

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



Homogenizace práškových směsí s využitím mísiče Turbula.
Homogenization of powder blends using a Turbula mixer.

Diplomová práce

Hradec Králové 2019

Martina Litošová

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

V Hradci Králové dne 3. 5. 2019

Martina Litošová

Tímto bych ráda poděkovala paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu a cenné rady při realizaci a vypracování této diplomové práce. Mé poděkování patří také panu PharmDr. Karlovi Palátovi, CSc. za pomoc při měření a vyhodnocování NIR. Dále Mgr. Žofii Trpělkové a v neposlední řadě také všem pracovníkům Katedry farmaceutické technologie a Katedry organické a bioorganické chemie za poskytnutí pracovních prostorů a přístrojů.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Teoretická část	10
5.1	Mísení.....	10
5.1.1	Mechanismy mísení	10
5.1.2	Typy uspořádání	11
5.1.3	Vlastnosti směsi ovlivňující mísení	12
5.1.3.1	Velikost částic	12
5.1.3.2	Tvar částic	12
5.1.3.3	Hustota částic.....	13
5.1.3.4	Koncentrace	14
5.2	Homogenita	14
5.2.1	Segregace	15
5.3	Mísiče.....	17
5.3.1	Vysokorychlostní mísiče.....	17
5.3.2	Fluidní mísiče	18
5.3.3	Stacionární nádoby s rotujícími míchadly	18
5.3.4	Pádové mísiče	19
5.4	Turbula T2F	19
5.4.1	Využití mísiče Turbula	22
5.5	Spektrometrie v blízké infračervené oblasti.....	24
5.5.1	Infračervený spektrometr	24
5.5.2	Metody měření	25
5.5.3	Použití NIR spektrometrie	27
6	Experimentální část.....	29

6.1	Použité suroviny	29
6.2	Použité přístroje	29
6.3	Použité metody	30
6.3.1	Sypná hustota	30
6.3.2	Mísení	30
6.3.3	Lisování tablet.....	30
6.3.4	Kalibrace	31
6.3.5	Měření infračervených spekter v blízké infračervené oblasti	33
7	Výsledky	36
8	Diskuse.....	54
8.1	Hodnocení homogenity pomocí NIR	54
8.2	Vliv rychlosti otáčení nádoby na homogenitu směsi	56
9	Závěry	59
10	Použitá literatura	60

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie
Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultant: PharmDr. Karel Palát, CSc., Mgr. Žofie Trpělková
Posluchač: Martina Litošová
Název diplomové práce: Homogenizace práškových směsí s využitím mísiče Turbula.

Tato experimentální práce se věnuje studiu vlivu rychlosti otáčení mísicí nádoby v rozsahu 23–101 rpm a doby mísení v pádovém mísiči Turbula na homogenitu práškové směsi kyseliny acetylsalicylové a mikrokrystalické celulosy (Avicel PH102). Vzorky odebrané v časových limitech od 2 do 62 minut byly lisovány do tablet a obsah účinné látky ve vzorcích určen s využitím spektrometrie v blízké infračervené oblasti (NIR). Homogenita byla hodnocena pomocí směrodatné odchylky. Optimální homogenity bylo dosaženo při rychlosti otáčení 34 rpm v čase 14–30 min.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology

Supervisor: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph. D.

Consultant PharmDr. Karel Palát, CSc., Mgr. Žofie Trpělková

Student: Martina Litošová

Title of Thesis: Homogenization of powder blends using a Turbula mixer.

In this experimental work, the influencing of the homogeneity of the powder mixture of acetylsalicylic acid (ASA) and microcrystalline cellulose (Avicel PH102) due to the rotational speed of the mixing container in a range of 23–101 rpm, and the mixing time was studied using the Turbula shaker mixer. Within time interval 2–62 minutes, the content of ASA in samples was measured by near-infrared spectrometry. The expression of standard deviation was used to evaluate the homogeneity of samples. The best results were detected at a rotational speed of 34 rpm within time interval of 14–30 min.

3 Zadání

Cílem této experimentální diplomové práce je v teoretické části zpracovat přehled faktorů, které ovlivňují mísení farmaceutických práškových materiálů. Hlubší pozornost bude v textu věnována mísiči Turbula.

Experimentální část bude sledovat vliv procesních parametrů (rychlost otáčení, čas mísení) na modelovou směs léčiva (kyselina acetylsalicylová) a pomocné látky (mikrokrystalická celulóza). Vzorky z jednotlivých experimentů budou po odběru zafixovány do tablet. K hodnocení homogenity směsi bude využit NIR spektrometr a homogenita bude sledována pomocí směrodatné odchylky (SD) plochy spektra a nalezené koncentrace léčiva.

4 Úvod

Mísení je metoda sloužící člověku již tisíciletí.¹ Jejím cílem je získat homogenní směs, která má ve všech svých částech stejné vlastnosti. Obecně lze mísit látky skupenství plynného, kapalného, polotuhého či tuhého; zatímco u plynů dochází k mísení samovolně, kapalinám a pevným soustavám je nutno dodat energii.²

Od primitivních nástrojů užívaných k homogenizaci se s potřebou mísení větších objemů a komplexnějších práškových směsí pro průmyslovou aplikaci přecházelo ke složitějším přístrojům. Výsledná kvalita směsi závisí na tvaru nádoby, charakteru a rychlosti pohybu a parametrech mísícího zařízení. Výběr optimálního zařízení tak stále spočívá v experimentální práci.¹

Dokonalost promísení závisí na mnoha faktorech: na velikosti částic a jejich tvaru, konzistenci, hustotě a rozdílech jednotlivých parametrů mezi látkami ve směsi. Pokud však zůstanou tyto veličiny konstantní, je možné při zachování stejného množství směsi sledovat změny v průběhu času v závislosti na rychlosti mísení.¹

5 Teoretická část

5.1 Mísení

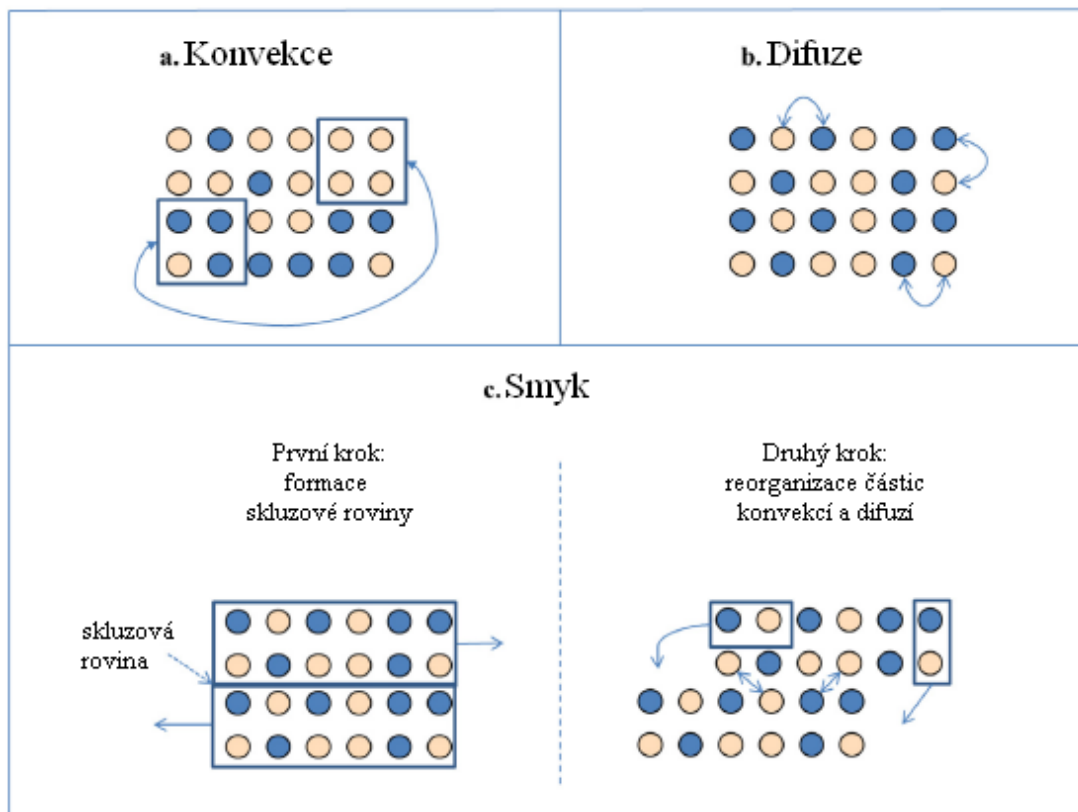
Mísení je možno definovat jako operaci, při které na sebe ve směsi působí dvě nebo více složek s cílem dosáhnout homogenity. Jedná se o základní krok pro zajištění obsahové stejnoměrnosti a zajištění rovnoměrnosti v dávkování tuhých a polotuhých lékových forem.³

