nádoba	Ø obsah KodPH [%]	Maximální odchylka obsahu KodPH od deklarovaného obsahu [%] *	RSD [%]
Plastová 1 litr	1,78	9,55	6,02
Skleněná 1 litr	1,72	6,98	4,52
* deklarovaný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) = 1,83 %			

6.5 Stabilita léčivých přípravků

Léčivé přípravky podléhají změnám v čase, ať už se jedná o přípravky hromadně vyráběné (registrované) nebo individuálně připravované (IPLP). Léčiva musí mít deklarované vlastnosti po celou dobu použitelnosti, znamená to, že musí být chemicky, fyzikálně i mikrobiálně stabilní. Registrované přípravky mají většinou expiraci 2-5 let, zatímco IPLP přípravky v rámci hodin až měsíců. [1, 2, 9]

6.5.1 Chemická stabilita

Chemické změny se mohou týkat léčivých i pomocných látek. U léčivých látek může docházet k jejich inaktivaci, u léčivých i pomocných látek může docházet k chemickým reakcím, kterými mohou vzniknout toxičtější látky. Například isoniazid může degradovat na kancerogenní hydrazin, nebo chloramfenikol na kancerogenní

p-nitrosanilin. Nejčastěji dochází k degradacím pomocí reakcí oxidačně-redukčních a hydrolytických. Při hydrolyze dochází ke štěpení různých vazeb (esterová, amidová nebo laktamová) pomocí vody. Reakce je závislá na pH, teplotě a přítomnosti určitých iontů, které mohou účinkovat jako katalyzátory. Oxidačně-redukčním reakcím je možné zabránit využitím antioxidantů. [2]

6.5.2 Fyzikální stabilita

Léčivý přípravek si během doby použitelnosti musí zachovat i své fyzikální vlastnosti. Nemělo by docházet ke změnám barvy, chuti, pachu, rozpustnosti a dalších organoleptických vlastností. Fyzikální nestabilita se projevuje např. jako oddělování fází u makrodisperzí (polotuhých přípravků, suspenzí a emulzí), krystalizace látky z roztoku, sublimace nebo vypařování. Průběh změn je závislý na pH, teplotě, vlhkosti, použitých pomocných látkách a jejich vlastnostech. Využitím hygroskopických pomocných látek může docházet ke zvýšení obsahu vody a změně vlastností léčivého přípravku. [2, 9]

6.5.3 Mikrobiologická stabilita

Ke kontaminaci mikroorganismy může docházet během přípravy nebo výroby léčivého přípravku, při jeho skladování nebo během užívání pacientem. Může docházet ke kontaminaci a růstu mikroorganismů z řad bakterií, kvasinek či plísní. Některé lékové formy mohou být náchylnější k mikrobiální kontaminaci, a je proto nutné tomu přizpůsobit způsob přípravy, použití pomocných látek a obalového materiálu. Při přípravě je nutné minimalizovat kontakt přípravku s jakýmkoli zdrojem možné mikrobiální kontaminace, například používáním jednorázových rukavic či důkladným omýváním pomůcek pro přípravu. Nesterilní přípravky musí splňovat kritéria přijatelnosti mikrobiologické jakosti podle lékopisného článku 5.1.4 Mikrobiologická jakost nesterilních léčivých přípravků a látek pro farmaceutické použití. [1, 2, 9]

6.5.4 Stabilita pevných lékových forem

Pevné perorální lékové formy mají obecně dobré stabilitní vlastnosti. Díky nepřítomnosti vody se téměř nevyskytují degradační reakce nebo případný výskyt

a růst mikroorganismů. Vše ovšem závisí na použitých pomocných látkách a obalech, způsobu přípravy a podmínkách uchovávání. Tobolky mohou být lepivé, tablety se mohou rozpadat nebo rozpouštět, prášková směs může ztuhnout. Stejně jako u všech lékových forem může také docházet k degradaci účinné látky. Mikrobiologická jakost tobolek a jejich práškového obsahu má dle Lékopisu kritéria přijatelnosti řazená dle způsobu podání jako pevné přípravky pro perorální podání. Jedná se o maximálně 10^3 CFU/g TAMC (celkový počet aerobních mikroorganismů) a 10^2 CFU/g TYMC (celkový počet kvasinek/plísní), požadována je nepřítomnost Escherichia Coli. [1, 2, 9]

Doba použitelnosti připravovaných léčivých přípravků se liší podle toho, na jakou literaturu se jednotlivé země odkazují. Například dle německého Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF) je expirace připravovaných tobolek 1 rok. Dle článku <795> amerického lékopisu je použitelnost nesterilních nevodných lékových forem 6 měsíců. Český lékopis a LEK-5 definuje dobu použitelnosti pevných dělených lékových forem maximálně 3 měsíce. [1, 2, 37–39]

7 Experimentální část

7.1 Použité přístroje

Tabulka 4: Použité přístroje

Přístroj	Výrobce
Váha KERN ABT 220-5DM	KERN & SOHN GmbH
Váha KERN EG 4200-2NM	KERN & SOHN GmbH
Váha A&D GF-300-EC	A&D Medical
Váha A&D HF-300G-EC	A&D Medical
Laserový analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer 3000	Malvern Instruments Ltd.
pH metr HANNA HI 3220	Hanna Instruments Czech s.r.o.
Pipeta Fisherbrand® elite (Nastavitelný objem od 100µl do 1000µl)	Fisher Scientific International Inc.
Spektrofotometr HALO DB-20	Dynamica Scientific Ltd.
Záznamník teploty a vlhkosti COMET-U3631	COMET SYSTÉM, s.r.o.
Teploměry a monitorovací systém DigiTERM	ReguCon, s.r.o.
Laboratorní digestoř LK 1901/1200	Labor-Komplet, s.r.o.
TURBULA® T2F	© Willy A. Bachofen AG
Strojek pro plnění tobolek CapsiCards® Systém	FAGRON a.s.
Přístroj pro plnění tobolek ProFiller 3780	Torpac®

7.2 Použité léčivé a pomocné látky

Tabulka 5: Použité léčivé a pomocné látky

Dodavatel	Šarže	Expirace	Atest	Typ	Poznámka
Hemihydrát kodein-fosfátu (Codeini phosphas hemihydricus)					
Dr. Kulich Pharma	DER/19-01KF+	01. 2024	0454/0919/538	-	
Uhličitan vápenatý (Calcii carbonas)					
FAGRON	20H04-T01-082155	16.06.22	H09994/1120/536	-	
Fosforečnan vápenatý (Tricalcii phosphas, Calcii phosphas)					
Dr. Kulich Pharma	2020337517	10. 2023	0428/0920/538	a	Použito pro přípravu perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii a pro porovnání mísení směsi pomocí třenky s těrkou a za použití zařízení TURBULA®.
FAGRON	20J19-T01-077134	21.07.22	H10116/1120/536	b	
Dr. Kulich Pharma	2020469548	12. 2024	0567/1120/538	c	
Dr. Kulich Pharma	21D01-B06-204001	08.03.24	INS-21-2216	d	
FAGRON	21D01-B06-214654	08.03.24	INS-21-5995	e	
Oxid křemičitý koloidní bezvodý (Silica colloidalis anhydrica)					
FAGRON	20H06-T11-081194	25.03.22	H08940/0920/536	-	
Tobolka velikost „0“					
FAGRON	3103040220	31. 05. 25	A262/0620/521	-	

7.3 Použité metody

Veškerá příprava směsí, tobolek a vzorků pro zkoušení byla prováděna v laboratořích lékárny IKEM – Oddělení přípravy a kontroly léčiv. Léčivé i pomocné látky a připravené tobolky zde byly také skladovány. V průběhu experimentu byla měřena vlhkost pomocí záznamníku teploty a vlhkosti COMET-U3631. Teplota je v prostorech lékárny IKEM měřena kontinuálně pomocí zařízení DigiTERM s propojením do aplikace DigiTERM v počítači.

Měření na spektrofotometru probíhalo v centrálních laboratořích IKEM – Oddělení klinické biochemie. Měření distribuce velikosti částic probíhalo v laboratořích Univerzity Karlovy, Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, na katedře Farmaceutické technologie.

7.3.1 Distribuce velikosti částic

Laserovou difrací pomocí přístroje Malvern Mastersizer 3000 s využitím Mieho teorie rozptylu světla jsem měřila distribuci velikosti částic. Měření probíhalo za sucha, médiem pro měření byl vzduch. Ze získané distribuční křivky jsem určila rozměry, charakterizující distribuci velikosti částic jednotlivých léčivých a pomocných látek: d_{50} [μm] (medián) jako rozměr odpovídající 50% objemové kumulativní distribuce, dále potom d_{10} a d_{90} odpovídající 10% a 90% objemové kumulativní distribuce.

Výsledky jsem zpracovala v programu Microsoft Office Excel.

7.3.2 Měření objemu prášků

Prováděla jsem měření objemu fosforečnanu vápenatého a připravené směsi kalciových prášků s kodeinem. Na váze KERN EG 4200-2NM jsem si vytárovala odměrný válec o objemu 100 ml, 250 ml nebo 1000 ml a navážila do něj fosforečnan vápenatý nebo připravenou směs kalciových prášků s kodeinem, dvakrát válec sklepla a odečetla výsledný objem směsi.

7.3.3 Příprava perorálních prášků s kodeinem

Perorální prášky s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciové prášky s kodeinem) jsem připravovala dle postupu v SOP UL 301 Technologické předpisy - Kalciové prášky s kodeinem (verze dokumentu 11) [21].

Při dané přípravě jsem použila množství léčivých a pomocných látek dle Tabulky 6.

Tabulka 6: Složení připravované směsi kalciových prášků s kodeinem

Počet připravovaných tobolek	Hmotnost jednotlivých léčivých a pomocných látek pro přípravu směsi [g]				
	Calcii carbonas	Calcii phosphas	Silica colloidalis anhydrica	Codeini phosphas hemihydricus	Celková hmotnost směsi
100	20,0	20,0	0,2	0,75	40,95
200	40,0	40,0	0,4	1,50	81,90
300	60,0	60,0	0,6	2,25	122,85
600	120,0	120,0	1,2	4,50	245,70

7.3.3.1 Mísení a homogenizace směsi v třence s těrkou

Při všech přípravách jsem jednotně do vhodné třenky navážila cca 4,0 g uhličitanu vápenatého, přidala celou navážku hemihydrátu kodein-fosfátu a koloidního oxidu křemičitého bezvodého a promísila.

Postupně jsem ve 3 dílčích částech přidávala uhličitan vápenatý, směs vždy zhomogenizovala, a následně jsem ve 2 dílčích částech přidávala fosforečnan vápenatý.

Po každém přidání části pomocné látky jsem směs mísila po dobu cca 1 minuty a setřela ze stěn třenky kartou. Nakonec po přidání fosforečnanu vápenatého jsem směs dvakrát promísila po dobu cca 1 minuty a dvakrát setřela kartou. Směs jsem po celou dobu v třence mísila proti směru hodinových ručiček.

7.3.3.2 Mísení a homogenizace směsi pomocí zařízení TURBULA® T 2 F

Použité mísicí nádoby podle objemu směsi pro homogenizaci v zařízení TURBULA® jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7: Použitá mísicí nádoba dle objemu směsi pro homogenizaci v zařízení TURBULA®

Počet připravovaných tobolek	Hmotnost směsi [g]	Objem směsi [ml]	Použitá mísicí nádoba	Zaplnění mísicí nádoby [%]
100	40,9	90	Plast 250 ml	36
200	81,9	170	Plast 625 ml	27
300	122,9	230	Plast 625 ml	36
400	245,7	560	Plast 2000 ml	28

Směsi byly předmíseny v třence podle následujícího postupu:

Do zvolené mísicí nádoby jsem podle množství připravované směsi navázila poloviční množství uhličitanu vápenatého (CaC) a z tohoto množství jsem cca jednu šestinu odebrala do třenky.

Do třenky jsem k CaC přidala celé množství hemihydrátu kodein-fosfátu, směs promísila po dobu jedné minuty a navrstvila do mísicí nádoby na vrstvu CaC. Do třenky jsem následně odvážíla celé množství koloidního oxidu křemičitého bezvodého a postupně přidávala ve 3 dílčích částech zbytek CaC. Po každém přidání jsem směs manuálně mísila po dobu cca 30 vteřin a setřela kartou.

Získanou směs jsem navrstvila na prášek v mísicí nádobě. Nakonec jsem do mísicí nádoby přidala celé množství fosforečnanu vápenatého.

Mísicí nádobu jsem vložila do zařízení TURBULA® T 2 F, utáhla pomocí upínacího klíče a upínacích kroužků. Směsi byly míseny jednotně při rychlosti 49 otáček za minutu po dobu 15 minut.

7.3.3.3 Plnění tobolek

Vzniklé směsi jsem plnila do tobolek č. 0 pomocí strojku nebo přístroje pro plnění tobolek. Specifikaci postupu shrnuje Tabulka 8.

Tabulka 8: Postup plnění tobolek z připravených směsí

Počet připravovaných tobolek	Použitý strojek nebo přístroj pro plnění tobolek	Postup před vlastním plněním tobolek
100	Strojek pro plnění tobolek CapsiCards® Systém	
200	Strojek pro plnění tobolek CapsiCards® Systém	Směs jsem rozvážila do 2 třenek na stejné části
300	Přístroj ProFiller 3780	
600	Přístroj ProFiller 3780	Směs jsem rozvážila do 2 třenek na stejné části

7.3.4 Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu

Zkoušku na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu jsem vždy prováděla pro 5 vzorků (tobolek). Obsah tobolky jsem kvantitativně vysypala na kartu, tuto směs jsem kvantitativně převedla do vytárované 25ml odměrné baňky a zvážila na analytické váze KERN ABT 220-5DM (přesnost na 4 desetinná místa). Obsah baňky jsem doplnila čištěnou vodou R po rysku a protřepala.

Současně jsem si připravila standard tak, že do 100ml odměrné baňky jsem s přesností 0,1 mg navážila cca 0,03-0,04 g hemihydrátu kodein-fosfátu, doplnila jsem vodou po rysku a protřepala. Každá tobolka by měla standardně obsahovat 7,5 mg hemihydrátu kodein-fosfátu a hmotnost navažovaného standardu je tedy cca čtyřnásobná.

Roztoky vzorků i standardu jsem nechala alespoň 30 minut stát.

Roztoky vzorků jsem zfiltrovala přes filtrační papír do zkumavek tak, že jsem pro každý vzorek použila novou nálevku a filtrační papír. Z filtrátu jsem odebrala pomocí pipety Fisherband® elite 1,0 ml do 50ml dělicí nálevky.

Standard jsem nefiltrovala a rovnou odebrala vzorek do dělicí nálevky.

Pomocí pipety Fisherband® elite jsem přidala 0,5 ml fosfátového tlumivého roztoku o pH 4,5 R a 1,0 ml nasyceného roztoku trinitrofenolu RS. Tyto pomocné roztoky byly připraveny dle Českého lékopisu následujícím způsobem:

Tlumivý roztok fosforečnanový o pH 4,5 (0,05 mol/l) R (4.1.3 Tlumivé roztoky): Rozpustila jsem 0,680 g dihydrogenfosforečnanu draselného R v 100,0 ml vody R. Ověřila jsem pH 4,5 pomocí pH metru. [1]

Trinitrofenol RS (4.1.1 Zkoumadla): Nasycený roztok o koncentraci 10 g/l je pro potřebu zkoušení dodáván z patologie IKEM. Pokud je v roztoku nerozpuštěná kyselina pikrová, je před použitím zfiltrován. [1]

V digestoři jsem do každé dělicí nálevky pomocí 10,0 ml skleněné pipety a balónku přidala 10,0 ml chloroformu. Roztok jsem protřepávala s průběžným vypouštěním plynu pomocí kohoutu po dobu 30-60 vteřin. Dělicí nálevky jsem ukotvila ve stojanu a nechala oddělit fáze. Spodní chloroformovou fází jsem zfiltrovala přes filtrační papír do zkumavky se zábrusem a uzavřela skleněnou zátkou. Opět jsem na každý vzorek použila nový filtrační papír a nálevku.