Mísení je reverzibilní proces, jehož mechanismus je souhrnem nejen hydrodynamických a reologických vlastností, ale i chemických a fyzikálních interakcí mezi jednotlivými složkami. Platí, že látky s podobnými vlastnostmi poskytují rovnoměrnější směsi. Při mísení směsi částic o různých vlastnostech může zároveň docházet k jejich oddělování (segregaci). Nejčastějšími důvody segregace jsou rozdíly ve velikosti částic, hustotě, tvaru a pevnosti.⁴ Konečného stavu se dosáhne, nastane-li mezi mísením a segregací rovnováha.⁵

Při mísení jsou důležité i podmínky, ve kterých se směs nachází. Mnoho prášků při vystavení vlhkosti či zvýšené teplotě spontánně aglomeruje. Následkem může být vznik tvrdých shluků částic mezi křehkými agregáty či ztvrdnutí celé směsi.⁴

5.1.1 Mechanismy mísení

K mísení pevných částic dochází pomocí tří hlavních mechanismů – difuze, konvekce a smyku. Difuze, tzv. mikroskopické mísení, spočívá v uspořádání malého počtu částic jejich náhodnou distribucí. Je to pomalý proces, který je však efektivní i při již vysoké homogenitě směsi. V případě konvekce, tzv. makroskopického mísení, se vůči sobě pohybují celé shluky částic, aniž by muselo docházet k pohybu uvnitř těchto skupin. Homogenita se zvyšuje rychle, ovšem s rostoucím časem je mísení méně efektivní. Mísení smykem nastává prostřednictvím skluzových rovin.¹

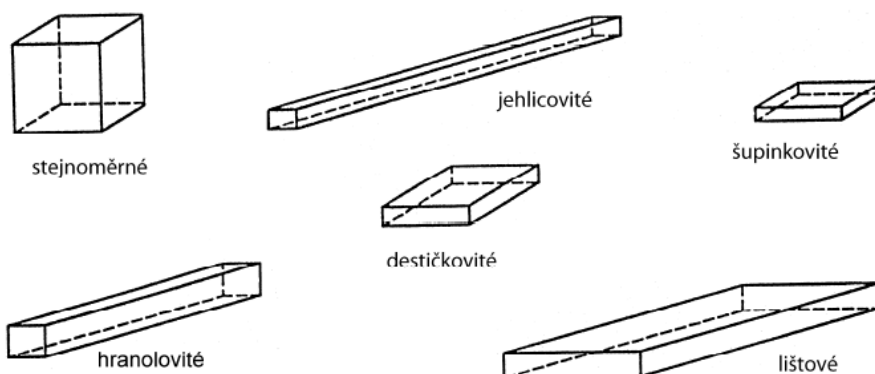


Obr. 1: Mechanismus konvekce, difuze a smyku (upraveno podle¹)

5.1.2 Typy uspořádání

Částice složek ve směsi mohou být rozloženy náhodně či uspořádaně. Při náhodném mísení je pravděpodobnost k nalezení částic jednotlivých složek obsažených ve směsi v daném místě v jakémkoliv čase stejná a rovná se zastoupení těchto složek. Vzájemné působení částic má však za následek jejich soudržnost (kohezi), čímž se mění tok prášku ve směsi. Tyto interakce ještě vzrůstají se zvyšujícím se povrchem částic. Jemné částice tak mají větší tendenci k segregaci.^{3,6} Kvůli těmto kohezivním vlastnostem se inklinuje spíše k uspořádanému mísení, jelikož nevyžaduje částice o rovnoměrné velikosti či hmotnosti. Toto mísení využívá vzájemné interakce (adsorpce, chemisorpce, povrchového napětí, adheze) a je velmi důležité především pro obtížně mísitelné materiály, jako jsou např. mikronizovaná léčiva.⁷

popisu částic. Místo toho se pro měření individuálního tvaru využívají parametry délky, šířky a tloušťky.¹¹



Obr. 3: Tvary částic (převzato z¹⁰)

5.1.3.3 Hustota částic

Hustotu pevných látek lze vyjádřit několika způsoby. Její hodnota se může lišit podle toho, zda mluvíme o pravé hustotě, sypané hustotě či hustotě částic.

Pravou hustotu lze vypočítat jako poměr hmotnosti a objemu nejmenší jednotky struktury tvořící opakující se vzorek. Nezahrnuje dutiny, které nejsou součástí této jednotky. Sypaná hustota pojímá i objem mezi částicemi, závisí proto na prostorovém uspořádání částic a jejich hustotě. Hustota částic bere v potaz porozitu mezi částicemi. Její hodnota se na rozdíl od pravé hustoty liší podle použité metody.¹²

Hustotu částic lze stanovit pomocí plynového či rtuťového pyknometru. K měření pomocí plynového pyknometru se nejčastěji využívá helium. Zjišťuje se objem, který zaujímá prášek o známé hmotnosti. Z hlediska charakteru metody zahrnuje změřená hustota i objem pórů pro plyn nedostupných (uzavřených pórů). Při měření hustoty druhou metodou se používá rtuť. Rtuť však na rozdíl od helia nemá za normálního tlaku vysokou dosažitelnost, proto výsledná hodnota zahrnuje nejen objem uzavřených pórů, ale i objem otevřených pórů menšího průměru, jejichž velikost závisí na použitém tlaku.¹²

Rozdílná hustota částic může též být jednou z příčin segregace směsi. Částice s nižší hustotou se mohou snadněji pohybovat než částice s hustotou vyšší.¹³ Stav, kdy se částice s větší hustotou nacházejí níže než částice s nižší hustotou, může znatelně prodloužit dobu k dosažení stability mísení směsi.¹⁴

5.1.3.4 Koncentrace

K předpokladu, že malá koncentrace léčiva ve směsi vede k nestejnomyšnosti jeho obsahu, neexistuje v experimentálních pracích přesvědčivý důkaz. Triturace obecně může zvýšit homogenitu směsi. Mísení ale ovlivňují spíše vlastnosti částic léčiva, které jsou uvedeny výše, a z toho následně plynoucí jeho zastoupení ve směsi. Neexistuje ovšem závislost poměru obsahu léčiva a pomocných látek.¹⁵

5.2 Homogenita

Homogenita je kritickým prvkem kvality ve farmaceutickém průmyslu. Je definována jako stejnoměrnost aktivní farmaceutické složky (API) v odebraných vzorcích.¹⁶ Tudíž za homogenní lze považovat směs, která v každé své části má shodné vlastnosti.

Homogenita hraje obzvlášť důležitou roli v bezpečnosti a účinnosti pevných dávkových forem.¹⁶ K zajištění konzistence dávkových jednotek stanovuje Český lékopis 2017 zkoušky stejnoměrnosti dávkových jednotek udávající míru stejnoměrnosti množství léčivé látky v dávkových jednotkách. Stejnoměrnost může být prokázána jednou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností, či hmotnostní proměnlivostí. O použití té které metody rozhoduje léková forma a obsah léčivé látky.¹⁷

Pro analýzu kvality směsi se využívá statistických metod týkajících se náhodných binárních směsí léčivé látky (API) pomocných látek. Skutečné složení směsi nelze nikdy s určitostí předpovědět, ale jeho pravděpodobnost lze odhadnout pomocí určitého odběru vzorků. Tento odhad charakterizuje výběrová střední hodnota, tj. aritmetický průměr:

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \quad (1)$$

\bar{y} – aritmetický průměr

N – počet prvků statistického souboru

y_i – prvek statistického souboru o indexu i

Z výběrové střední hodnoty nelze rozeznat odlišnosti složení v jednotlivých vzorcích. Statistickým měřítkem variability je směrodatná odchylka. Jedná se o kvadratický

průměr odchylky od střední hodnoty (2). Při omezeném počtu vzorků je definována výběrová směrodatná odchylka (3): V praxi její hodnota udává variabilitu API ve směsi.⁸

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}{N} \quad (2)$$

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}{N-1} \quad (3)$$

S –výběrová střední hodnota

N – počet prvků statistického souboru

y_i – prvek statistického souboru o indexu i

\bar{y} – aritmetický průměr

5.2.1 Segregace

K segregaci dochází v důsledku individuálního a selektivního pohybu složek ve směsi.¹⁸ Jednotlivé částice díky svým vlastnostem vykazují jistou preferenci nacházet se v určité části systému.⁵ Pohyb částic ovlivňují vlastnosti jako velikost, tvar, hustota částic, přitažlivost mezi částicemi a tření. Největší vliv má však velikost částic. Ta se může lišit i v rámci jedné látky. Proto je segregace jedním ze základních problémů při zpracování pevných látek. Segregace snižuje kvalitu směsi. Typickými mechanismy segregace jsou aglomerace, perkolace, flotace a trajektorová segregace (viz Obr. 4).¹⁸

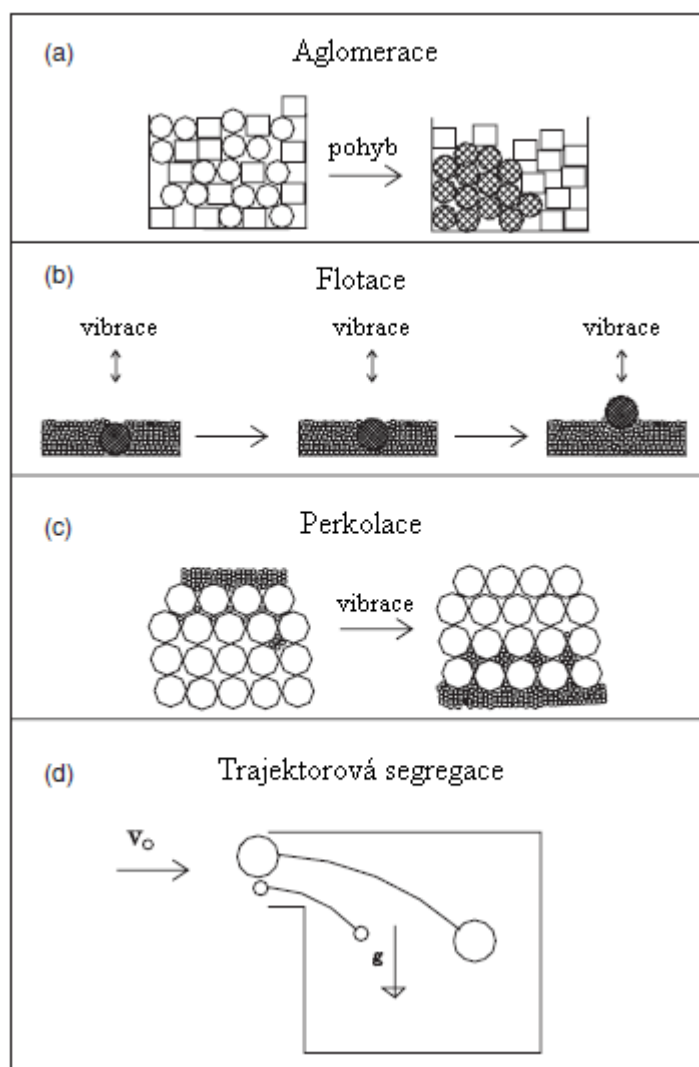
Aglomerace nastává v případě, že k sobě částice přicházejí do těsného kontaktu a vznikají mezi nimi silné interpartikulární síly. Částice se k sobě přilepí v přítomnosti vlhkosti, či se spojí dohromady pomocí elektrostatických van der Waalsových sil. Pro jejich rozrušení se během mísení využívají vysokorychlostní oběžná kola či nože. Aglomerace však může mít i kladný účinek. Jemné částice mohou být obaleny hrubšími, čímž vznikne uspořádaná směs chráněná před segregací.¹⁸

K flotační segregaci může dojít, pokud ve směsi dochází k vibraci složek. Hrubší částice se během vibrací pohybují směrem k povrchu, zatímco menší částice vnikají do prostoru uvolněného pod velkými částicemi a znemožňují jejich opětovný návrat. Poklesu velkých částic brání i jejich vyšší hustota, která snižuje pohyblivost menších částic ležících pod nimi.¹⁸ K segregaci z hlediska rozdílné hustoty částic dochází i při

sypaní částic o různých hmotnostech. Těžší částice zůstávají na místě, kam dopadly, lehčí částice spadají do stran.³ To může ovlivnit především mísení v pádových mísičích.

Nejdůležitějším segregačním jevem je perkolace. Nastává v případě, kdy menší částice zaplňují prostory mezi většími. Tyto mezery fungují jako síto, které větší částice nepropustí. Dochází k separaci jemných a hrubých částic a významné segregaci.¹⁸

Při trajektorové segregaci přispívají k segregaci gravitační a tahové síly.¹⁸



Obr. 4: Mechanismy segregace (upraveno podle¹⁸)

Segregaci nelze vždy zamezit, lze ji však minimalizovat. Jedním z nástrojů je změna vlastností částic, např. snížením rozdílů v jejich velikosti. Další možností zvýšení kvality směsi je příprava granulátu či výběr optimálního mísiče.³

5.3 Mísiče

K mísení práškových směsí se využívá mísičů různých konstrukcí. Základním požadavkem je, aby s jejich pomocí bylo dosaženo požadované homogenity v co nejkratším čase.¹⁹

Mísiče lze rozdělit na dávkové (diskontinuální) či kontinuální. U dávkových mísičů se mísí v daný okamžik pouze jedna dávka, zatímco u kontinuálních mísičů jsou souvisle na jednom konci vkládány jednotlivé složky a na druhém konci odebírána homogenní směs. Druhý typ je vhodný pro mísení směsí ve velkém objemu.²⁰

Podle mechanismu mísení můžeme mísiče rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří mísiče založené na difuzi a smyku, u nichž existuje větší náchylnost k segregaci. Proto se uvnitř těchto bubnů pro uspokojivé mísení nachází sada přepážek. Další zlepšení mísicího procesu mohou přinést i různé hřídele s lopatkami. Mezi zástupce této skupiny patří pádové mísiče. Druhou skupinu tvoří mísiče pracující mechanismem konvekce, u kterých je pravděpodobnost segregace nižší. Do této kategorie se řadí stacionární mísiče s rotujícími míchadly, válcovitý Lödigův mísič a fluidní mísič.⁵

Výběr mísiče závisí na vlastnostech mísených materiálů, pokud ve směsi nedochází k separaci složek, výběr mísiče není nikterak omezen. V druhém případě se pro získání dobré směsi přistupuje k mísení v nesegregačním směšovači.⁵ Nelze však opomenout i parametry mísicího zařízení, na kterých celý proces také závisí. Patří mezi ně např. objem směšovacího aparátu, obsluha mísiče a obtížnost manipulace, energetická náročnost mísení nebo také investiční náklady na pořízení.¹⁹

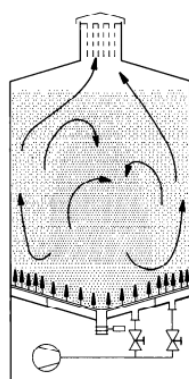
5.3.1 Vysokorychlostní mísiče

Mechanismus mísení u vysokorychlostních mísičů je konvekce a smyk. Používají se pro směsi, ve kterých aglomerují jemné částice, jelikož jsou při mísení tyto aglomeráty rozrušovány pomocí vnitřních agitátorů. Nevýhodou těchto mísičů je

právě tento velmi specifický způsob využití. Mezi zástupce se řadí Lödige mixer a Diosna mixer.³

5.3.2 Fluidní mísiče

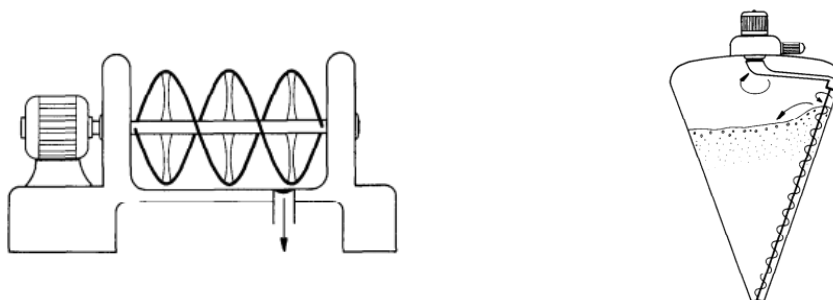
K mísení ve fluidním mísiči dochází pomocí proudu plynu, který proudí opačně ke gravitační síle. Prouděním plynu vzniká vztlak, který vyvažuje hmotnost částic. Díky tomu se částice snadněji pohybují. K mísení přispívá i turbulence zvyšující se zároveň s průtokem plynu.²¹ Výhodou fluidního zařízení je, že se může využít nejen k mísení, ale také k vlhké granulaci či sušení.³