Následně jsem co nejrychleji změřila absorbanci připravených chloroformových roztoků a standardu, aby nedocházelo k odpařování chloroformu.

Měření na spektrofotometru probíhalo na pracovišti laboratorních metod Oddělení klinické biochemie IKEM. Byla měřena absorbance chloroformových roztoků vzorků a standardu při 430 nm oproti čistému chloroformu (blank). Měřicí kyvety byly vždy uzavřeny víčkem, aby nedocházelo k úniku chloroformu. Před každým měřením jsem hladké strany kyvety vždy otřela netkanou textilií Perlan®.

Po měření každého vzorku jsem vypláchla kyvetu chloroformem a nechala odpařit do sucha.

Každý vzorek nebo standard byl měřen celkem 4x, vždy v objemu 3 ml. První dvě měření pro první část vzorku byla označena jako Absorbance 1: A1a a A1b a druhá dvě měření pro druhou část vzorku Absorbance 2: A2a a A2b.

Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu jsem spočítala z naměřených absorbancí podle Rovnice 4.

$$c = \frac{A_{vz} \cdot m_{st} \cdot 25}{A_{st} \cdot m_{vz}} \quad (4)$$

Kde: c = obsah hemihydrátu kodein-fosfátu v daném vzorku [%],

A_{vz} = absorbance vzorku, A_{st} = absorbance standardu

m_{st} = navážka standardu [g] a m_{vz} = navážka vzorku [g]

7.3.5 Hodnocení mikrobiologické jakosti

Oddělení biologických metod Státního ústavu pro kontrolu léčiv realizovalo metody na stanovení mikrobiologické jakosti. Konkrétně se jednalo o metody dle ČL 2017 článků 2.6.12 Mikrobiologické zkoušení nesterilních produktů: stanovení počtu mikroorganismů a 2.6.13 Mikrobiologické zkoušení nesterilních produktů: zkoušky na specifikované mikroorganismy. [40]

7.3.6 Stabilitní studie perorálních prášků s kodeinem

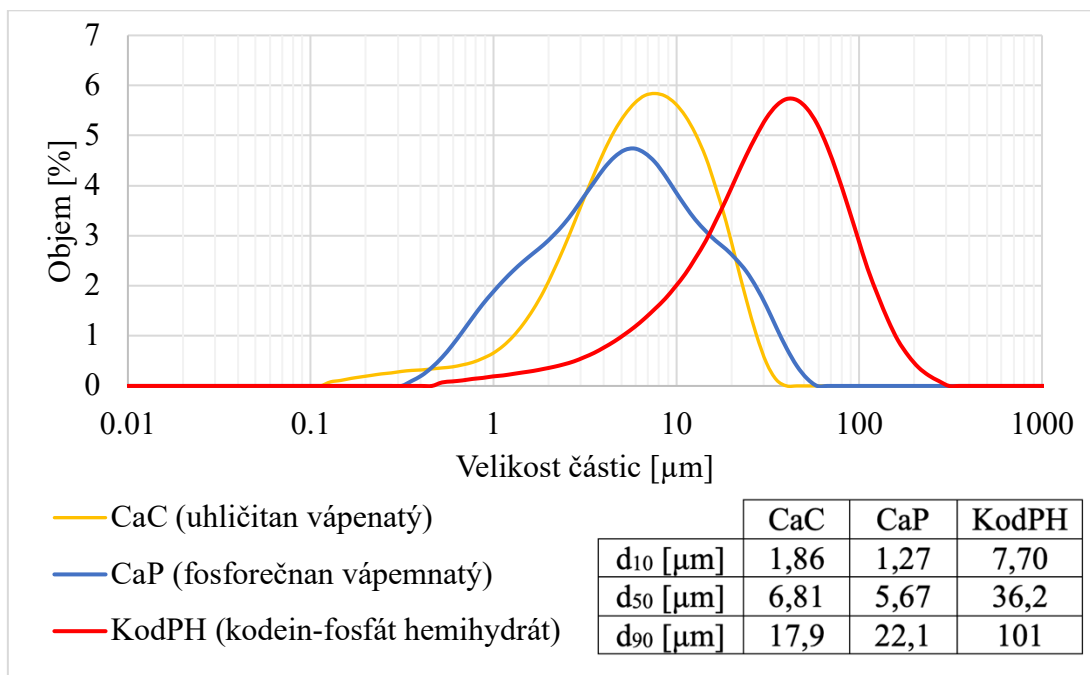
Stabilitní studii jsem realizovala v souladu s doporučením ČL 2017 – Doplnění 2020 Tabulka XVI: Skladování a doba použitelnosti přípravků připravených v lékárně [40]. Standardním postupem jsem připravila 2 šarže perorálních prášků s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciových prášků s kodeinem)

Připravené směsi jsem u každé šarže rozdělila do 3 paralelních vzorků: vzorky 1A, 1B, 1C, 2A, 2B a 2C (celkem 6 skupin vzorků). Ihned po přípravě jsem provedla zkoušku na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu všech 6 vzorků a nechala realizovat mikrobiologické zkoušení tobolek (čas 0).

Vzorky byly uchovávány v laboratoři lékárny IKEM – Oddělení přípravy a kontroly léčiv při laboratorní teplotě v rozmezí $21,3 \pm 2,6$ °C a relativní vlhkosti vzduchu $24,7 \% \pm 8,7 \%$ po dobu 365 dní.

Po uplynutí 90, 180, 270 a 360 dní od přípravy (čas t_{90} , t_{180} , t_{270} a t_{360}) jsem provedla zkoušku na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu. Mikrobiologické zkoušení bylo provedeno po uplynutí 180 a 360 dní.

8 Výsledky



Obrázek 8: Distribuce velikosti částic použitých léčivých a pomocných látek

Tabulka 9: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu při použití různých typů fosforečnanu vápenatého

Typ	Objem 30 g [ml]	Hustota ρ [g/ml]	Velikost tobolky	\emptyset obsah hemihydrátu kodein-fosfátu [%]	Odchylka některého vzorku o více než 15 %
a	85	0,35	„0“	1,85	NE
b	90	0,33	„0“	1,75	NE
c	85	0,35	„0“	1,79	NE
d	112	0,27	„00“	1,94	NE
e	92	0,32	„00“	1,96	NE

Tabulka 10: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí mísiče TURBULA®

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
100 tobolek	Standard	0,0324	0,531	0,535	0,533		0,532	0,531	0,532				
	1.	0,4194	0,483	0,483	0,483	1,75	0,483	0,483	0,483	1,76	1,75	2,51	1,83
	2.	0,4078	0,499	0,499	0,499	1,86	0,502	0,502	0,502	1,88	1,87		
	3.	0,3745	0,460	0,473	0,467	1,89	0,460	0,459	0,460	1,87	1,88		
	4.	0,4019	0,477	0,477	0,477	1,80	0,478	0,479	0,479	1,81	1,81		
	5.	0,3919	0,467	0,466	0,467	1,81	0,470	0,473	0,472	1,83	1,82		
200 tobolek	Standard	0,0362	0,571	0,571	0,571		0,572	0,572	0,572				
	1.	0,4097	0,487	0,487	0,487	1,88	0,490	0,491	0,491	1,89	1,89	1,39	1,87
	2.	0,4063	0,469	0,469	0,469	1,83	0,470	0,469	0,470	1,83	1,83		
	3.	0,4074	0,489	0,489	0,489	1,90	0,486	0,485	0,486	1,89	1,89		
	4.	0,3700	0,443	0,441	0,442	1,89	0,444	0,444	0,444	1,90	1,90		
	5.	0,4048	0,475	0,474	0,475	1,86	0,476	0,475	0,476	1,86	1,86		
300 tobolek	Standard	0,0317	0,511	0,510	0,511		0,510	0,511	0,511				
	1.	0,3966	0,457	0,456	0,457	1,79	0,457	0,456	0,457	1,79	1,79	2,90	1,75
	2.	0,4103	0,440	0,438	0,439	1,66	0,439	0,439	0,439	1,66	1,66		
	3.	0,3932	0,454	0,457	0,456	1,80	0,450	0,451	0,451	1,78	1,79		
	4.	0,4142	0,463	0,463	0,463	1,74	0,465	0,464	0,465	1,74	1,74		
	5.	0,4038	0,468	0,468	0,468	1,80	0,466	0,467	0,467	1,79	1,80		

Tabulka 10: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí mísiče

TURBULA® - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
	Standard	0,0291	0,474	0,474	0,474		0,474	0,475	0,475				
600 tobolek	1.	0,3948	0,450	0,453	0,452	1,76	0,450	0,450	0,450	1,75	1,75	1,33	1,73
	2.	0,4019	0,462	0,463	0,463	1,77	0,463	0,466	0,465	1,77	1,77		
	3.	0,4070	0,453	0,454	0,454	1,71	0,453	0,453	0,453	1,71	1,71		
	4.	0,3960	0,448	0,450	0,449	1,74	0,445	0,445	0,445	1,72	1,73		
	5.	0,4029	0,452	0,449	0,451	1,72	0,449	0,449	0,449	1,71	1,71		

Tabulka 11: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí třenky a těrky

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
100 tobolek	Standard	0,0332	0,546	0,546	0,546		0,544	0,546	0,545				
	1.	0,4097	0,478	0,475	0,477	1,77	0,480	0,479	0,480	1,78	1,78	1,25	1,76
	2.	0,4160	0,476	0,477	0,477	1,74	0,479	0,478	0,479	1,75	1,75		
	3.	0,4108	0,466	0,467	0,467	1,73	0,465	0,465	0,465	1,72	1,73		
	4.	0,3871	0,451	0,450	0,451	1,77	0,453	0,450	0,452	1,78	1,77		
	5.	0,3837	0,450	0,451	0,451	1,78	0,450	0,450	0,450	1,79	1,79		
200 tobolek	Standard	0,0348	0,572	0,575	0,574		0,574	0,573	0,574				
	1.	0,4162	0,483	0,483	0,483	1,76	0,486	0,489	0,488	1,78	1,77	1,93	1,81
	2.	0,4233	0,501	0,502	0,502	1,80	0,493	0,495	0,494	1,77	1,78		
	3.	0,3872	0,475	0,476	0,476	1,86	0,477	0,477	0,477	1,87	1,87		
	4.	0,3711	0,440	0,441	0,441	1,80	0,440	0,440	0,440	1,80	1,80		
	5.	0,4012	0,482	0,480	0,481	1,82	0,488	0,488	0,488	1,85	1,83		
300 tobolek	Standard	0,0324	0,546	0,546	0,546		0,548	0,546	0,547				
	1.	0,4099	0,471	0,474	0,473	1,71	0,471	0,471	0,471	1,70	1,71	2,36	1,78
	2.	0,4073	0,498	0,499	0,499	1,82	0,501	0,501	0,501	1,82	1,82		
	3.	0,4144	0,497	0,498	0,498	1,78	0,500	0,499	0,500	1,78	1,78		
	4.	0,3808	0,468	0,469	0,469	1,83	0,468	0,468	0,468	1,82	1,82		
	5.	0,4149	0,495	0,495	0,495	1,77	0,498	0,497	0,498	1,78	1,77		

Tabulka 11: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí třenky a těrky - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
	Standard	0,0340	0,530	0,530	0,530		0,535	0,534	0,535				
600 tobolek	1.	0,4095	0,470	0,469	0,470	1,84	0,470	0,468	0,469	1,82	1,83	2,45	1,84
	2.	0,4252	0,471	0,470	0,471	1,77	0,472	0,472	0,472	1,77	1,77		
	3.	0,4055	0,486	0,485	0,486	1,92	0,482	0,482	0,482	1,89	1,91		
	4.	0,4045	0,466	0,465	0,466	1,85	0,466	0,466	0,466	1,83	1,84		
	5.	0,3974	0,466	0,465	0,466	1,88	0,467	0,465	0,466	1,86	1,87		

Tabulka 12: ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu mísení - významnost rozdílu ve variabilitě mísení

Objem odpovídající počtu 100 tobolek								
	TURBULA®				Třenka a těrka			
	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu KodPH	Rozptyl	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl
1	1,7526	1,8264	0,0738	$5,4486 \cdot 10^{-3}$	1,7752	1,7610	-0,0142	$2,0218 \cdot 10^{-4}$
2	1,8678		-0,0414	$1,7102 \cdot 10^{-3}$	1,7465		0,0145	$2,1012 \cdot 10^{-4}$
3	1,8815		-0,0550	$3,0271 \cdot 10^{-3}$	1,7251		0,0359	$1,2898 \cdot 10^{-3}$
4	1,8091		0,0174	$3,0192 \cdot 10^{-4}$	1,7727		-0,0117	$1,3759 \cdot 10^{-4}$
5	1,8213		0,0052	$2,6866 \cdot 10^{-5}$	1,7854		-0,0245	$5,9835 \cdot 10^{-4}$
ANOVA: jeden faktor								
Výběr	Počet	Součet	Průměr	Rozptyl				
TURBULA®	5	$1,0515 \cdot 10^{-2}$	$2,1029 \cdot 10^{-3}$	$4,9390 \cdot 10^{-6}$				
Třenka a těrka	5	$2,4381 \cdot 10^{-3}$	$4,8761 \cdot 10^{-4}$	$2,3421 \cdot 10^{-7}$				
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit		
Mezi výběry	$6,5232 \cdot 10^{-6}$	1	$6,5232 \cdot 10^{-6}$	2,5220	0,1509	5,3177		
Všechny výběry	$2,0693 \cdot 10^{-5}$	8	$2,5866 \cdot 10^{-6}$					
Celkem	$2,7216 \cdot 10^{-5}$	9						

Tabulka 12: ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu mísení - významnost rozdílu ve variabilitě mísení - pokračování (1)

Objem odpovídající počtu 200 tobolek								
	TURBULA®				Třenka a těrka			
	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl
1	1,8891	1,8732	-0,0159	$2,5196 \cdot 10^{-4}$	1,7687	1,8100	0,0413	$1,7078 \cdot 10^{-3}$
2	1,8289		0,0443	$1,9638 \cdot 10^{-3}$	1,7838		0,0262	$6,8613 \cdot 10^{-4}$
3	1,8939		-0,0207	$4,2931 \cdot 10^{-4}$	1,8659		-0,0559	$3,1228 \cdot 10^{-3}$
4	1,8960		-0,0228	$5,1829 \cdot 10^{-4}$	1,7997		0,0103	$1,0670 \cdot 10^{-4}$
5	1,8582		0,0150	$2,2634 \cdot 10^{-4}$	1,8320		-0,0220	$4,8252 \cdot 10^{-4}$
ANOVA: jeden faktor								
Výběr	Počet	Součet	Průměr	Rozptyl				
TURBULA®	5	$3,3897 \cdot 10^{-3}$	$6,7793 \cdot 10^{-4}$	$5,3152 \cdot 10^{-7}$				
Třenka a těrka	5	$6,1060 \cdot 10^{-3}$	$1,2212 \cdot 10^{-3}$	$1,4818 \cdot 10^{-6}$				
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit		
Mezi výběry	$7,3782 \cdot 10^{-7}$	1	$7,3782 \cdot 10^{-7}$	0,7329	0,4168	5,3177		
Všechny výběry	$8,0531 \cdot 10^{-6}$	8	$1,0066 \cdot 10^{-6}$					
Celkem	$8,7909 \cdot 10^{-6}$	9						