Obr. 5: Fluidní mísič (převzato z²¹)

5.3.3 Stacionární nádoby s rotujícími míchadly

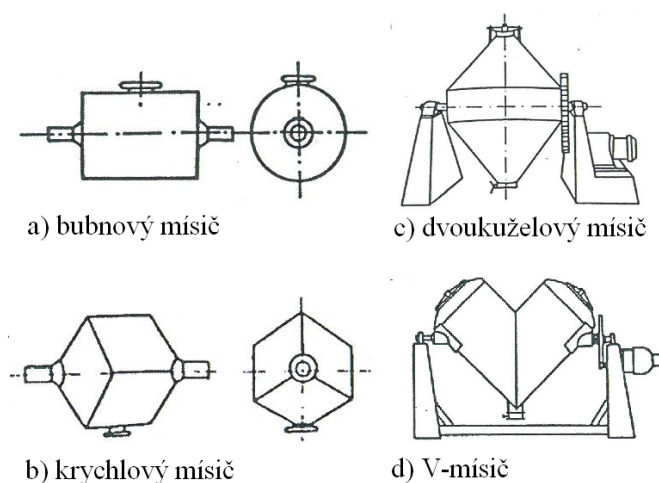
Tento typ mísičů funguje na principu konvekce a smyku. Skládají se z nepohyblivé nádoby, uvnitř které se nachází rotor. Může se jednat o pohyblivý pás, či o rotační šroub v případě vertikálních mísičů. Částice se přemísťují ve skupinách z jednoho místa nádoby na druhý. Nejpoužívanějším mísičem je pravděpodobně pásový mísič. Dále sem také patří Nauta mísič, planetární a sigma míchadlový mísič.²¹



Obr. 6: Příklady mísičů s rotujícími míchadly (převzato z²¹)

5.3.4 Pádové mísiče

Pro pádové mísiče je společné, že to jsou uzavřené nádoby rotující kolem své osy. Tento pohyb způsobuje, že se jednotlivé částice na povrchu přes sebe převalují a dochází tak k smísení jednotlivých složek. Ve většině případů je nádoba připevněna k hnací hřídeli a nesena na jednom či dvou ložiscích. U mísičů otáčecích se kolem horizontální osy, může být rotace realizována i pomocí hnacích kladek. Mísiče můžeme rozlišovat podle jejich tvaru na bubnový, krychlový, V-mísič, Y-mísič, dvoukuželový mísič. Mezi konkrétní zástupce tohoto typu mísičů patří i Turbula.²¹



Obr. 7: Příklady pádových mísičů (upraveno podle¹⁹)

5.4 Turbula T2F

Turbula je 3D třásadlová míchačka, která si od svého vynálezu v 90. letech našla místo v průmyslu, výzkumu, vývoji i výrobě.¹



Obr. 8: Turbula (převzato z²²)

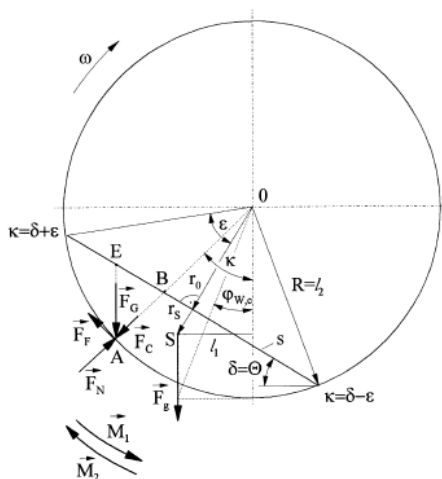
Mezi její hlavní součásti patří pracovní koš, do něhož je umístována mísící nádoba. Tato nádoba může mít jakoukoliv podobu. Její maximální objem jsou však 2 litry. Uzavřená nádoba se uchycuje pomocí pryžových napínačů. Pohyb zajišťují pohonné řemeny a excentrická ložiska. Rychlost otáčení nádoby lze měnit potenciometrem v rozmezí 23–101 ot/min (23, 34, 49, 72, 101 ot/min).

Třídídimenzionální pohyb umožňuje míchače dosáhnout pomocí smyku a difuze požadovaných výsledků v minimálním čase. Mezi její další výhody patří snadné čištění, bezprašný provoz a minimální údržba.²³

Typ	Klouzavý pohyb		Kaskádovitý pohyb			Kataraktický pohyb	
Podtyp	Klouzání	Vzednutí	Klesání	Vlnění	Přepadávání	Katarakce	Centrifugace
Schéma							
Proces	Klouzání		Mísění			Drcení	Centrifugace
Froudeho číslo Fr [-]	$0 < Fr < 10^{-4}$		$10^{-5} < Fr < 10^{-3}$	$10^{-4} < Fr < 10^{-2}$	$10^{-3} < Fr < 10^{-1}$	$0.1 < Fr < 1$	$Fr \geq 1$
Stupeň plnění f [-]	$f < 0.1$	$f > 0.1$	$f < 0.1$	$f > 0.1$		$f > 0.2$	

Obr. 9: Průtokové režimy (upraveno podle²⁴)

Pohyb mísícího koše má významný vliv na chování směsi. Toto chování lze rozdělit na 3 základní typy – klouzavý pohyb, kaskádovitý pohyb a kataraktický (peřejový) pohyb. Jednotlivé příklady jsou detailně zobrazeny na Obr. 9. Jevy uvnitř válce lze popsat prostřednictvím geometrických vztahů uvedených na Obr. 10.²⁴



Obr. 10: Schéma průřezu rotačního bubnu (převzato z²⁴)

Každý z výše uvedených pohybů je možno charakterizovat pomocí Froudeho čísla (Fr) a stupně naplnění (f).²⁴ Froudeho číslo je poměrem odstředivé síly ke gravitaci (4). Jedná se o bezrozměrnou veličinu sloužící ke zjednodušenému popisu mísení prášku.¹

$$Fr = \frac{\omega^2 \times R}{g} \quad (4)$$

Fr – Froudeho číslo

ω – úhlová rychlost

R – poloměr

g – tíhové zrychlení

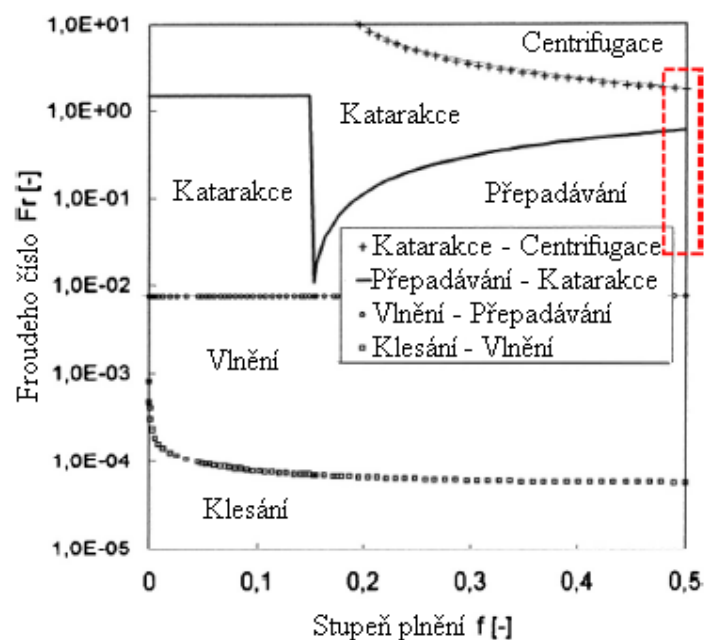
Stupeň plnění je část průřezu válce naplněného směsí. Je dán úhlem plnění podle následující rovnice (5).¹

$$f = \frac{1}{\pi} \times (\varepsilon - \sin \varepsilon \times \cos \varepsilon) \quad (5)$$

f – stupeň plnění

ε – poloviční úhel části bubnu obsazené práškovým ložem

Z Froudeho čísla a naplnění rotačního bubnu vychází diagram chování směsi uvnitř bubnu (Obr. 11).



Obr. 11: Přejechy mezi režimy průtoku (upraveno podle¹)

5.4.1 Využití mísiče Turbula

Díky výše uvedeným vlastnostem se Turbula používá k mísení práškových látek o různých hmotnostech a velikostech částic.⁴ Tuto skutečnost odráží i její rozmanité využití ve výzkumných pracích.