Tabulka 12: ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu mísení - významnost rozdílu ve variabilitě mísení - pokračování (2)

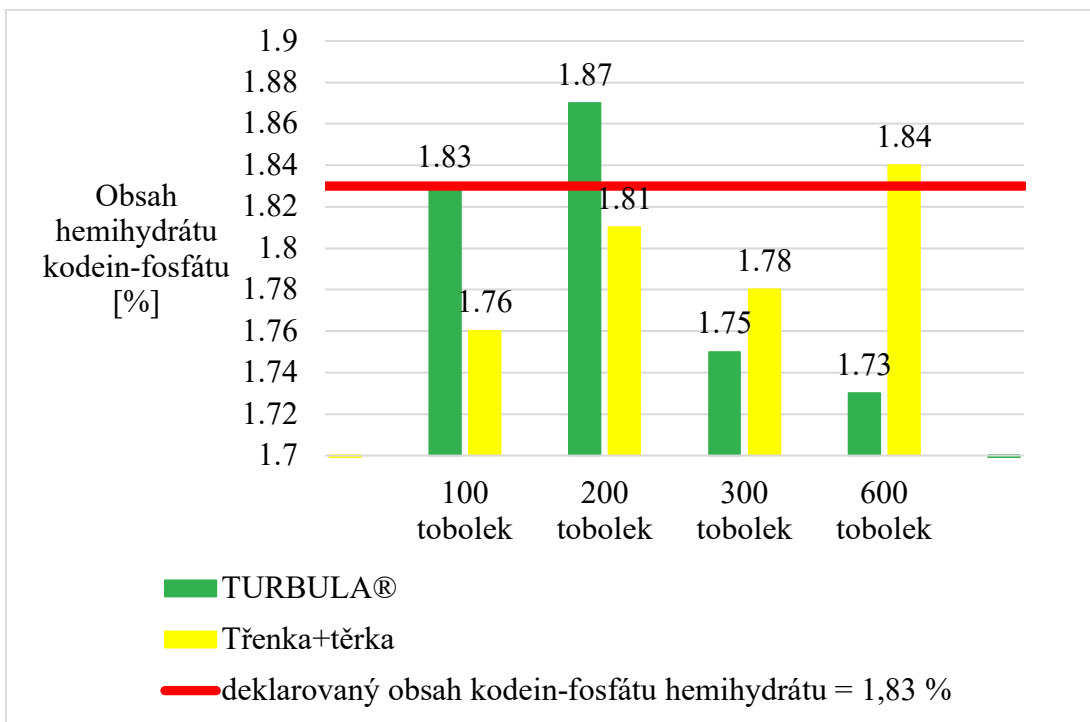
Objem odpovídající počtu 300 tobolek								
	TURBULA®				Třenka a těrka			
	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl
1	1,7869	1,7542	-0,0327	$1,0697 \cdot 10^{-3}$	1,7058	1,7805	0,0747	$5,5833 \cdot 10^{-3}$
2	1,6610		0,0932	$8,6807 \cdot 10^{-3}$	1,8186		-0,0381	$1,4480 \cdot 10^{-3}$
3	1,7885		-0,0343	$1,1791 \cdot 10^{-3}$	1,7830		-0,0024	$5,8769 \cdot 10^{-6}$
4	1,7381		0,0160	$2,5754 \cdot 10^{-4}$	1,8225		-0,0420	$1,7647 \cdot 10^{-3}$
5	1,7963		-0,0422	$1,7786 \cdot 10^{-3}$	1,7728		0,0078	$6,0264 \cdot 10^{-5}$
ANOVA: jeden faktor								
Výběr	Počet	Součet	Průměr	Rozptyl				
TURBULA®	5	$1,2966 \cdot 10^{-2}$	$2,5931 \cdot 10^{-3}$	$1,1874 \cdot 10^{-5}$				
Třenka a těrka	5	$8,8621 \cdot 10^{-3}$	$1,7724 \cdot 10^{-3}$	$5,1701 \cdot 10^{-6}$				
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit		
Mezi výběry	$1,6839 \cdot 10^{-6}$	1	$1,6839 \cdot 10^{-6}$	0,1976	0,6685	5,3177		
Všechny výběry	$6,8178 \cdot 10^{-5}$	8	$8,5222 \cdot 10^{-6}$					
Celkem	$6,9861 \cdot 10^{-5}$	9						

Tabulka 12: ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu mísení - významnost rozdílu ve variabilitě mísení - pokračování (3)

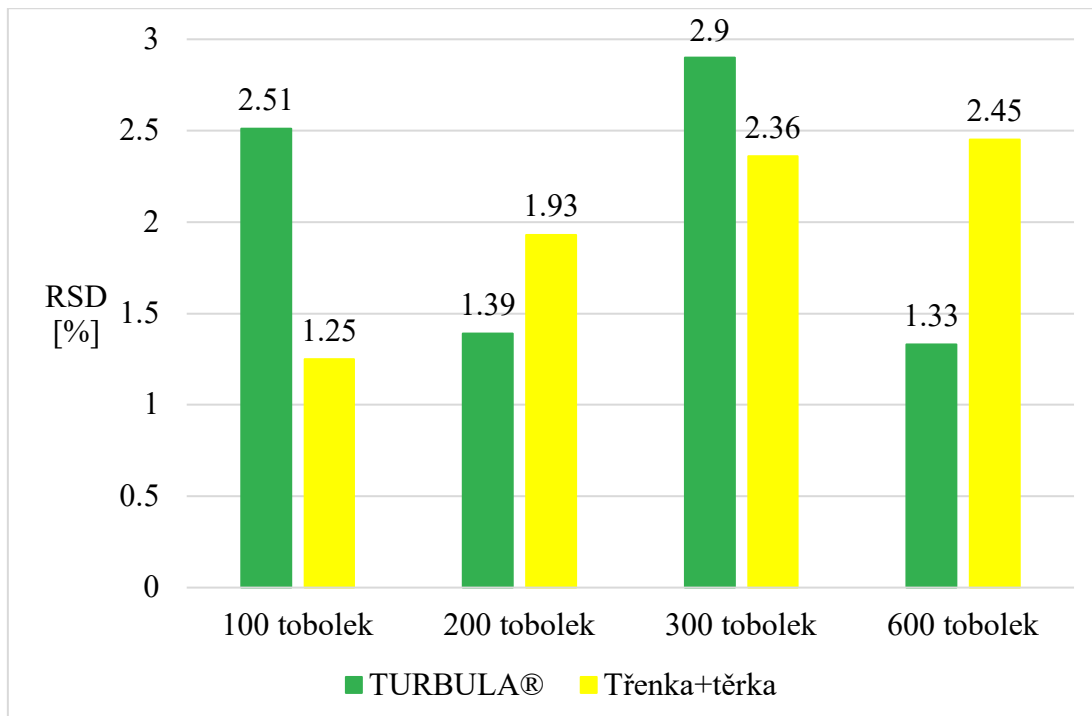
Objem odpovídající počtu 600 tobolek								
	TURBULA®				Třenka a těrka			
	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl	Ø obsah KodPH [%]	Celkový Ø obsah KodPH [%]	Odchylka od celkového Ø obsahu	Rozptyl
1	1,7514	1,7346	-0,0168	$2,8362 \cdot 10^{-4}$	1,8300	1,8432	0,0131	$1,7187 \cdot 10^{-4}$
2	1,7691		-0,0346	$1,1946 \cdot 10^{-3}$	1,7700		0,0732	$5,3562 \cdot 10^{-3}$
3	1,7083		0,0262	$6,8834 \cdot 10^{-3}$	1,9052		-0,0621	$3,8532 \cdot 10^{-3}$
4	1,7316		0,0030	$8,9413 \cdot 10^{-6}$	1,8388		0,0043	$1,8624 \cdot 10^{-5}$
5	1,7124		0,0222	$4,9181 \cdot 10^{-4}$	1,8717		-0,0285	$8,1438 \cdot 10^{-4}$
ANOVA: jeden faktor								
Výběr	Počet	Součet	Průměr	Rozptyl				
TURBULA®	5	$2,6673 \cdot 10^{-3}$	$5,3345 \cdot 10^{-4}$	$2,0008 \cdot 10^{-7}$				
Třenka a těrka	5	$1,0214 \cdot 10^{-2}$	$2,0429 \cdot 10^{-3}$	$5,8407 \cdot 10^{-6}$				
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit		
Mezi výběry	$5,6958 \cdot 10^{-6}$	1	$5,6958 \cdot 10^{-6}$	1,8858	0,2069	5,3177		
Všechny výběry	$2,4163 \cdot 10^{-5}$	8	$3,0204 \cdot 10^{-6}$					
Celkem	$2,9859 \cdot 10^{-5}$	9						

Tabulka 13: Shrnutí výsledků připravených perorálních prášků s homogenizací pomocí třenky s těrkou a mísiče TURBULA®

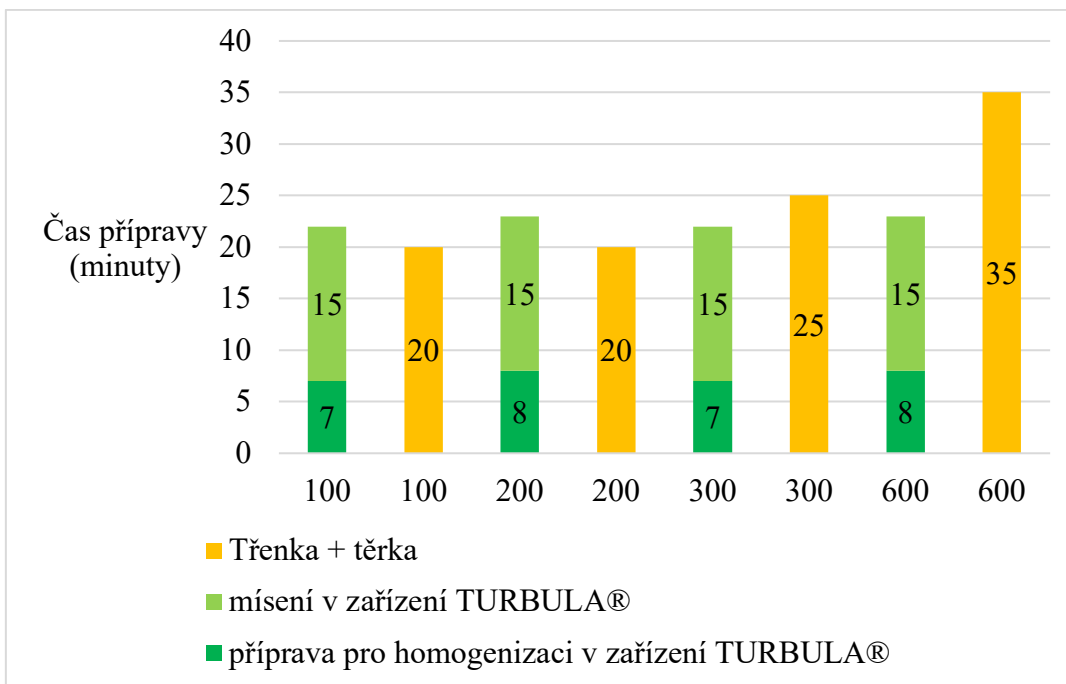
Způsob přípravy práškové směsi	Ø obsah KodPH [%]	RSD [%]	Doba přípravy práškové směsi	Objem směsi [ml]	Použitá mísicí nádoba (zaplnění)
100 tobolek = 40,9 g směsi					
TURBULA®	1,83	2,51	7 minut (+15 minut *)	90	Kelímek 250 ml (36 %)
Třenka + těrka	1,76	1,25	20 minut		
200 tobolek = 81,9 g směsi					
TURBULA®	1,87	1,39	8 minut (+15 minut *)	170	Kelímek 625 ml (27 %)
Třenka + těrka	1,81	1,93	20 minut		
300 tobolek = 122,9 g směsi					
TURBULA®	1,75	2,90	7 minut (+15 minut *)	230	Kelímek 625 ml (36 %)
Třenka + těrka	1,78	2,36	25 minut		
600 tobolek = 245,7 g směsi					
TURBULA®	1,73	1,33	8 minut (+15 minut *)	560	Nádoba plast 2000 ml (28 %)
Třenka + těrka	1,84	2,45	35 minut		
* 15 minut mísení v zařízení TURBULA®					



Obrázek 9: Porovnání obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsí připravených homogenizací pomocí třenky a zařízení TURBULA®



Obrázek 10: Porovnání RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu směsí připravených homogenizací pomocí třenky a zařízení TURBULA®



Obrázek 11: Porovnání času přípravy směsi perorálních prášků s kodeinem za použití mísiče TURBULA® a třenky s těrkou

Tabulka 14: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_0

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 1A	Standard	0,0307	0,500	0,502	0,501		0,502	0,500	0,501				
	1.	0,4179	0,507	0,508	0,508	1,86	0,503	0,503	0,503	1,84	1,85	3,34	1,85
	2.	0,4180	0,515	0,519	0,517	1,89	0,513	0,513	0,513	1,88	1,89		
	3.	0,3903	0,441	0,441	0,441	1,73	0,442	0,442	0,442	1,73	1,73		
	4.	0,4085	0,495	0,496	0,496	1,86	0,491	0,492	0,492	1,84	1,85		
	5.	0,3951	0,495	0,497	0,496	1,92	0,490	0,491	0,491	1,90	1,91		
Šarže 1B	Standard	0,0304	0,534	0,533	0,534		0,537	0,530	0,534				
	1.	0,4002	0,485	0,488	0,487	1,73	0,486	0,481	0,484	1,72	1,73	2,91	1,71
	2.	0,3935	0,480	0,472	0,476	1,72	0,465	0,461	0,463	1,68	1,70		
	3.	0,4086	0,471	0,467	0,469	1,64	0,466	0,465	0,466	1,62	1,63		
	4.	0,3939	0,477	0,479	0,478	1,73	0,475	0,477	0,476	1,72	1,73		
	5.	0,3846	0,483	0,481	0,482	1,79	0,479	0,482	0,481	1,78	1,78		
Šarže 1C	Standard	0,0306	0,527	0,527	0,527		0,523	0,523	0,523				
	1.	0,4104	0,465	0,467	0,466	1,65	0,464	0,464	0,464	1,65	1,65	2,76	1,70
	2.	0,4067	0,461	0,463	0,462	1,65	0,463	0,462	0,463	1,66	1,66		
	3.	0,4148	0,520	0,520	0,520	1,82	0,494	0,494	0,494	1,74	1,78		
	4.	0,4039	0,471	0,473	0,472	1,70	0,474	0,471	0,473	1,71	1,70		
	5.	0,4053	0,477	0,477	0,477	1,71	0,476	0,475	0,476	1,72	1,71		