Vlivem směšovacíh charakteristik se zabývá studie²⁵ zaměřená na laserovou modifikaci povrchu nerezové oceli. V této práci byly jako materiál použity tři druhy práškových karbidů. Bylo zjištěno, že v průběhu mísení dochází ke zmenšení velikosti částic kvůli jejich kolizím uvnitř bubny. Zároveň byla zpozorována částečná aglomerace prášků, což mělo díky redukci pórů a trhlin za následek zvýšení kvality výsledné taveniny. Lepších výsledků se dosáhlo při vyšší rychlosti (49 a 74 rpm). Zvýšením rychlosti se pravděpodobně podpořila homogenita směsi vyšší intenzitou mísení, čímž docházelo k častější kolizi prášků a rozrušování aglomerátů.²⁵

Podobného zaměření je i práce²⁶ zabývající se vlivem podmínek mísení na vlastnosti slitin wolframu. K experimentu byly vytvořeny dvě směsi wolframu, niklu a železa. Výsledky byly porovnány s mletím za mokra v atritorovém mlýnu. Slitiny připravené ze směsi hrubších částic vykazovaly vyšší pevnost v tahu a nižší tažnost, pokud byly míseny v Turbule. Při mísení jemnějších částic vedla Turbula naopak k méně tvárným slitinám, neboť během mísení jemných částic docházelo ke tvorbě aglomerátů a hrudek, které mísení ztěžovaly. V důsledku se zvětšovaly kontaktní plochy částic a kontiguita. Zvýšená kontiguita má za následek, že slitina při nižších napětích selhává.²⁶

Studiu aglomerace se věnovali autoři práce²⁷ zaměřené na vliv podmínek mísení na aglomeraci mikronizovaného léčiva indometacinu ve směsi s laktosou. Z výsledků vyplynulo, že rozsah aglomerace byl zvýšením rychlosti i doby mísení snížen. Vzniklé aglomeráty byly rozrušovány i vlivem smykových sil, jejichž intenzita se zvýšením rychlosti i dobou mísení rostla.²⁷

Cílem studie²⁸ zabývající se suchými práškovými formulacemi pro inhalaci bylo stanovení optimálních podmínek mísení ve třech různých typech mísičích zařízení, jedním z nich byla i Turbula. Byla použita směs mikronizovaného flutikasonpropionátu a několika různých frakcí laktosy. Bylo zjištěno, že homogenita je

přijatelná pouze pro nejkratší dobu mísení (5 min). Po 5–10 minutách se začaly tvořit shluky, které byly pravděpodobně způsobeny agregací částic flutikason-propionátu, což bylo potvrzeno při makroskopickém pozorování.²⁸

Porovnání mísiče Turbula se statickým mísičem a dynamice mísení se věnuje práce I. Baumana, D. Čuriće a M. Bobana⁴, ve které byly srovnávány následující parametry: velikost částic, úroveň naplnění a rychlost otáčení. K mísení byl použit křemenný písek o dvou různých velikostech částic. V poměru těchto částic 1:1 byla homogenita dle hodnoty směrodatné odchylky vysoká. Při změně poměru na 1:3, kdy jedna ze složek byla v přebytku, byla získána mnohem lepší kvalita směsi, což může být vysvětleno obalením částic mezi sebou či tím, že malé částice se snadněji pohybovaly mezi velkými. Vliv použitého mísiče však nebyl významný.⁴

Studiu dynamiky mísení v mísiči Turbula věnuje práce¹ používající směs laktosy a kuskusu v poměru 85:15 v mísiči Turbula. Byly zkoumány různé rychlosti otáčení a doby mísení. Díky experimentu bylo možné identifikovat hlavní mechanismy mísení a segregace (v Tabulce 1).

Tab. 1: Mechanismy mísení a segregace v mísiči Turbula (upraveno podle¹)

Režim průtoku	Rychlost otáčení (rpm)	Předpoklad chování směsi pro kratší dobu míchání	Předpoklad chování směsi pro delší dobu míchání
Fr < 0.5 přepadávání	22	Kompetice mezi konvekcí a segregací volného povrchu	Nižší hodnota variačního koeficientu (CV) pravděpodobně v důsledku difuze
	32		
0.9 < Fr < 2.5 katarakce	46	Mísení konvekcí, trajektorová segregace	Rovnováha mezi difuzí a segregací (volný povrch nebo trajektorie)
	67		
Fr = 4.5, kolizní	96	Pravděpodobně difuze	Segregace perkolací

Výsledky studia reprodukovatelnosti vykazují nízké hodnoty variačních koeficientů při delších časech mísení. Zdá se, že náhodná chyba klesá s počtem otáček, což vede k reprodukovatelnému vzoru uvnitř směsi. Způsob plnění nádoby vede k určitému

shluku částic, který se v závislosti na tvaru částic a jejich uspořádání může lišit od jednoho testu k druhému. Vysoký počet otáček vede k provzdušnění směsi a její přeskupení se tak ve vyšší rychlosti stává reprodukovatelnější. Způsob, jakým byla nádoba naplněna, má tedy jen slabý dopad na získaný vzor pro dlouhé doby mísení. Závěrem práce ukázala, že Turbula umožňuje rychlé dosažení kvalitních směsí bez ohledu na rychlost mísení.¹

5.5 Spektrometrie v blízké infračervené oblasti

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti (NIR spektrometrie) je jednou z významných metod používaných ve farmaceutické analýze.^{29,30,31}

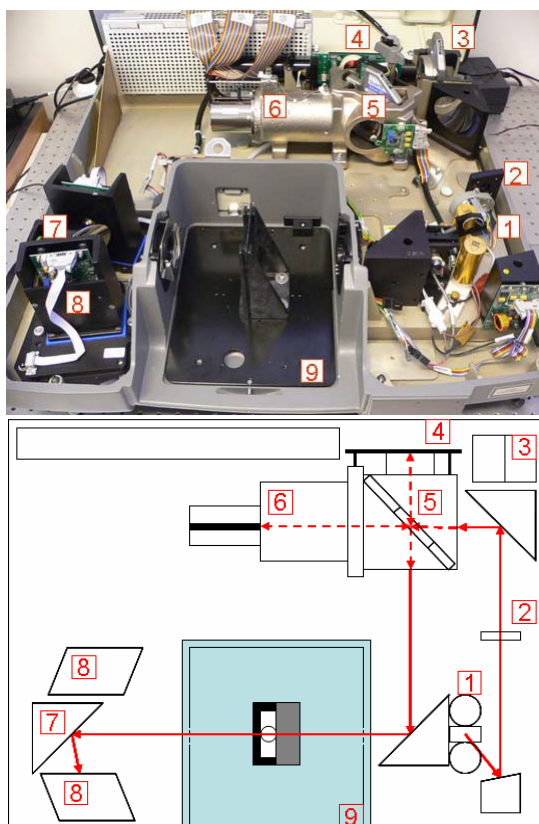
Pracuje na principu absorpce infračerveného záření molekulami analyzovaného vzorku.³¹ Blízká infračervená oblast leží v rozsahu 780–2500 nm (12800 cm^{-1} – 4000 cm^{-1}).²⁹ Spektra jsou tvořena násobnými (overtony) a kombinačními přechody energie mezi vibračními hladinami molekul.³² Overtony (neboli také svrchní tóny) zahrnují excitace elektronů k vyšším energetickým hladinám, zatímco kombinační přechody jsou součtem dvou různých vibrací různých chemických vazeb.³³ Nejvýznamnější absorpční pásy pochází z vazeb C-H, O-H, S-H a N-H. Intenzita těchto absorpčních pásů je mnohem nižší než intenzita základních vibrací ve střední infračervené oblasti, neboť pravděpodobnost vzniku kombinačních přechodů a overtónů je mnohem nižší. Díky nízké absorpci proniká záření většinou do hloubky několika milimetrů.