Tabulka 14: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_0 - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 2A	Standard	0,0303	0,579	0,600	0,590		0,580	0,579	0,580				
	1.	0,4088	0,505	0,503	0,504	1,58	0,505	0,504	0,505	1,61	1,60	2,25	1,62
	2.	0,4070	0,511	0,513	0,512	1,62	0,522	0,517	0,520	1,67	1,64		
	3.	0,4060	0,536	0,521	0,529	1,67	0,521	0,528	0,525	1,69	1,68		
	4.	0,3982	0,486	0,494	0,490	1,58	0,485	0,487	0,486	1,60	1,59		
	5.	0,4040	0,494	0,491	0,493	1,57	0,500	0,496	0,498	1,61	1,59		
Šarže 2B	Standard	0,0290	0,523	0,524	0,524		0,523	0,520	0,522				
	1.	0,3946	0,463	0,465	0,464	1,63	0,462	0,462	0,462	1,63	1,63	1,46	1,61
	2.	0,4009	0,460	0,465	0,463	1,60	0,462	0,469	0,466	1,61	1,61		
	3.	0,4228	0,494	0,491	0,493	1,61	0,493	0,494	0,494	1,62	1,62		
	4.	0,4082	0,483	0,484	0,484	1,64	0,483	0,482	0,483	1,64	1,64		
	5.	0,4108	0,464	0,471	0,468	1,58	0,465	0,462	0,464	1,57	1,57		
Šarže 2C	Standard	0,0284	0,472	0,477	0,475		0,472	0,473	0,473				
	1.	0,4123	0,475	0,476	0,476	1,73	0,476	0,476	0,476	1,73	1,73	2,45	1,70
	2.	0,4052	0,443	0,443	0,443	1,64	0,453	0,455	0,454	1,68	1,66		
	3.	0,4015	0,444	0,445	0,445	1,66	0,449	0,448	0,449	1,68	1,67		
	4.	0,4113	0,456	0,456	0,456	1,66	0,459	0,458	0,459	1,68	1,67		
	5.	0,3914	0,460	0,461	0,461	1,76	0,461	0,459	0,460	1,77	1,76		

Tabulka 15: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{90}

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 1A	Standard	0,0309	0,550	0,550	0,550		0,551	0,551	0,551				
	1.	0,4109	0,460	0,460	0,460	1,57	0,455	0,454	0,455	1,55	1,56	3,63	1,67
	2.	0,4216	0,504	0,503	0,504	1,68	0,504	0,504	0,504	1,68	1,68		
	3.	0,3919	0,483	0,483	0,483	1,73	0,479	0,480	0,480	1,72	1,72		
	4.	0,4127	0,489	0,489	0,489	1,66	0,493	0,492	0,493	1,67	1,67		
	5.	0,3881	0,480	0,479	0,480	1,74	0,479	0,478	0,479	1,73	1,73		
Šarže 1B	Standard	0,0342	0,549	0,550	0,550		0,551	0,551	0,551				
	1.	0,4017	0,495	0,497	0,496	1,92	0,495	0,494	0,495	1,91	1,92	1,34	1,88
	2.	0,3785	0,460	0,457	0,459	1,88	0,461	0,461	0,461	1,89	1,89		
	3.	0,4038	0,488	0,488	0,488	1,88	0,486	0,487	0,487	1,87	1,87		
	4.	0,4087	0,485	0,484	0,485	1,84	0,486	0,485	0,486	1,84	1,84		
	5.	0,4105	0,491	0,490	0,491	1,86	0,490	0,490	0,490	1,85	1,86		
Šarže 1C	Standard	0,0303	0,505	0,506	0,506		0,504	0,504	0,504				
	1.	0,3868	0,464	0,464	0,464	1,80	0,464	0,463	0,464	1,80	1,80	3,32	1,78
	2.	0,4141	0,495	0,494	0,495	1,79	0,495	0,496	0,496	1,80	1,79		
	3.	0,4156	0,487	0,487	0,487	1,76	0,489	0,489	0,489	1,77	1,76		
	4.	0,3902	0,488	0,487	0,488	1,87	0,487	0,485	0,486	1,87	1,87		
	5.	0,4082	0,458	0,458	0,458	1,68	0,461	0,461	0,461	1,70	1,69		

Tabulka 15: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{90} - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 2A	Standard	0,0327	0,532	0,531	0,532		0,533	0,533	0,533				
	1.	0,4009	0,483	0,482	0,483	1,85	0,479	0,478	0,479	1,83	1,84	3,12	1,84
	2.	0,3916	0,493	0,492	0,493	1,93	0,491	0,491	0,491	1,92	1,93		
	3.	0,4303	0,514	0,514	0,514	1,84	0,516	0,516	0,516	1,84	1,84		
	4.	0,4043	0,459	0,459	0,459	1,75	0,460	0,462	0,461	1,75	1,75		
	5.	0,3802	0,457	0,457	0,457	1,85	0,456	0,457	0,457	1,84	1,85		
Šarže 2B	Standard	0,0346	0,533	0,532	0,533		0,533	0,533	0,533				
	1.	0,4114	0,484	0,485	0,485	1,91	0,483	0,485	0,484	1,91	1,91	2,64	1,98
	2.	0,3792	0,472	0,471	0,472	2,02	0,474	0,474	0,474	2,03	2,02		
	3.	0,4109	0,488	0,487	0,488	1,93	0,489	0,488	0,489	1,93	1,93		
	4.	0,4175	0,508	0,508	0,508	1,98	0,508	0,508	0,508	1,97	1,98		
	5.	0,3892	0,492	0,491	0,492	2,05	0,489	0,489	0,489	2,04	2,05		
Šarže 2C	Standard	0,0380	0,618	0,617	0,618		0,620	0,619	0,620				
	1.	0,4120	0,491	0,491	0,491	1,83	0,488	0,488	0,488	1,82	1,82	3,85	1,90
	2.	0,3982	0,528	0,528	0,528	2,04	0,520	0,520	0,520	2,00	2,02		
	3.	0,4091	0,487	0,486	0,487	1,83	0,487	0,488	0,488	1,83	1,83		
	4.	0,4122	0,507	0,508	0,508	1,89	0,508	0,508	0,508	1,89	1,89		
	5.	0,4024	0,506	0,506	0,506	1,93	0,508	0,508	0,508	1,94	1,94		

Tabulka 16: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{180}

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 1A	Standard	0,0335	0,556	0,555	0,556		0,556	0,557	0,557				
	1.	0,4120	0,494	0,494	0,494	1,81	0,495	0,495	0,495	1,81	1,81	1,24	1,81
	2.	0,4072	0,485	0,485	0,485	1,80	0,487	0,486	0,487	1,80	1,80		
	3.	0,4169	0,494	0,494	0,494	1,79	0,496	0,495	0,496	1,79	1,79		
	4.	0,3677	0,450	0,450	0,450	1,85	0,454	0,455	0,455	1,86	1,85		
	5.	0,4126	0,499	0,499	0,499	1,82	0,496	0,496	0,496	1,81	1,82		
Šarže 1B	Standard	0,0373	0,598	0,598	0,598		0,599	0,599	0,599				
	1.	0,4147	0,514	0,515	0,515	1,93	0,515	0,514	0,515	1,93	1,93	1,71	1,95
	2.	0,3928	0,493	0,494	0,494	1,96	0,493	0,493	0,493	1,95	1,96		
	3.	0,3679	0,465	0,465	0,465	1,97	0,469	0,467	0,468	1,98	1,98		
	4.	0,4009	0,508	0,508	0,508	1,98	0,508	0,508	0,508	1,97	1,97		
	5.	0,3717	0,449	0,449	0,449	1,88	0,451	0,451	0,451	1,89	1,89		
Šarže 1C	Standard	0,0298	0,496	0,496	0,496		0,494	0,495	0,495				
	1.	0,3802	0,481	0,481	0,481	1,90	0,475	0,475	0,475	1,88	1,89	3,62	1,82
	2.	0,3979	0,478	0,478	0,478	1,80	0,478	0,477	0,478	1,81	1,81		
	3.	0,4202	0,485	0,485	0,485	1,73	0,487	0,486	0,487	1,74	1,74		
	4.	0,4073	0,481	0,480	0,481	1,77	0,479	0,480	0,480	1,77	1,77		
	5.	0,3893	0,494	0,495	0,495	1,91	0,493	0,493	0,493	1,91	1,91		

Tabulka 16: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{180} - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 2A	Standard	0,0319	0,525	0,526	0,526		0,527	0,527	0,527				
	1.	0,3979	0,464	0,464	0,464	1,77	0,461	0,461	0,461	1,75	1,76	0,79	1,77
	2.	0,3957	0,460	0,460	0,460	1,76	0,461	0,459	0,460	1,76	1,76		
	3.	0,4056	0,473	0,473	0,473	1,77	0,475	0,476	0,476	1,77	1,77		
	4.	0,4089	0,480	0,492	0,486	1,80	0,468	0,468	0,468	1,73	1,77		
	5.	0,4034	0,479	0,479	0,479	1,80	0,479	0,479	0,479	1,80	1,80		
Šarže 2B	Standard	0,0345	0,561	0,560	0,561		0,563	0,562	0,563				
	1.	0,4111	0,509	0,510	0,510	1,91	0,504	0,505	0,505	1,88	1,89	2,46	1,84
	2.	0,3867	0,445	0,444	0,445	1,77	0,443	0,443	0,443	1,76	1,76		
	3.	0,4178	0,493	0,494	0,494	1,82	0,495	0,496	0,496	1,82	1,82		
	4.	0,4020	0,483	0,483	0,483	1,85	0,484	0,485	0,485	1,85	1,85		
	5.	0,4073	0,494	0,496	0,495	1,87	0,495	0,495	0,495	1,86	1,87		
Šarže 2C	Standard	0,0360	0,576	0,576	0,576		0,581	0,579	0,580				
	1.	0,4060	0,462	0,463	0,463	1,78	0,462	0,462	0,462	1,77	1,77	2,06	1,83
	2.	0,3944	0,467	0,467	0,467	1,85	0,468	0,467	0,468	1,84	1,84		
	3.	0,3953	0,456	0,456	0,456	1,80	0,457	0,457	0,457	1,79	1,80		
	4.	0,3956	0,478	0,477	0,478	1,89	0,479	0,478	0,479	1,88	1,88		
	5.	0,4159	0,490	0,489	0,490	1,84	0,491	0,491	0,491	1,83	1,84		

Tabulka 17: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{270}

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 1A	Standard	0,0365	0,614	0,612	0,613		0,614	0,614	0,614				
	1.	0,3916	0,471	0,471	0,471	1,79	0,467	0,467	0,467	1,77	1,78	1,28	1,79
	2.	0,4187	0,498	0,497	0,498	1,77	0,499	0,498	0,499	1,77	1,77		
	3.	0,4043	0,482	0,482	0,482	1,77	0,485	0,483	0,484	1,78	1,78		
	4.	0,3745	0,462	0,461	0,462	1,83	0,462	0,462	0,462	1,83	1,83		
	5.	0,3774	0,456	0,457	0,457	1,80	0,455	0,456	0,456	1,79	1,80		
Šarže 1B	Standard	0,0334	0,558	0,558	0,558		0,557	0,557	0,557				
	1.	0,3856	0,488	0,489	0,489	1,90	0,485	0,486	0,486	1,89	1,89	2,64	1,80
	2.	0,4109	0,485	0,486	0,486	1,77	0,487	0,486	0,487	1,77	1,77		
	3.	0,3991	0,476	0,477	0,477	1,79	0,477	0,477	0,477	1,79	1,79		
	4.	0,3873	0,459	0,458	0,459	1,77	0,459	0,458	0,459	1,77	1,77		
	5.	0,3926	0,463	0,461	0,462	1,76	0,463	0,463	0,463	1,77	1,76		
Šarže 1C	Standard	0,0335	0,550	0,551	0,551		0,553	0,555	0,554				
	1.	0,3745	0,466	0,464	0,465	1,89	0,461	0,461	0,461	1,86	1,87	2,36	1,80
	2.	0,3658	0,429	0,429	0,429	1,78	0,432	0,431	0,432	1,78	1,78		
	3.	0,4166	0,490	0,491	0,491	1,79	0,487	0,488	0,488	1,77	1,78		
	4.	0,4095	0,471	0,473	0,472	1,75	0,473	0,471	0,472	1,74	1,75		
	5.	0,3608	0,428	0,427	0,428	1,80	0,431	0,430	0,431	1,80	1,80		

Tabulka 17: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{270} - pokračování

	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 2A	Standard	0,0360	0,593	0,591	0,592		0,591	0,591	0,591				
	1.	0,4078	0,512	0,512	0,512	1,91	0,506	0,506	0,506	1,89	1,90	2,21	1,86
	2.	0,3984	0,480	0,480	0,480	1,83	0,481	0,481	0,481	1,84	1,84		
	3.	0,4051	0,504	0,504	0,504	1,89	0,504	0,504	0,504	1,89	1,89		
	4.	0,3932	0,483	0,483	0,483	1,87	0,485	0,485	0,485	1,88	1,87		
	5.	0,4029	0,474	0,472	0,473	1,78	0,475	0,474	0,475	1,79	1,79		
Šarže 2B	Standard	0,0315	0,495	0,495	0,495		0,496	0,496	0,496				
	1.	0,3953	0,498	0,499	0,499	2,01	0,496	0,496	0,496	1,99	2,00	2,79	1,94
	2.	0,3959	0,461	0,460	0,461	1,85	0,466	0,466	0,466	1,87	1,86		
	3.	0,4082	0,513	0,513	0,513	2,00	0,512	0,512	0,512	1,99	2,00		
	4.	0,3935	0,477	0,477	0,477	1,93	0,476	0,476	0,476	1,92	1,92		
	5.	0,3982	0,478	0,478	0,478	1,91	0,475	0,476	0,476	1,90	1,90		
Šarže 2C	Standard	0,0298	0,495	0,494	0,495		0,495	0,496	0,496				
	1.	0,4025	0,472	0,474	0,473	1,77	0,468	0,467	0,468	1,75	1,76	0,89	1,74
	2.	0,4180	0,486	0,487	0,487	1,75	0,488	0,489	0,489	1,76	1,76		
	3.	0,4018	0,458	0,460	0,459	1,72	0,457	0,457	0,457	1,71	1,72		
	4.	0,4046	0,467	0,466	0,467	1,74	0,467	0,466	0,467	1,73	1,74		
	5.	0,4007	0,463	0,462	0,463	1,74	0,464	0,463	0,464	1,74	1,74		

Tabulka 18: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t₃₆₀

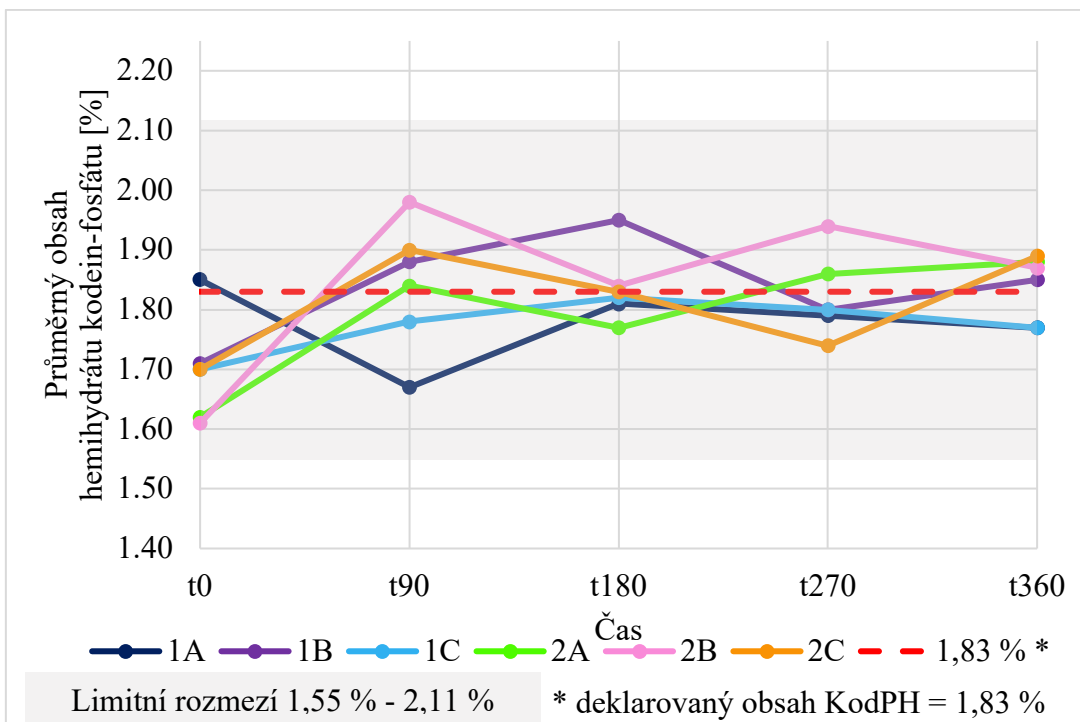
	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 1A	Standard	0,0299	0,505	0,504	0,505		0,512	0,512	0,512				
	1.	0,4008	0,490	0,492	0,491	1,82	0,485	0,486	0,486	1,77	1,79	2,72	1,77
	2.	0,3632	0,433	0,431	0,432	1,76	0,432	0,433	0,433	1,74	1,75		
	3.	0,3676	0,449	0,445	0,447	1,80	0,446	0,445	0,446	1,77	1,79		
	4.	0,3900	0,486	0,484	0,485	1,84	0,485	0,484	0,485	1,81	1,83		
	5.	0,4105	0,472	0,469	0,471	1,70	0,471	0,470	0,471	1,67	1,69		
Šarže 1B	Standard	0,0380	0,627	0,628	0,628		0,625	0,626	0,626				
	1.	0,3968	0,480	0,480	0,480	1,83	0,477	0,476	0,477	1,82	1,83	3,03	1,85
	2.	0,4022	0,473	0,472	0,473	1,78	0,474	0,472	0,473	1,79	1,78		
	3.	0,3988	0,513	0,513	0,513	1,95	0,514	0,513	0,514	1,96	1,95		
	4.	0,4005	0,485	0,484	0,485	1,83	0,488	0,488	0,488	1,85	1,84		
	5.	0,4126	0,499	0,498	0,499	1,83	0,500	0,500	0,500	1,84	1,83		
Šarže 1C	Standard	0,0306	0,531	0,525	0,528		0,519	0,520	0,520				
	1.	0,3805	0,476	0,476	0,476	1,81	0,469	0,470	0,470	1,82	1,81	1,46	1,77
	2.	0,4091	0,494	0,495	0,495	1,75	0,493	0,493	0,493	1,77	1,76		
	3.	0,3992	0,482	0,482	0,482	1,75	0,483	0,483	0,483	1,78	1,77		
	4.	0,4045	0,486	0,486	0,486	1,74	0,486	0,486	0,486	1,77	1,76		
	5.	0,4134	0,491	0,492	0,492	1,72	0,492	0,492	0,492	1,75	1,74		

Tabulka 18: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{360} - pokračování

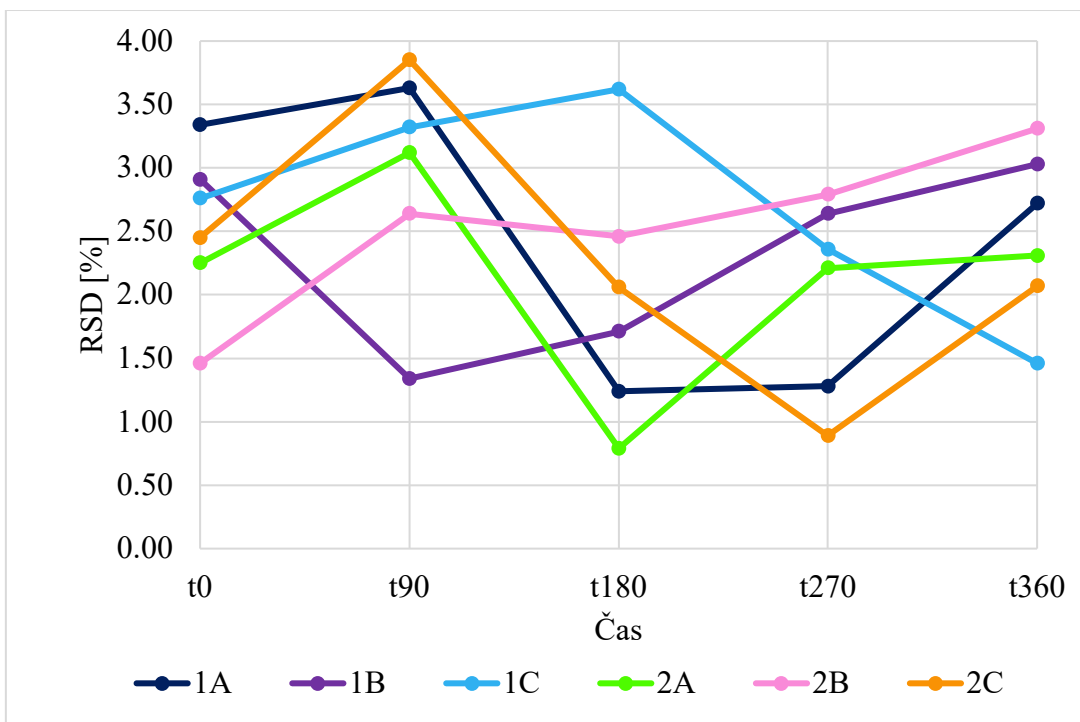
	Vzorek	Navážka [g]	Absorbance 1			Obsah 1 [%]	Absorbance 2			Obsah 2 [%]	Ø Obsah [%]	RSD [%]	Celkový Ø obsah [%]
			A1a	A1b	Ø		A2a	A2b	Ø				
Šarže 2A	Standard	0,0371	0,600	0,599	0,600		0,597	0,597	0,597				
	1.	0,4039	0,493	0,493	0,493	1,89	0,490	0,489	0,490	1,88	1,89	2,31	1,88
	2.	0,4041	0,473	0,473	0,473	1,81	0,481	0,480	0,481	1,85	1,83		
	3.	0,3985	0,476	0,475	0,476	1,85	0,477	0,476	0,477	1,86	1,85		
	4.	0,3805	0,480	0,480	0,480	1,95	0,480	0,481	0,481	1,96	1,96		
	5.	0,4158	0,500	0,500	0,500	1,86	0,503	0,502	0,503	1,88	1,87		
Šarže 2B	Standard	0,0297	0,488	0,487	0,488		0,489	0,488	0,489				
	1.	0,4039	0,520	0,522	0,521	1,96	0,517	0,518	0,518	1,95	1,96	3,31	1,87
	2.	0,3953	0,473	0,474	0,474	1,82	0,473	0,473	0,473	1,82	1,82		
	3.	0,3984	0,501	0,499	0,500	1,91	0,503	0,500	0,502	1,91	1,91		
	4.	0,4061	0,476	0,475	0,476	1,78	0,477	0,477	0,477	1,79	1,78		
	5.	0,3980	0,485	0,484	0,485	1,85	0,487	0,482	0,485	1,85	1,85		
Šarže 2C	Standard	0,0348	0,561	0,560	0,561		0,563	0,562	0,563				
	1.	0,4066	0,506	0,506	0,506	1,93	0,507	0,508	0,508	1,93	1,93	2,07	1,89
	2.	0,4097	0,489	0,489	0,489	1,85	0,489	0,488	0,489	1,84	1,85		
	3.	0,4129	0,512	0,509	0,511	1,92	0,513	0,510	0,512	1,92	1,92		
	4.	0,4022	0,479	0,477	0,478	1,84	0,482	0,479	0,481	1,85	1,85		
	5.	0,4072	0,508	0,506	0,507	1,93	0,508	0,508	0,508	1,93	1,93		

Tabulka 19: Stabilitní studie: shrnutí všech výsledků obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu a RSD

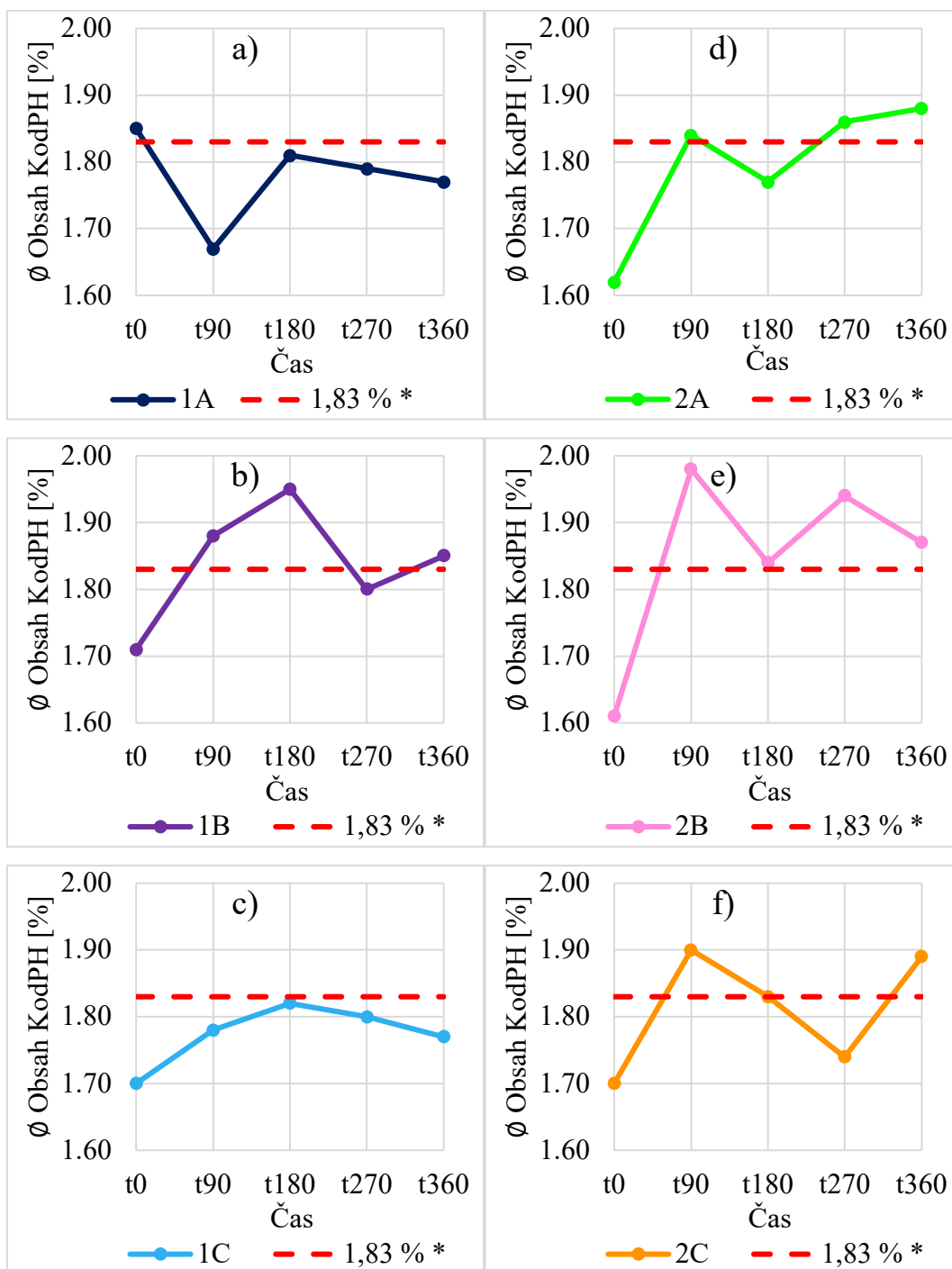
Vzorek	Šarže 1		Šarže 2	
	Ø obsah KodPH [%]	RSD [%]	Ø obsah KodPH [%]	RSD [%]
t_0 = čas přípravy				
A	1,85	3,34	1,62	2,25
B	1,71	2,91	1,61	1,46
C	1,70	2,76	1,70	2,45
t_{90} = 90 dní od přípravy				
A	1,67	3,63	1,84	3,12
B	1,88	1,34	1,98	2,64
C	1,78	3,32	1,90	3,85
t_{180} = 180 dní od přípravy				
A	1,81	1,24	1,77	0,79
B	1,95	1,71	1,84	2,46
C	1,82	3,62	1,83	2,06
t_{270} = 270 dní od přípravy				
A	1,79	1,28	1,86	2,21
B	1,80	2,64	1,94	2,79
C	1,80	2,36	1,74	0,89
t_{360} = 360 dní od přípravy				
A	1,77	2,72	1,88	2,31
B	1,85	3,03	1,87	3,31
C	1,77	1,46	1,89	2,07



Obrázek 12: Průměrný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: všechny připravené šarže



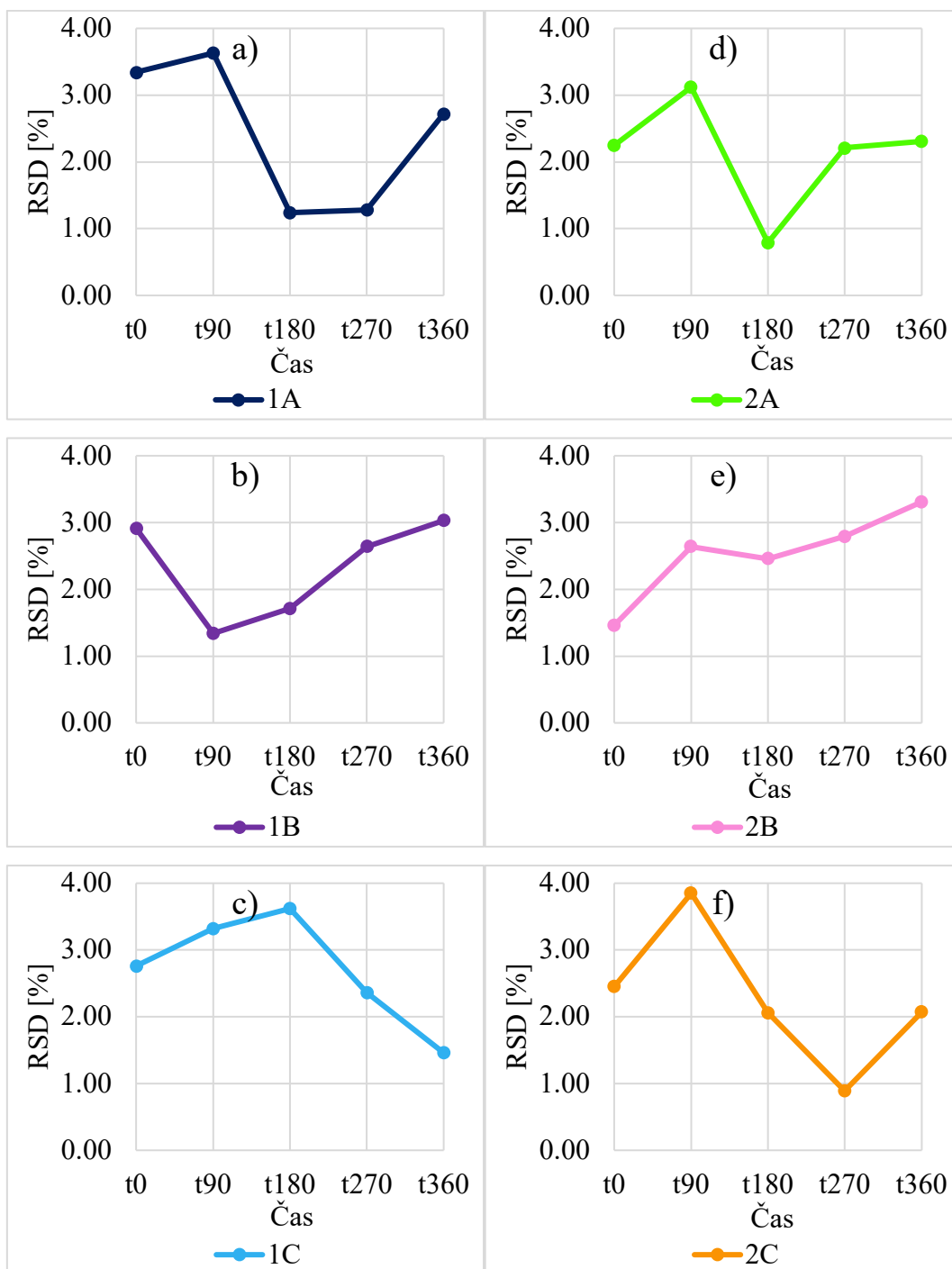
Obrázek 13: Vypočítané RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: všechny připravené šarže