Mezi výhody NIR spektrometrie patří rychlost (< 1 min), schopnost analýzy i složitých nehomogenních vzorků (tablet, práškové směsi, apod.) či schopnost pronikat skleněnými nádobami. Jedná se o nedestruktivní metodu, kterou lze provádět in situ.^{31,33} Interpretace spekter je však kvůli překrývajícím se absorpčním pásům jednotlivých přechodů komplikovaná, což znemožňuje identifikaci funkčních skupin a stanovení minoritních látek (< 1 %).^{31,32}

5.5.1 Infračervený spektrometr

Rozlišujeme dva typy měřicích zařízení – infračervený spektrometr s Fourierovou transformací (FTIR spektrometr) a disperzní spektrometr.³⁰ Spektrometr se skládá ze

zdroje záření (např. wolframové nebo křemenné lampy), z monochromátoru (optoakustické laditelné filtry, mřížky nebo hranoly) či interferometru (např. Michelsonův) a detektoru (křemík, sulfid olovnatý, arsenid inditý, arsenid gallito-inditý, telurid kadmato-rtuťnatý (MCT) a deuterovaný triglycin-sulfát). Součástí je také zařízení pro sběr a vyhodnocení dat.²⁹



- 1 – zdroj záření
- 2 – apertura,
- 3 – nepoužívané beamsplittery
- 4 – pevné zrcadlo
- 5 – beamsplitter
- 6 – pohyblivé zrcadlo
- 7 – otočné zrcadlo
- 8 – detektor
- 9 – vzorkový prostor

Obr. 12: FTIR spektrometr Nicolet 6700 (převzato z³⁰)

U FTIR spektrometrů záření vychází ze zdroje a dopadá na interferometr, kde dochází pomocí zrcadel a beamsplitteru (na Obr. 12) k jeho modulaci. Z interferometru pokračuje tzv. interferogram (vlny s proměnlivou intenzitou) prostorem se vzorkem na detektor. Z interferogramu je pak Fourierovou transformací vypočítáno výsledné spektrum.³⁰

5.5.2 Metody měření

Spektrometry zaznamenávají závislost intenzity infračerveného záření na vlnové délce (infračervené spektrum).³⁰ Český lékopis rozlišuje 3 metody měření – transmisní měření, měření difuzní reflektance, měření transflektance.

Míra poklesu intenzity záření prošlého vzorkem při dané vlnové délce se nazývá transmitance (T). Při transmisním měření je vzorek umístěn v kyvetě mezi zdroj a detektor.

Výsledná transmitance (T) či absorbance (A) je dána vztahy:

$$T = \frac{I}{I_0} [\%] \quad (6)$$

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (7)$$

I – intenzita prošlého záření

I_0 – intenzita dopadajícího záření

A – absorbance

Zatímco se při transmisním měření měří absorpce záření po průchodu vzorkem, při měření difuzní reflektance se měří absorpce záření po odrazu od povrchu vzorku (schéma na Obr. 13). Reflektanci (R) definujeme jako poměr intenzity neabsorbovaného záření odraženého vzorkem k intenzitě záření odraženého pozadím referenčního.²⁹ Tato metoda je nejčastěji využívána ve farmaceutickém průmyslu a používá se především pro analýzu pevných látek.³¹

$$R = \frac{I}{I_r} [\%] \quad (8)$$

$$A_R = \log_{10} \left(\frac{1}{R} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_r}{I} \right) \quad (9)$$

I – intenzita světla difuzně odraženého vzorkem

I_r – intenzita světla odraženého referenčním povrchem

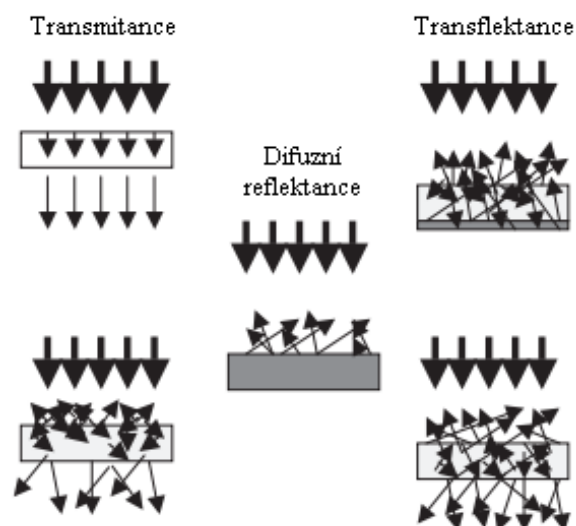
Poslední metoda je kombinací výše uvedených metod. Při měření transflektance (T^*) je zdroj i detektor na stejné straně vzhledem ke vzorku. Platí:²⁹

$$T^* = \frac{I}{I_T} [\%] \quad (10)$$

$$A^* = \log_{10} \left(\frac{1}{T^*} \right) \quad (11)$$

I_T – intenzita prošlého a odraženého záření bez vzorku

I – intenzita záření prošlého a odraženého záření měřeného



Obr. 13: Schéma NIR metod (upraveno podle³⁴)

5.5.3 Použití NIR spektrometrie

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti nabízí široké spektrum využití ve farmaceutické analýze. Své hlavní uplatnění nalézá v kvantitativní analýze a identifikaci látek.³⁰

Kvůli překrývajícím se absorpčním pásům jednotlivých funkčních skupin se ve výsledném spektru objevuje pouze souhrnná křivka obsahující chemické a fyzikální informace všech komponent. Pro kvantitativní i kvalitativní analýzu jsou z tohoto důvodu vyžadovány matematické a statistické metody (chemometrie).³⁴

Mezi metody kvantitativní analýzy patří např. multikomponentní analýza, stanovení obsahu, stanovení vlhkosti, kontrola množství potahu, předpověď disolučního profilu, stanovení pevnosti tablet, velikosti a distribuce částic.

Multikomponentní analýza slouží k analýze vzorků obsahujících více látek. Provádí se prostřednictvím chemometrických metod. Důležitými kroky je nalezení kalibračního modelu pomocí kalibračních vzorků a závěrečná validace celé metody.

Ke stanovení obsahu se NIR spektrometrie využívá i ve farmaceutické výrobě. S její pomocí se zjišťuje obsah léčivé látky při výstupní kontrole. Pro své výhody vytlačuje ostatní metody jako např. kapalinovou chromatografii.³¹

Díky intenzivním absorpčním pásům, které poskytuje O-H vazba vody, lze pomocí infračervené spektrometrie ve vzorcích monitorovat vlhkost, která by mohla ovlivnit

výslednou kvalitu léčiva.³⁴ V průběhu času lze analogicky kontrolovat i proces vrstvení a obalování.³¹

Chemometrické metody v kvantitativní analýze umožňují potvrzení či vyvrácení identity vzorku nebo jejich klasifikaci do různých tříd. Mezi nejčastěji využívané metody patří shluková analýza, analýza hlavních komponent a diskriminační analýza. Matematická statistika se využívá i při tvorbě knihovny referenčních spektrálních dat sloužících k potvrzení identity, což je pro svou jednoduchost hojně využíváno ve farmaceutickém průmyslu při kontrole totožnosti, ale i kvality vstupních surovin.

S pomocí NIR spektrometrie lze také sledovat změny v krystalickém uspořádání látek či směsí či průběh homogenizace. Při kvalitativním hodnocení homogenity se porovnávají směrodatné odchylky průměrných absorbancí v jednotlivých pozorovaných časových úsecích. Směs je homogenní, jsou-li si jednotlivá spektra podobná a směrodatných odchylka je minimální.³¹

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Šarže: A1305006/538

Dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s. r. o., Česká republika

Mikrokrystalická celulóza (MCC) – Avicel PH102

Šarže: 010717

Výrobce: Mingtai Chemical Co., Ltd.

6.2 Použité přístroje

Váhy A&d EK-1200A

Výrobce: A&D Company Limited, Japonsko

Váživost 1200 g. Přesnost 0,1 g.

Laboratorní váhy KERN 440-35N

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Váživost 400 g. Přesnost 0,01 g.

Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Corp., Německo

Třasadlová míchačka Turbula® Typ T2 F

Výrobce: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko

Přístroj umožňuje plynule nastavit otáčky v rozmezí 23–101 rpm.

Infračervený spektrometr Nicolet 6700, nástavec Smart NIR UpDRIFT

Výrobce: Thermo Scientific, USA

6.3 Použité metody

6.3.1 Sypná hustota

Ke zjištění sypné hustoty ρ (g/ml) mikrokrystalické celulosy a kyseliny acetylsalicylové jsem použila odměrný válec, který jsem nejdříve vytárovala. Do válce jsem poté pomocí nálevky volně nasypala prášek o objemu 50 ml (V) a stanovila hmotnost m (g). Získané hodnoty jsem zadala do rovnice pro výpočet hustoty (12) a vypočítala.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (12)$$

6.3.2 Mísení

Na vahách jsem do plastové nádoby cylindrického tvaru o objemu 750 ml odvážila 120,0 g mikrokrystalické celulosy, ke které jsem přidala 30,0 g kyseliny acetylsalicylové. Takto připravenou směs jsem vložila do pracovního koše mísiče Turbula a upevnila napnutím pryžových napínačů, aby byla nádoba pevně sevřená. Na ovládacím panelu jsem nastavila příslušný počet otáček a přístroj spustila. Zároveň jsem na stopkách měřila čas pro odebrání vzorků. Tímto postupem jsem zpracovala celkem 5 směsí při otáčkách 23, 34, 49, 72 a 101 min^{-1} (rpm).