* deklarovaný obsah KodPH = 1,83 %

Obrázek 14: Průměrný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: jednotlivé šarže

a) 1A b) 1B c) 1C d) 2A e) 2B f) 2C

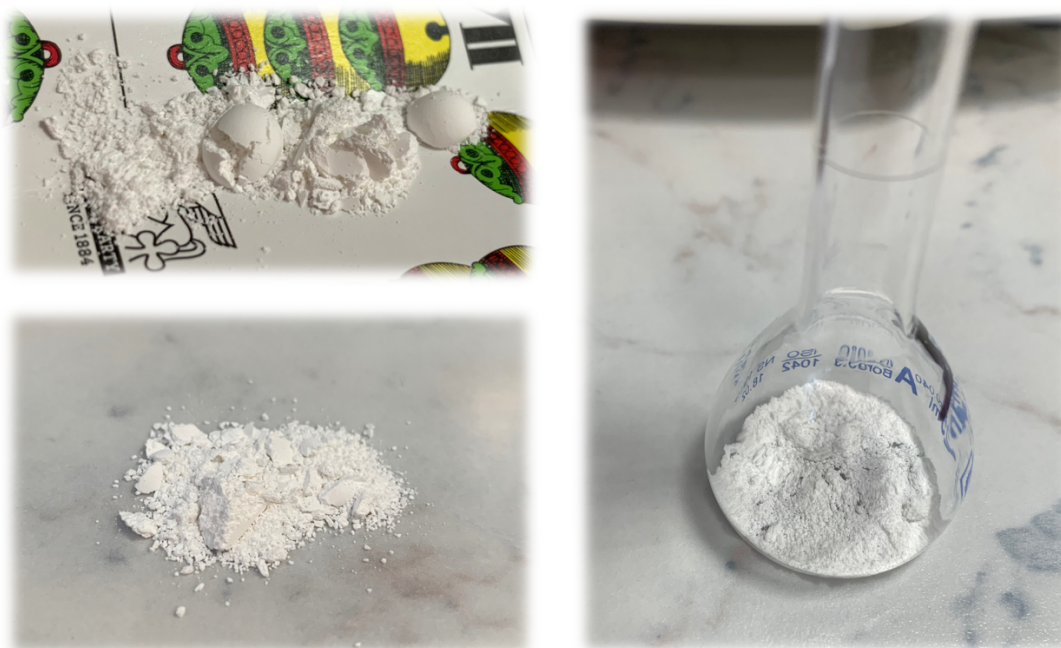


Obrázek 15: Vypočítané RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: jednotlivé šarže

a) 1A b) 1B c) 1C d) 2A e) 2B f) 2C

Tabulka 20: Výsledky zkoušky mikrobiologické jakosti směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii

Vzorek	Počet TAMC [CFU/g]	Počet TYMC [CFU/g]	Přítomnost Escherichia Coli	Výsledek
t_0 = čas přípravy	5	0	Ne	Vyhovuje
t_{180} = 180 dní od přípravy	0	0	Ne	Vyhovuje
t_{360} = 360 dní od přípravy	15	0	Ne	Vyhovuje



Obrázek 16: Vysypaný obsah tobolky na kartě, fólii a následně přesypané do odměrné baňky - perorální prášky s kodeinem po 180 dnech (šarže 1B)

Tabulka 21: Organoleptické vlastnosti směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii

Čas	Organoleptické vlastnosti					
t ₀	Bílá tobolka s obsahem bílého prášku bez zápachu					
Změna organoleptických vlastností u některé z šarží 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C						
	Tobolka			Prášek		
	Barva	Lepivost	Křehkost	Barva	Pach	Shluky
t ₉₀	Ne					
t ₁₈₀						
t ₂₇₀						
t ₃₆₀						

9 Diskuze

Hemihydrát kodein-fosfátu je látka užívaná k léčbě suchého kašle, jako analgetikum a v IPLP se nejčastěji uplatňuje jeho obstipační účinek při chronických průjmech nebo různých funkčních onemocněních gastrointestinálního traktu. Tato směs, kalciové prášky s kodeinem, je již dlouhodobě připravována v Ústavní lékárně IKEM, nejčastěji pro pacienty po transplantaci trpícími na chronické průjmy. Standardizovaně je tato směs připravována po 600 tobolekách, které jsou následně rozděleny po 100 nebo 200 tobolekách do kelímků. Do roku 2019 byla k mísení a homogenizaci práškové směsi pro přípravu perorálních prášků s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciových prášků s kodeinem) používána třenka s těrkou a od roku 2019 je používáno mísicí zařízení TURBULA[®]. [15–18, 20, 21]

Počet transplantací v zařízení IKEM a tedy i počet pacientů chronicky užívajících kalciové prášky s kodeinem se stále zvyšuje [19]. Je tedy nutné připravovat směs kalciových prášků s kodeinem pacientům v dostatečné zásobě. Proto první cíl této rigorózní práce bylo porovnání homogenizace pomocí třenky a těrky a za použití mísicího zařízení TURBULA[®] při přípravě kalciových prášků s kodeinem o různém množství. Práce byla prováděna po dobu 1 roku v letech 2021-2022.

Druhý cíl bylo prodloužení expirace připravovaných kalciových prášků s kodeinem, pomocí stabilitní studie. Postupovalo se podle ČL 2017 – Dopl. 2020 Tabulka XVI: Skladování a doba použitelnosti přípravků připravených v lékárně [40].

9.1 Charakterizace látek

Obrázek 8 popisuje distribuci velikosti částic použitých léčivých a pomocných látek. Medián velikosti částic d_{50} fosforečnanu vápenatého je menší než uhličitanu vápenatého. Fosforečnan vápenatý je tedy tvořen menšími částicemi a při plnění mísicí nádoby by měl být přidáván jako poslední, neboť by se měly jemnější částice dávkovat na hrubší částice [9]. Postup plnění mísicí nádoby pro mísení kalciových prášků s kodeinem v ÚL IKEM je dle velikosti částic příhodný. Při každé změně šarže léčivých a pomocných látek je v ÚL IKEM zkoušen jejich objem a prováděna zkouška na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu. Nejvíce se mění objem fosforečnanu

vápenatého (CaP). Tabulka 9 navazuje na práci Švehla 2020 [36] a popisuje změny objemů, a také výsledky zkoušek na obsah hemihydrátu kodein-fosfátu při použití CaP různých typů. Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu vždy vyhověl požadavku do 15 % odchylky, je tedy možné metodu homogenizace směsi kalciových prášků s kodeinem považovat za reprodukovatelnou.

9.2 Porovnání metod homogenizace práškové směsi perorálních prášků s kodeinem

Homogenizace práškové směsi pro přípravu kalciových prášků s kodeinem byla v ÚL IKEM do roku 2019 prováděna pomocí třenky s těrkou. Poté začalo být výhradně používáno mísicí zařízení TURBULA[®]. Bylo provedeno celkem 8 příprav kalciových prášků s kodeinem. 4 přípravy proběhly mísením směsi pomocí zařízení TURBULA[®] a v dalších 4 přípravách byla směs mísená pomocí třenky a těrky. Vždy se jednalo o přípravy směsi pro 100, 200, 300 a 600 tobolek kalciových prášků s kodeinem.

Tabulka 10 detailně popisuje stanovení absorbance s vypočítaným obsahem KodPH a dalšími parametry kalciových prášků s kodeinem připravených homogenizací pomocí zařízení TURBULA[®]. Deklarovaný obsah KodPH je v každé jednotce 1,83 %. Průměrný obsah KodPH při homogenizaci pomocí zařízení TURBULA[®] byl 1,80 %, nejmenší stanovený obsah 1,66 % a nejvyšší 1,90 %. Největší RSD bylo spočítáno při homogenizaci směsi pro přípravu 200 tobolek, a to 1,87 %.

Výsledky obsahu KodPH a dalších parametrů připravených kalciových prášků s kodeinem homogenizovaných pomocí třenky a těrky popisuje tabulka 11. Průměrná hodnota stanoveného obsahu byla také 1,80 %, nejmenší hodnota 1,71 % a nejvyšší 1,91 %. Největší RSD bylo zjištěno při přípravě 600 tobolek, a to 2,45 %.

Shrnutí výsledků obou metod homogenizace je v tabulce 13 a obrázcích 9 a 10. Jelikož obsah i RSD připravených kalciových prášků s kodeinem pomocí třenky s těrkou i pomocí zařízení TURBULA[®] byly v nastavených normách, tedy obsah v rozmezí 1,55 % - 2,11 % a vypočtené RSD je menší než 5 %, bylo třeba také vyhodnotit samotnou přípravu práškové směsi. V této práci byly výsledky z obou metod statisticky posouzeny pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu. Pro všechny objemy

směsi (100, 200, 300 i 600 tobolek) byl rozdíl ve variabilitě mísení mezi metodami statisticky nevýznamný ($P > 0,05$), viz tabulka 12. V tabulce 13 a obrázku 11 je popsána doba přípravy homogenní práškové směsi kalciových prášků s kodeinem bez plnění do tobolek. Příprava práškové směsi pomocí třenky a těrky pro 100 a 200 tobolek trvala 20 minut, pro 300 tobolek 25 minut a pro 600 tobolek 35 minut. Prášková směs je před samotným mísením v zařízení TURBULA[®] předmíchána a převedena do mísicí nádoby. Tento postup trval při přípravě směsi pro 100 a 300 tobolek 7 minut a pro 200 a 600 tobolek 8 minut. Následně je směs homogenizována po dobu 15 minut v zařízení TURBULA[®] bez účasti připravujícího. Pokud by tedy bylo nutné připravit pouze malá množství práškové směsi kalciových prášků s kodeinem, konkrétně směs pro 100 nebo 200 tobolek, rozdíl je pouze v rámci jednotek minut. Při přípravě směsi pro 300 a 600 tobolek je už časový rozdíl výraznější. Homogenizace pomocí zařízení TURBULA[®] je při přípravě směsi na 300 a 600 tobolek o 3, respektive 12 minut rychlejší. Důležité je zmínit také čas mísení v zařízení TURBULA[®]. V průběhu tohoto mísení není nutná přítomnost připravujícího. Tabulka 13 obsahuje také informaci o použité mísicí nádobě a jejím stupni zaplnění dle změřeného objemu práškové směsi kalciových prášků s kodeinem. Maximální zaplnění mísicí nádoby při použití zařízení TURBULA[®] by mělo být 50 % [14]. Zároveň by dle homogenizačních pokusů neměla být zaplněná méně než na 20 % [36]. K mísení směsi byly používány plastové nádoby o velikosti 250 ml, 625 ml a 2000 ml. Zaplnění mísicí nádoby bylo 27 % až 36 %. Jak již bylo zmíněno, obsah KodPH i RSD je v nastavených normách také pro přípravy kalciových prášků s kodeinem za použití zařízení TURBULA[®] o různých objemech a hustotách práškové směsi. Je ale vždy nutné pro mísení zvolit vhodnou mísicí nádobu se zaplněním mezi 20 % a 50 %.

9.3 Prodloužení expirace perorálních prášků s kodeinem

Protože by během uchovávání mohlo vlivem vysoké vlhkosti při skladování vzorků docházet k prostupu vody ke vzorkům přes plastový obal a jejich chemické, fyzikální nebo mikrobiologické degradaci [2], byla sledována stabilita při uchovávání v plastovém šroubovacím kelímku, V den přípravy (čas t_0) byly připraveny dvě šarže

kalciových prášků s kodeinem a následně rozdělené na celkem 6 vzorků pojmenovaných jako 1A, 1B, 1C, 2A, 2B a 2C. Vzorky byly uchovávány v laboratoři lékárny IKEM – Oddělení přípravy a kontroly léčiv při laboratorní teplotě při kontrolované teplotě a relativní vlhkosti vzduchu po dobu 365 dní.

Tabulky 14 až 18 a obrázky 12 až 15 popisují detailně výsledky měření absorbance s vypočítaným obsahem hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) a dalšími parametry pro jednotlivé šarže 1A, 1B, 1C, 2A, 2B a 2C stabilitní studie. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 19.

Deklarovaný obsah KodPH je v každé jednotce (tobolce) 1,83 %. Celkový průměrný obsah KodPH ze všech stanovení v průběhu 12 měsíců je 1,81 %. Nejmenší obsah KodPH 1,56 % byl stanoven u šarže 1A po uplynutí 90 dní. Největší obsah KodPH 2,02 % byl stanoven také po 90 dnech od přípravy, dokonce u dvou vzorků 2B a 2C. Žádná hodnota obsahu KodPH nesmí mít od deklarovaného obsahu odchylku vyšší než 15 % dle podmínek modifikované zkoušky ÚL IKEM popsanych v bodě 6.3.1.2 Stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu. Všechny stanovené obsahy KodPH jsou v rozmezí do zmíněných 15 % odchylky, jsou v rozmezí obsahu KodPH 1,55 % - 2,11 %, podmínkám pro stabilitní studii vyhověly. Pro hodnocení byl na pracovišti nastaven limit RSD 5 %. Největší hodnotu RSD má šarže 1A po 90 dnech, a to 3,63 %. všechny výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu limitu vyhověly.

Zkoušky na přítomnost a obsah mikroorganismů byly provedeny celkem 3, po přípravě vzorků pro stabilitní studii, po uplynutí 180 dní a 360 dní. Výsledky byly hodnoceny dle norem Českého lékopisu na zkoušku mikrobiologické jakosti nesterilních přípravků [40]. V tobolkách byly v průběhu 3 zkoušek nalezeny aerobní mikroorganismy. Konkrétně 5 CFU/g v čase t_0 a 15 CFU/g v čase t_{360} . Maximální limit přítomnosti aerobních mikroorganismů je 10^3 CFU/g. Mikroorganismy z řad kvasinek a plísní, také bakterie Escherichia Coli, nebyly přítomny po celou dobu stabilitní studie. Kritériím přijatelnosti mikrobiologické jakosti vzorky vyhověly.

Jelikož byla vlhkost prostředí pro skladování menší než doporučená, bylo nutné sledovat organoleptické vlastnosti tobolky a prášku [1, 2]. Každá připravená tobolka byla bílá a obsahovala bílý prášek bez zápachu. V průběhu 1 roku byly hodnoceny

následující organoleptické vlastnosti vzorků: barva, lepivost a křehkost tobolky, a barva, pach nebo tvorba shluků prášku. Vlastnosti tobolky se v průběhu stabilitní studie neměnily. Tobolky měly stále stejnou barvu, byly stejné na dotek. Při otevírání tobolek pro zkoušku na obsah se tobolky nerozpadaly a nedrtily, nelepily se, ani neměly. Prášek byl stále bílý bez zápachu. Při plnění tobolek pomocí přístroje ProFiller 3780 jsou používána pýchovadla, která utlačují prášek v tobolce. Když je následně obsah tobolky vysypán, může se na první pohled zdát, že vytvoří shluky. Tyto shluky jsou ale následně jen odsypáním do baňky odděleny. Tento postup je znázorněn na obrázku 16. V průběhu stabilitní studie tedy nedocházelo k organoleptickým změnám tobolky a prášku viz tabulka 21.

10 Závěr

Tato práce se zaměřila na využití mísiče TURBULA® v ÚL IKEM při přípravě perorálních prášků s hemihydrátem kodein-fosfátu (kalciových prášků s kodeinem) a hodnocení homogenity a stability směsi. Výsledky experimentální práce lze zformulovat do následujících závěrů:

1) Obecné závěry

- Pro mísení směsi perorálních prášků s obsahem hemihydrátu kodein-fosfátu a fosforečnanem vápenatým (kalciových prášků s kodeinem) v mísicím zařízení TURBULA® je doporučeno mísení po dobu 15 minut s nastavením 49 obrátek za minutu. Maximální zaplnění mísicí nádoby by mělo být 50 %, neměla by být zaplněná méně než na 20 %. Směs je do mísicí nádoby plněna sendvičovitě.
- Metoda přípravy kalciových prášků s kodeinem je reprodukovatelná při použití fosforečnanu vápenatého o různých hustotách.

2) Porovnání mísení směsi kalciových prášků s kodeinem pomocí třenky s těrkou a zařízení TURBULA®

- Je doporučeno předmíchání práškové směsi v třence a následné převedení do mísicí nádoby.
- Deklarovaný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) je v každé jednotce (tobolce) 1,83 %. Průměrný obsah KodPH 1,80 % byl stejný pro mísení oběma způsoby, v rozmezí 1,55 % - 2,11 %. Relativní směrodatná odchylka (RSD) vyhovovala všem měřením limitu do 5 %.
 - Pro vzorky z mísení pomocí zařízení TURBULA®, nejmenší stanovený obsah KodPH byl 1,66 % a největší 1,90 %. Nejvyšší hodnota RSD byla 1,87 %. Pro vzorky z mísení pomocí třenky a těrky, nejmenší stanovený obsah KodPH byl 1,71 % a největší 1,91 %. Nejvyšší hodnota RSD byla 2,45 %. Rozdíl v metodách přípravy nebyl potvrzen, obě metody umožňují přípravu homogenní směsi.
 - Rozdíl ve variabilitě mísení mezi metodami byl statisticky nevýznamný ($P > 0,05$).

- Zařízení TURBULA® je vhodnou alternativou ke třenec s těrkou. Mísení a homogenizace probíhá za standardizovaných podmínek a minimalizuje chybovost. Nastavení podmínek mísení je nutno validovat pro každou směs podle jejích vlastností.

3) Prodloužení expirace kalciových prášků s kodeinem

- Deklarovaný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) v každé jednotce (tobolce) 1,83 %. V experimentech provedených v této práci byl průměrný obsah 1,81 % KodPH, s rozmezím 1,55 % - 2,11 %. Relativní směrodatná odchylka (RSD) vyhovovala všem měřením limitu do 5 %.
- V průběhu stabilitní studie nedocházelo k organoleptickým změnám tobolek a prášku. Byly sledovány následující vlastnosti: barva, lepivost a křehkost tobolek, a barva, pach nebo tvorba shluků v prášku.
- V připravených tobolekách se může maximálně nacházet 10^3 CFU/g TAMC (celkový počet aerobních mikroorganismů) a 10^2 CFU/g TYMC (celkový počet kvasinek/plísňů), nesmí být přítomna Escherichia Coli. Připravené tablety vyhovují kritériím přijatelnosti mikrobiologické jakosti.
 - o Mikroorganismy z řad kvasinek a plísňů, ani Escherichia Coli, nebyly po dobu stabilitní studie detekovány.
 - o Aerobní mikroorganismy byly nalezeny v čase přípravy (5 CFU/g) a po uplynutí 360 dnů (15 CFU/g).
- Na základě výsledků je možné potvrdit prodloužení doby použitelnosti na 1 rok, pokud bude přípravek připravován a uchováván za stejných podmínek

11 Přílohy

Příloha 1: SOP UL 252 Přístroje - MÍŠÍCÍ ZAŘÍZENÍ TURBULA® (verze dokumentu 02)

	Institut klinické a experimentální medicíny STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP Přístroje	SOP UL 252 ULN - MG
NÁZEV: MÍŠÍCÍ ZAŘÍZENÍ TURBULA®		
PLATÍ od: 21. 09. 2020		RUŠÍ se verze z 26. 11. 2019
VYPRACOVAL Iveta Straková 	KONTROLOVAL PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D. 	SCHVÁLIL Mgr. Michal Hojný 

Abstrakt

Tento SOP obsahuje základní údaje (popis, princip, obsluha, údržba, využití) přístroje: míšící zařízení (třasadlová míchačka) TURBULA® T2 F. **Míšící zařízení TURBULA® T2 F** je určeno k homogenizaci prachových směsí účinných a pomocných látek. Tyto směsi jsou většinou určeny k rozdělení do tvrdých želatinových tobolek pro perorální užití.

Název přístroje a identifikace

Míšící zařízení TURBULA®
Typ: T2 F
Rok výroby: 2019
Výrobce: Willy A. Bachofen AG, Switzerland
Servis: Tomášová Lea, s.r.o., Pardubice, www.tomasovalea.cz

Princip

Účinnost přístroje TURBULA® (dále jen míšič) je založena na využití rotačního, translačního a inverzního otáčivého pohybu na principech Schatzovy geometrické teorie v technice mísení. Míšící nádoba vykonává pohyb ve třech prostorových rovinách a míšená směs je vystavena střídavému, rytmicky pulzujícímu pohybu. Jedná se o dávkový (diskontinuální) míšič, který v daný okamžik míší pouze jednu dávku, na rozdíl od kontinuálních míšičů. Cílem mísení je získat homogenní směs, která má ve všech svých částech stejné vlastnosti, přičemž se může jednat o kombinace substancí: směs kapalina - kapalina, směs kapalina - pevná látka, či směs několika pevných látek. Pro mísení může být použita libovolná nádoba, ať již z plastu, skla, hliníku, oceli nebo jiných materiálů. Jedinou omezující podmínkou je, že její rozměry nesmí přesáhnout rozměry upínacího koše a její objem musí být do 2 lt.

Přesný návod k obsluze je uložen v laboratoři G 0107 v zásuvce označené „NÁVODY“.

Sanitace a údržba

Sanitace a údržba je prováděna v souladu s návodem k obsluze a platným **Provozním řádem UL**. Vedoucí odd. přípravy léčiv a zkoumadel UL nebo jím pověřený pracovník provádí 1x ročně kontrolu a napnutí zubového řemenu. K míšiči je vedena dokumentace ve formě kontrolního sešitu, do kterého se zapisují přípravy (časy mísení) a činnosti související s údržbou a kontrolou.

Servis

Na základě nabídky č. 190150-2 ze dne 16. 4. 2019 zajišťuje 1x ročně po dobu 5-ti let firma Tomášová Lea, s.r.o. servisní kontrolu zařízení, tj. do roku 2024.
Dokumentace o provedených kontrolách je uložena v kanceláři UL v šanonu „Evidence výsledků“.

Opravy

V případě poruchy je přístroj označen nápisem „MIMO PROVOZ“. Kancelář UL zadá elektronickou žádanku na opravu do systému EFAS-IKEM.

Příloha č.1 **NÁVOD K POUŽITÍ - MÍŠICÍ ZAŘÍZENÍ TURBULA®**

Příloha 2: SOP UL 301 Technologické předpisy - Kalciové prášky s kodeinem (verze dokumentu 11)

	Institut klinické a experimentální medicíny	SOP UL 301
	STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP Technologické předpisy	
NÁZEV: Kalciové prášky s kodeinem		
PLATÍ od: 21. 09. 2020		RUŠÍ se verze z 29. 06. 2020
VYPRACOVAL PharmDr. Sylva Klovřzová, Ph.D.	KONTROLOVAL Mgr. Linda Girmanová	SCHVÁLIL Mgr. Michal Hojný

Název: KALCIOVÉ PRÁŠKY S KODEINEM 200 cps (100 dávek)

Předpis:

Calcii carbonici 0,2 Calcii phosphorici 0,2 Codeini phosphorici 0,0075 D.t.d. No CC (ducenti)	nebo	Calcii carbonici 0,4 Calcii phosphorici 0,4 Codeini phosphorici 0,015 D.t.d. No C (centum)
--	------	---

Použitelnost: 3 měsíce

Uchovávání: při teplotě 15-25°C, chránit před vlhkem

Suroviny pro přípravu 600 cps = 3 balení po 200 cps:

CALCII CARBONAS	120,0 g
CALCII PHOSPHAS	120,0 g
CODEINI PHOSPHAS HEMIHYDRICUS	4,5 g
SILICA COLLOIDALIS ANHYDRICA	1,2 g

Technologický postup - ruční homogenizace v třence s těrkou:

Navážít cca 4,0 g Calcii carbonas a zacpat jím póry v porcelánové třence, přidat 4,5 g Codeini phosphas hemihydricus a postupně přimíchávat calcii carbonas, 1,2 g Silica colloidalis anhydrica a nakonec calcii phosphas. **Průběžně důkladně mísit.** Pomocí válce ověřit objem směsi (vždy při změně šarže surovin), viz Typ I a II Calcii phosphas.

Technologický postup – homogenizace v mísicím zařízení Turbula®:

Obecný postup práce s Turbulou je popsán v příloze č.1 SOP 252 Návod k použití - Mísicí zařízení Turbula, který je umístěn v laboratoři nad Turbulou.

Z důvodu správné homogenizace musí být kodein předmíchán s částí *calcii carbonas* a uložen ve směsi sendvičovitě. Postup je následující:

1. Do odpovídající mísicí **nádoby** (viz tabulka) se odváží 60 g *calcii carbonas*.
2. Do **melaminové třenky** se odváží 4,5 g **kodeinu** a cca 10 g **calcii carbonas** (1 lžice) se odebere z mísicí nádoby. Tato směs se v třence těrku dobře promísí a výsledná směs se převede do skleněné mísicí nádoby. Navrství se na *calcii carbonas*.
3. Do **stejně třenky** se naváží 1,2 g **aerosilu** a postupně se přimíchává 60 g **calcii carbonas**. Směs aerosilu a *calcii carbonas* se poté převede do mísicí nádoby.
4. **Nakonec** se do mísicí nádoby přidá 120 g **calcii phosphas**.

Nádoba se uzavře šroubovacím víkem podloženým celofánovým výstřížkem.

Doba míchání 15 minut, 49 otáček/min

Surovina *Calcii phosphas* je dostupná ve dvou variantách.

Typ I – sférické částice, lepší sypnost, objem 30 g = 50 ml, většinou od Dr. KulichPharma pod názvem *Tricalcii phosphas*, vhodnější je **skleněná nádoba** z důvodu ulpívání směsi na stěnách

Typ II – tvoří shluky, objem 30 g = 82 ml, většinou má *Fagron* pod názvem *Calcii phosphas*

Od typu použitého fosforečnanu vápenatého se odvíjí objem, použitá mísicí nádoba a velikost tobolek. Zaplnění mísicí nádoby by mělo být cca 40% u typu I a 30% u typu II.

Tab. Velikost mísicí nádoby a tobolek

	vel. cps	600 cps		200 cps	
		objem směsi	nádoba	objem směsi	nádoba
<i>Calcii phosphas</i>					
Typ I	0	390 ml	1000 ml sklo	130 ml	300 ml opodeldočka
Typ II	00	550 ml	2 l plast	185 ml	625 ml kelímek

Vlastní plnění do tobolek a adjustace:

Dle výsledného objemu se plní do tobolek č. 0 nebo č. 00. Směs na 600 cps se rozváží do dvou stejných částí (kontrola hmotnosti) a plní pomocí přístroje Profiller 3600 naráz do 300 cps. Do kelímku se adjustuje po 200 kapslích.

Kontrola připravených tobolek dle:

SOP UL 801 Technologické předpisy Kontrola LP - HMOTNOSTNÍ STEJNOMĚRNOST TOBOLEK – u každé denní přípravy
SOP UL 800 Technologické předpisy Kontrola LP - KALCIOVÉ PRÁŠKY S KODEINEM – STANOVENÍ OBSAHU KODEINU – při změně šarže surovin, namátkově

Signatūra: bílá, Kalciové prášky s kodeinem, Uchovávat při 15-25 °C.
vzor ve Zlatokopu, složení v Zebra designeru

Obal: Kelímek šroub. 310 ml/250 g – cps. č. 0
Kelímek šroub. 375 ml/300 g – cps.č. 00

Příloha 3: SOP UL 800 Technologické předpisy - Kalciové prášky s kodeinem -
 STANOVENÍ OBSAHU KODEINU (verze dokumentu 02)

	Institut klinické a experimentální medicíny	SOP UL 800
	STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP Technologické předpisy - kontrola LP	
NÁZEV: Kalciové prášky s kodeinem - stanovení obsahu kodeinu		
PLATÍ od: 29. 06. 2020		RUŠÍ se verze z 27. 01. 2020
VYPRACOVAL Mgr. Linda Girmanová	KONTROLOVAL PharmDr. Sylva Klovrzová, Ph.D.	SCHVÁLIL Mgr. Michal Hojný

Název: **KALCIOVÉ PRÁŠKY S KODEINEM – SOP UL 301**

Složení :	1 cps	600 cps
<i>Calcii carbonici</i>	0,2	120,0
<i>Calcii phosphorici</i>	0,2	120,0
<i>Codeini phosphorici</i>	0,0075	4,5
<i>Silica colloidalis anhydrica</i>	0,002	1,2 g

Stanovení obsahu kodeinu v práškové směsi:

Provádí se:

- při změně šarže vápenných solí při použití mísicího zařízení Turbula. Z mísicí nádoby odebere pět vzorků z pěti různých míst nádoby (nahore, dole, zleva, zprava a uprostřed) v množství cca 0,5 g – ověření stanovené doby mísení
- při namátkové kontrole tobolek (cca 0,4 g) – obsahová stejnoměrnost

Metoda: spektrofotometrie ve viditelné oblasti (Spektrofotometr na oddělení klinické biochemie 4NP, po předchozí domluvě s RNDr. Komrskovou, linka 5224).

Příprava vzorků:

Vytiskne se tabulka ze Sdílené složky- Kontrola kapslí zásobních- Obsahová stejnoměrnost- Výsledky měření absorbance.

Připraví se odměrné baňky 5 x 25ml a 1 x 100ml a označí číslem vzorku/ST.

Vybere se 5 kapslí, resp. vzorků, které se vysypou do vytárované do 25 ml odměrné baňky a zváží na analytických vahách s přesností na 4 desetinná místa (obsah jedné kapsle je přibližně 0,400 g). Doplní se čišťenou vodou po značku. Do 100,0 ml odměrné baňky se odváží přibližně 0,0300 g kodein-dihydrogenfosfátu, zváží přesně na analytických vahách, doplní se čišťenou vodou do 100 ml a nechá se rozpustit (standard). Přesné hmotnosti se запиší do vytištěné tabulky.

Příprava mimo digestoř: Vzorky se důkladně promísí a nechají se 30 min stát (sedimentace), a poté se zfiltrují přes filtrační papír do označených obyčejných zkumavek. Pro každý vzorek se použije nová nálevka a filtrační papír. Z filtrátu se odebere 1,00 ml do označené 50 ml dělicí nálevky. U standardu stačí odebrat 1 ml roztoku. Pipetou se přidá se 0,50 ml fosfátového tlumivého roztoku o pH 4,5* a 1,00 ml nasyceného roztoku trinitrofenolu** a dobře se promíchá.