Vzorky práškové směsi jsem při jednotlivých rychlostech odebírala v časech 0, 2, 6, 14, 30, 46, 62 min z různých míst nádoby. Kovovou lžičkou jsem odebrala pět vzorků o přibližné hmotnosti 0,50 g (s přesností 0,01 g). Hmotnost jsem ověřovala na laboratorních vahách. Při vyšších rychlostech otáčení byla prášková směs konsolidovaná na dně mísící nádoby, což zjednodušovalo odběr vzorků.

Odběry jsem prováděla tak, abych svým počínáním co nejméně ovlivnila výslednou homogenitu vzorku.

6.3.3 Lisování tablet

Odebrané vzorky práškové směsi o hmotnosti 0,50 g (s přesností 0,01 g) jsem ihned lisovala v testovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell s použitím parametrů lisovacího procesu uvedených v Tabulce 2.

Do matrice jsem vložila spodní trn a zajistila ho. Jednotlivé vzorky jsem vsypala dovnitř a zasunula horní trn. Takto připravenou matici jsem vložila do přístroje a spustila proces lisování. Po oddálení čelistí jsem matici vyjmula. Odjistila jsem spodní trn, čímž došlo k jeho uvolnění. Tlakem na horní trn jsem vytlačila vylisovanou tabletu z matrice a označila tužkou její horní stranu. Mezi lisováním jednotlivých tablet jsem matici očistila suchou gázou.

S tabletami jsem manipulovala pouze pomocí pinzety, abych neovlivnila výsledné spektrum. Celkem jsem získala 150 tablet. Tablety jsem uložila do exsikátoru.

Tab. 2: Parametry tabletovačky

Vzdálenost čelistí LE	112 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatěžování	30 mm/min
Rychlost zkoušky řídicí parametr	40 mm/min
Pokles síly	30%F _{max}
Práh síly pro vyhodnocení porušení	0,1%F _{nom}
Maximální síla, napětí	4 kN
Tvar vzorku	kruhová tyč
Průměr kruhové tyče	d0 13 mm

6.3.4 Kalibrace

Pro kalibraci závislosti plochy spektra na koncentraci ASA jsem připravovala kalibrační tablety. Pracovala jsem se složením podle Tabulky 3. Na analytických vahách jsem si na kartu odvážila dvojnásobné množství kyseliny acetylsalicylové a mikrokrystalické celulosy. Obě složky jsem pečlivě smíchala v porcelánové třence. Z této směsi jsem odebrala 0,500 g, ihned vylisovala do tablety a změřila infračervené spektrum podle níže uvedeného postupu. Pracovala jsem stejným způsobem jako při lisování a měření tablet vzorků.

Tab. 3: Složení kalibračních tablet

ASA (%)	ASA (g)	Avicel PH102 (g)
0	0.000	0.500
2	0.010	0.490
4	0.020	0.480
6	0.030	0.470
8	0.040	0.460
10	0.050	0.450
12	0.060	0.440
14	0.070	0.430
16	0.080	0.420
18	0.090	0.410
20	0.100	0.400
22	0.110	0.390
24	0.120	0.380
26	0.130	0.370
28	0.140	0.360
30	0.150	0.350

Ze tří hodnot naměřených spekter kalibračních tablet jsem vypočítala aritmetický průměr a sestavila graf závislosti průměru na koncentraci směsi (Obr. 18, 19). Získala jsem 2 rovnice přímky. Rovnici přímky (13) hodnocenou v rozmezí pásu 9040–8750 cm^{-1} s koeficientem determinace $R^2 = 0,9865$ a rovnicí přímky (14) hodnocenou v rozmezí 9020–8750 cm^{-1} s koeficientem determinace $R^2 = 0,9899$.

$$y = 0,1127x + 0,3209 \quad (13)$$

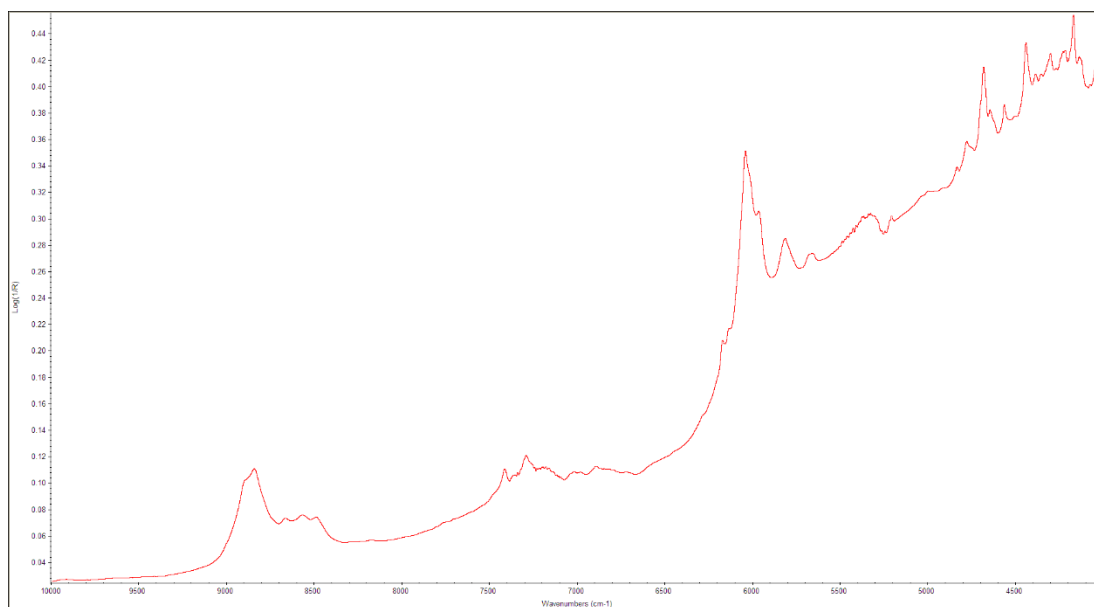
$$y = 0,0794x - 0,3358 \quad (14)$$

6.3.5 Měření infračervených spekter v blízké infračervené oblasti

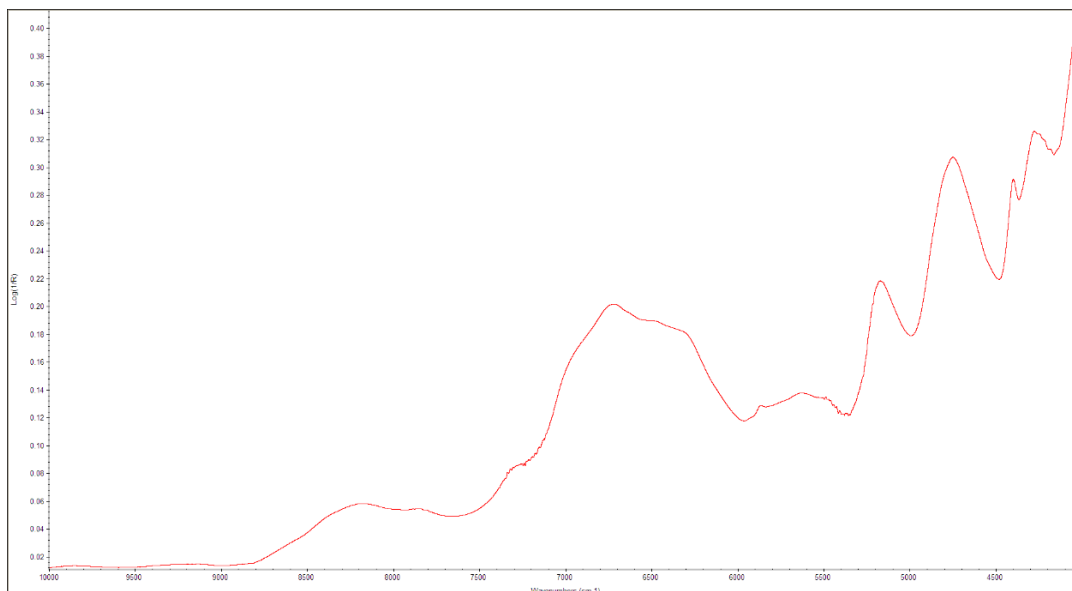
K analýze vylišovaných tablet jsem použila infračervený spektrometr Nicolet 6700 s nástavcem Smart NIR UpDRIFT. V řídicím programu OMNIC® jsem nastavila parametry měření, které jsou uvedeny v Tabulce 4. Spustila jsem nástroj *NIR* a nedříve změřila spektrum pozadí, které slouží jako referenční spektrum. Poté jsem tablety postupně pinzetou položila neoznačenou stranou na nástavec a změřila spektra na třech různých místech.