Příprava v digestoři: Do každé dělicí nálevky se přidá 10,0 ml chloroformu a 30sek. se protřepává s průběžným vypouštěním tlaku pomocí kohoutu (od sebe). Po protřepání se dělicí nálevka ukotví do stojanu. Po oddělení vrstev se spodní chloroformová vrstva zfiltruje přes filtrační papír do zkumavky se skleněnou zátkou (6ml) a dobře se uzavře. Na každý vzorek se použije nový filtrační papír, nálevka se může propláchnout chloroformem.

Na oddělení klinické biochemie je nutné vzít: zkumavky se vzorky a standardem, cca 50ml chloroformu v době uzavřené odměrné baňce, 2 kyvety, lékovku na organický odpad, papírové utěrky.

Měření na spektrofotometru: Zkontrolovat nastavení na 430 nm.

Main Menu→MULTIPLE č.4→ Parametr SET UP č.1 → WL SET UP Č.3 →Měření č. 0 FORWARD.

Naplňt 1. skleněnou kyvetu čistým chloroformem (cca 1 cm pod okraj, zavřít víčkem, zasunout dozadu, mléčným sklem k sobě) a změřit absorbanci 10 mm vrstvy při 430 nm, vynulovat AUTOZERO (zavřít kryt spektrofotometru). Tato kyveta v přístroji zůstává. Druhá kyveta se naplní nejdříve standardem a pak jednotlivými vzorky. Kyvety se vyplachují chloroformem po každém měření vzorku. Nové měření se zahájí tlačítkem „START“ při uzavřeném krytu.

Každý vzorek se měří 2x. Naměřené absorbance standardu a vzorků se zaznamenají do Výsledku měření absorbance.

Obsah kodeinu v % se vypočte podle vzorce:

$$\% = \frac{A_{vz} \times m_{st} \times 25}{A_{st} \times m_{vz}}$$

A_{vz} = Absorbance vzorku
 m_{st} = Navážka standardu
 A_{st} = Absorbance standardu
 m_{vz} = Navážka vzorku

Výsledky měření se zapíší do excelové tabulky ve sdílené složce – Laborka – Kontrola kapslí zásobních – Výsledky obsahové stejnoměrnosti – Kodeiny-Tabulka obsahová stejnoměrnost.

Limity: Průměrný obsah kodeinu v jedné kapsli je 1,83%. Z pěti vybraných vzorků může nejvýše jeden obsah léčivé látky být mimo rozmezí +/-15% průměrného obsahu (1,55 – 2,11%) a žádný nesmí být mimo rozmezí +/-25% (1,37 – 2,29%). Povolené odchylky vychází z článku Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem 2.9.6. ČL 2017.

***Tlumivý roztok fosforečnanový o pH 4,5 (0,05mol/l) R (ČL 2017):**

- 0,68 g dihydrogenfosforečnanu draselného R se rozpustí v 100,0 ml vody R
- pH roztoku 4,5 se ověří pomocí pH metru

**** Nasycený roztok trinitrofenolu = Trinitrofenol RS (ČL 2017)**

1% roztok kyseliny pikrové ve vodě. Při přípravě navážit více (1 gram na 50 ml) a odfiltrovat, co se nerozpustilo. Trinitrofenol (=kys. pikrovou) mají skladem na PAP)

12 Seznamy

12.1 Seznam obrázků

Obrázek 1: Tok prášku v rotujícím zařízení při lavinovém testování prášku, upraveno dle [7]

Obrázek 2: Mechanismus pohybu částic při mísení, upraveno dle [12]

Obrázek 3: Rotace, translace a inverze zařízení TURBULA[®], upraveno podle [12]

Obrázek 4: Zařízení TURBULA[®] v ÚL IKEM

Obrázek 5: Počet transplantovaných orgánů v zařízení IKEM v letech 2015-2021 [19]

Obrázek 6: Počet připravených tobolek kalciových prášků s kodeinem v letech 2015-2021

Obrázek 7: Shluky částic fosforečnanu vápenatého [36]

Obrázek 8: Distribuce velikosti částic použitých léčivých a pomocných látek

Obrázek 9: Porovnání obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsí připravených homogenizací pomocí třenky a zařízení TURBULA[®]

Obrázek 10: Porovnání RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu směsí připravených homogenizací pomocí třenky a zařízení TURBULA[®]

Obrázek 11: Porovnání času přípravy směsi perorálních prášků s kodeinem za použití mísiče TURBULA[®] a třenky s těrkou

Obrázek 12: Průměrný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: všechny připravené šarže

Obrázek 13: Vypočítané RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: všechny připravené šarže

Obrázek 14: Průměrný obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: jednotlivé šarže

Obrázek 15: Vypočítané RSD obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu připravené směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii: jednotlivé šarže

Obrázek 16: Vysypaný obsah tobolky na kartě, fólii a následně přesypané do odměrné baňky - perorální prášky s kodeinem po 180 dnech (šarže 1B)

12.2 Seznam tabulek

Tabulka 1: Magistraliter receptura kalciových prášků s kodeinem [18]

Tabulka 2: Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) v kalciových prášcích s kodeinem připravených ze dvou typů fosforečnanu vápenatého [36]

Tabulka 3: Obsah hemihydrátu kodein-fosfátu (KodPH) v kalciových prášcích s kodeinem za použití CaP Typ I připravených mísením ve skleněné a plastové nádobě [36]

Tabulka 4: Použité přístroje

Tabulka 5: Použité léčivé a pomocné látky

Tabulka 6: Složení připravované směsi kalciových prášků s kodeinem

Tabulka 7: Použitá mísicí nádoba dle objemu směsi pro homogenizaci v zařízení TURBULA®

Tabulka 8: Postup plnění tobolek z připravených směsí

Tabulka 9: Výsledky stanovení obsahu kodein-fosfátu hemihydrátu při použití různých typů fosforečnanu vápenatého

Tabulka 10: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí mísiče TURBULA®

Tabulka 11: Výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu směsi připravené homogenizací pomocí třenky a těrky

Tabulka 12: ANOVA, vliv mísicí metody na homogenitu mísení - významnost rozdílu ve variabilitě mísení

Tabulka 13: Shrnutí výsledků připravených perorálních prášků s homogenizací pomocí třenky s těrkou a mísiče TURBULA®

Tabulka 14: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_0

Tabulka 15: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{90}

Tabulka 16: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{180}

Tabulka 17: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{270}

Tabulka 18: Stabilitní studie: výsledky stanovení obsahu hemihydrátu kodein-fosfátu v čase t_{360}

Tabulka 19: Stabilitní studie: shrnutí všech výsledků obsahů hemihydrátu kodein-fosfátu a RSD

Tabulka 20: Výsledky zkoušky mikrobiologické jakosti směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii

Tabulka 21: Organoleptické vlastnosti směsi perorálních prášků s kodeinem pro stabilitní studii

13 Použitá literatura:

- [1] ČESKÝ LÉKOPIS 2023. Praha: Grada Publishing, a.s., 2023. ISBN 978-80-271-7040-1.
- [2] BOUWMAN-BOER, Yvonne a V Iain FENTON-MAY. *Practical Pharmaceutics An International Guideline for the Preparation, Care, and Use of Medicinal Products*. 5th ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. ISBN 9783319158136.
- [3] AL-ACHI, A. A Brief Review of Pharmaceutics. *Journal of Drug Discovery, Development and Delivery*. 2020, 6(1), 01-06. ISSN 2471-0288.
- [4] TAN, Geoffrey, David A.V. MORTON a Ian LARSON. On the Methods to Measure Powder Flow. *Current pharmaceutical design*. 2015, 21(40), 5751–5765.
- [5] LEBEDOVÁ, Václava. *Studium smykového chování velikostních frakcí sorbitolu* [online]. [Rigorózní práce]. Hradec Králové (CZ): Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2015. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/80201/150029955.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [6] JAROLÍMOVÁ, Žofie. *Studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí Celet a plniva pro přípravu vícevrstvých tablet* [online]. [Dizertační práce]. Hradec Králové (CZ): Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2021. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/151367/140096065.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [7] HANCOCK, Bruno C., Kim E. VUKOVINSKY, Barry BROLLEY, Ian GRIMSEY, David HEDDEN, Angela OLSOFKY a Rebecca A. DOHERTY. Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2004, 35(5), 979-990. ISSN 0731-7085.
- [8] ZÁMOSTNÝ, P. Segregace partikulárních směsí pro výrobu pevných lékových forem. *Pracovní den sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP Pokroky v lékových formách - Souhrny přednášek*. 2010,

- 59(1), 34–38.
- [9] CHALABALA, Milan. *Technologie léků*. Druhé vyd. Praha: Galen, 2001. ISBN 80-7262-128-9.
- [10] HARNBY, Norman. An engineering view of pharmaceutical powder mixing. *Pharmaceutical science and technology today*. 2000, 3(9), 303-309. ISSN 1461-5347.
- [11] HLOSTA, Jakub. *Vybrané aplikace modelování procesů mísení pomocí DEM simulací* [online]. [Dizertační práce]. Ostrava (CZ): Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava, Fakulta strojní, Institut dopravy, 2019. Dostupné z: <https://dspace.vsb.cz/handle/10084/137512>
- [12] 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, 248-261 [vid. 2023-04-03]. ISSN 0263-8762. Dostupné z: doi:10.1016/j.cherd.2014.11.003
- [13] WAB WILLY A. BACHOFEN AG. *Dreidimensionaler Schüttelmischer-Three-dimensional shaker mixer-Mélangeur dynamique tridimensionnel* [online]. [vid. 2022-01-27]. Dostupné z: www.wab-group.com/en/mixing-technology/3d-shaker-mixer/product/turbula/
- [14] WAB WILLY A. BACHOFEN AG. *Operating Instructions TURBULA® Type T 2 F* [online]. [vid. 2022-01-27]. Dostupné z: https://www.artisanng.com/info/Turbula_T2F_Manual_2020422151244.pdf
- [15] SCHILLER, Lawrence R. Chronic Diarrhea. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2005, 8, 259-266. ISSN 1092-8472.
- [16] HARDINGER, Karen a Daniel C BRENNAN. Kidney transplantation in adults : Maintenance immunosuppressive therapy. in *UpToDate*. 2021.
- [17] PROKEŠOVÁ, Jitka. Terapie funkčního onemocnění GIT – dráždivého tračníku. *Praktické lékařství*. 2009, 5(6), 266–268.
- [18] ŠŤOVÍČEK, Jan. Funkční dyspeptické poruchy : Syndrom dráždivého tračníku. *Medicína pro praxi*. 2013, 10(11–12), 372–375.
- [19] KOORDINAČNÍ STŘEDISKO TRANSPLANTACÍ. *Domácí statistiky* [online]. [vid. 2022-01-28]. Dostupné z: <https://kst.cz/statistiky/>
- [20] GIRMANOVÁ, Linda a Sylva KLOVRZOVÁ. *SOP UL 301 Technologické*

- předpisy - Kalciové prášky s kodeinem.* [interní materiál IKEM]. Verze dokumentu 08. Praha: IKEM, 2018.
- [21] KLOVRZOVÁ, Sylva a Linda GIRMANOVÁ. *SOP UL 301 Technologické předpisy - Kalciové prášky s kodeinem.* [interní materiál IKEM]. Verze dokumentu 11. Praha: IKEM, 2020.
- [22] KASALOVÁ, Eva a Sylva KLOVRZOVÁ. *SOP UL 801 Technologické předpisy - Kontrola LP - Hmotnostní stejnoměrnost tobolek.* [interní materiál IKEM]. Verze dokumentu 01. Praha: IKEM, 2020.
- [23] MATYSOVÁ, Ludmila a Jana HOVORKOVÁ. *VALIDACE METODY PRO STANOVENÍ OBSAHU KODEIN-FOSFÁTU V KALCIOVÝCH PRÁŠČÍCH.* Validační zpráva (datum vydání 25. 7. 2019). Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra analytické chemie, 2019.
- [24] POH, Jun-jie, Wei-ling WU, Nicholas Wei-jie GOH, Samuel Ming-xuan TAN a Samuel Ken-en GAN. Spectrophotometer on-the-go : The development of a 2-in-1 UV – Vis portable Arduino-based spectrophotometer. *Sensors & Actuators: A. Physical* [online]. 2021, **325**, 1-8. [vid. 2023-04–03]. ISSN 0924-4247. Dostupné z: doi:10.1016/j.sna.2021.112698
- [25] GIRMANOVÁ, Linda a Sylva KLOVRZOVÁ. *SOP UL 800 Technologické předpisy - Kalciové prášky s kodeinem - STANOVENÍ OBSAHU KODEINU.* [interní materiál IKEM]. Verze dokumentu 02. Praha: IKEM, 2020.
- [26] ELBL, Jan, Jan MUSELÍK, Aleš FRANC, Jana MIKUŠOVÁ, Zuzana DOLEJŠÍ a David VETCHÝ. Hodnocení vlivu koncentrace účinné látky a technologie mísení na obsahovou stejnoměrnost směsi pro přípravu tablet s nízkým obsahem warfarinu. *Česká a slovenská farmacie.* 2016, **65**, 211–215.
- [27] ROWE, Raymond C, Paul J SHESKEY a Marian E QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 978 0 85369 792 3.
- [28] HAYWOOD, Alison a Beverley D GLASS. Pharmaceutical excipients – where do we begin ? *Australian prescriber.* 2011, **34**(4), 4–6.
- [29] FAGRON A.S. *AmylFarm®* [online]. [vid. 2023-04-03]. Dostupné z: https://shop.fagron.cz/cs-cz/product/cat_102662/amylfarm.aspx

- [30] ZENTIVA K. S. *Souhrn údajů o přípravku Codein Slovakofarma 15mg, 30mg tablety* [online]. 2019 [vid. 2022-01-29]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0207939&tab=texts>
- [31] O'NEILL, Terri. Calcium Carbonate for Diarrhea - patient education. *University of Michigan, Michigan medicine* [online]. 2018 [vid. 2023-04-03]. Dostupné z: <https://www.med.umich.edu/1libr/MBCP/CalciumCarbonateDiarrhea.pdf>
- [32] TURNER, Paul, Glyn VOLANS a Heather WISEMAN. Calcium carbonate. In: *Drugs Handbook 1996–97*. 1st ed. London: Palgrave Macmillan, 1996, s. 16. ISBN 978-1-349-13937-8.
- [33] BAYER S.R.O. *Souhrn údajů o přípravku Rennie 680 mg/80 mg žvýkací tablety* [online]. 2021 [vid. 2022-01-29]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0053646&tab=texts>
- [34] PUBCHEM. *Calcium phosphate - compound summary* [online]. [vid. 2022-01-29]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24456>
- [35] PET-APO-CZECH S.R.O. *MIKITA Fosforečnan vápenatý + vitamin A + D3 granule - vitaminový a minerální přípravek pro psy 500g* [online]. [vid. 2022-01-29]. Dostupné z: <https://krteckem.cz/firm-cze-1308137318-Mikita.html>
- [36] ŠVEHLA, Ondřej. *Protokol o úpravě metody přípravy kodeinových kapslí*. Výzkumná zpráva (datum vydání 14. 10. 2020). Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, IKEM, 2020.
- [37] HOLGER, Reimann. *Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) /Neues Rezeptur Formularium (NRF) 2015*. Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2015. ISBN 978-3-7741-0044-2.
- [38] <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations. In: *US Pharmacopeia*. 39th ed. 2016.
- [39] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *LEK-5 verze 10 Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně a požadavky na jakost čištěné vody* [online]. 2022 [vid. 2023-04-03]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/lekarny/lek-5-verze-10>

- [40] *ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - doplněk 2020*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2020.
ISBN 978-80-271-1757-4.