Tab. 4: Parametry nastavení NIR

Celkový počet skenů	256
Rozlišení	8,000 cm ⁻¹
Detektor	InGaAs

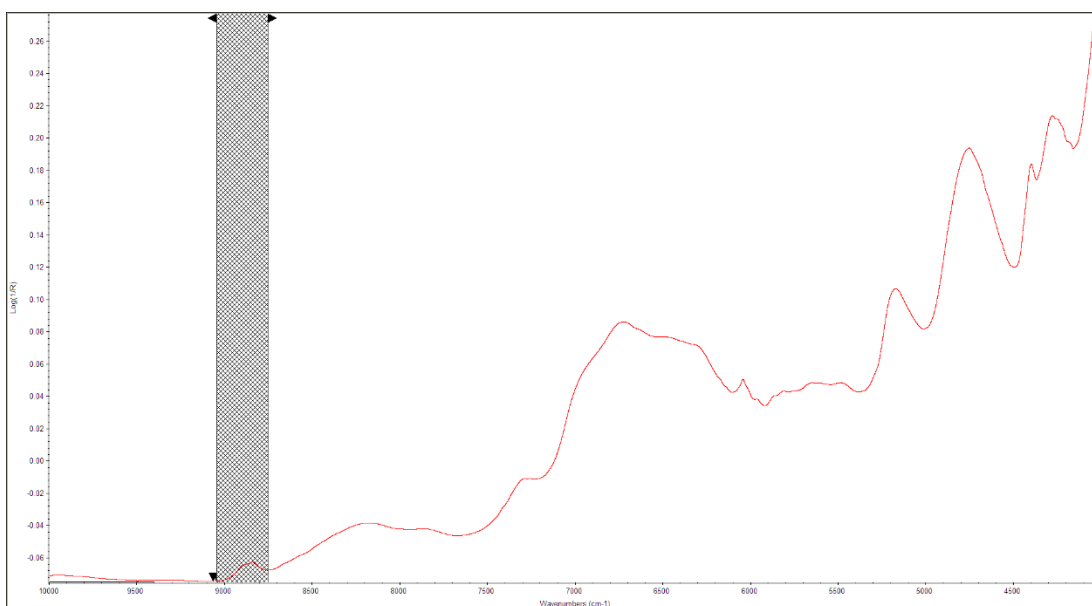


Obr. 14: Infračervené spektrum kyseliny acetylsalicylové

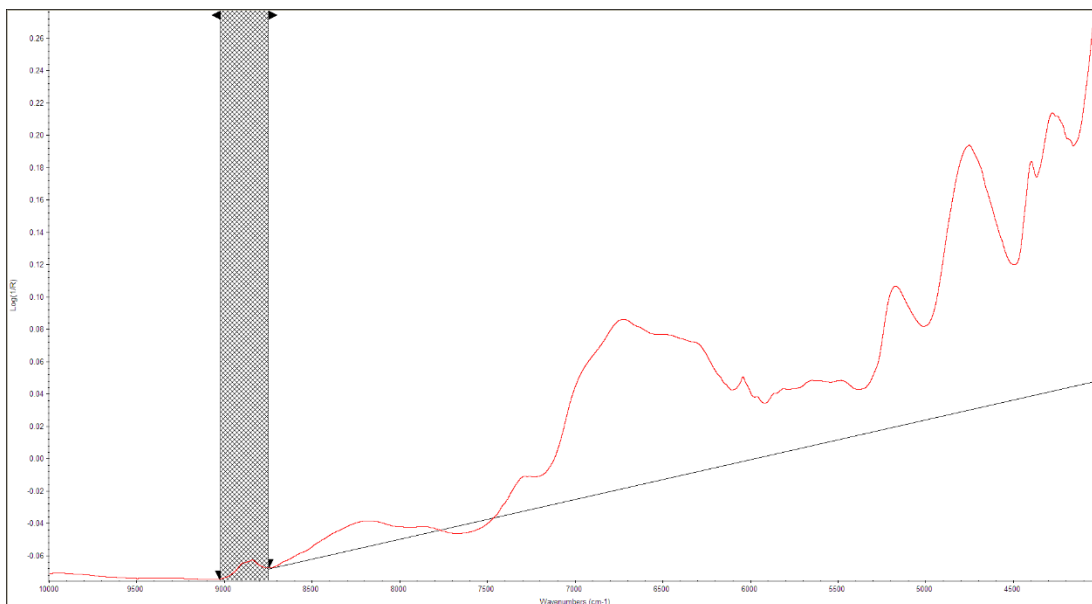


Obr. 15: Infračervené spektrum mikrokrystalické celulosy

Po ukončení měření jsem vyhodnotila spektra pomocí nástrojů *PLOCHA-baseline* v rozmezí pásu $9040\text{--}8750\text{ cm}^{-1}$ s použitím vodorovné baseline s osou x s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1} a *PLOCHA-baseline 2 body* v rozmezí $9020\text{--}8750\text{ cm}^{-1}$ s použitím vodorovné baseline s osou x se dvěma tečnými body ve stejném rozsahu. Výstupem byly hodnoty jednotlivých ploch pod křivkou (AUC) zaznamenané v programu MS Excel.



Obr. 16: Vyhodnocení směsi 20% ASA v rozmezí pásu $9040\text{--}8750\text{ cm}^{-1}$ s použitím vodorovné baseline s osou x s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1}



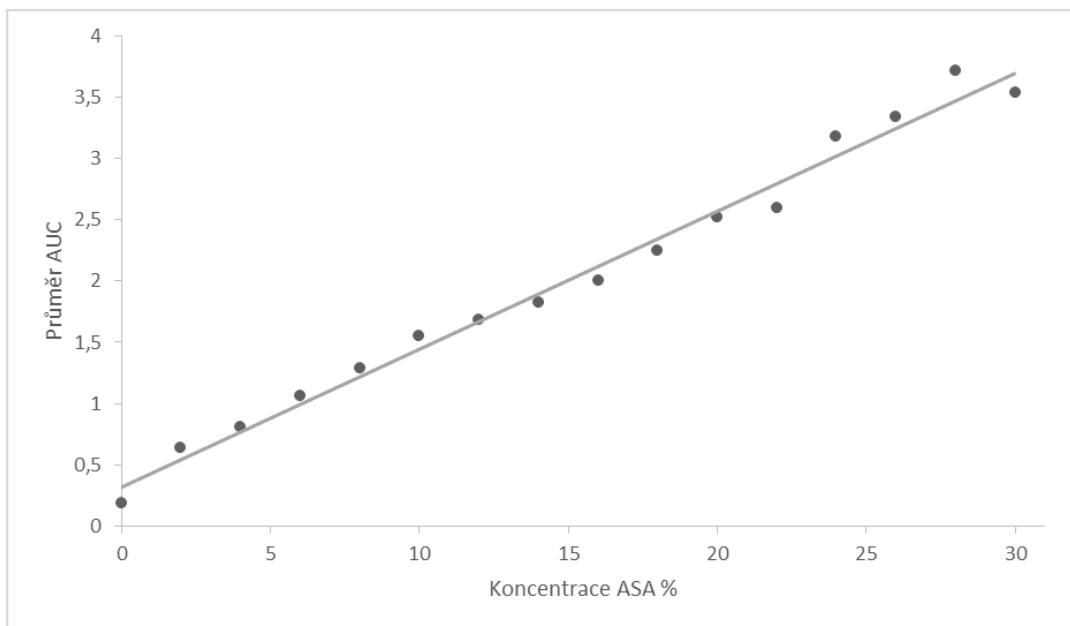
Obr. 17: Vyhodnocení směsi 20% ASA v rozmezí 9020–8750 cm^{-1} s využitím vodorovné baseline s osou x se dvěma tečnými body v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

Pro jednotlivé časy odběru jsem měřila pět tablet (tj. pro 5 odběrů vzorků z různých míst směsi), každou na třech různých místech. Pro každou tabletu jsem vypočítala průměr hodnoty plochy pod křivkou a následně průměr AUC pro každý časový bod. Určila jsem směrodatnou odchylku (SD) a sestavila graf závislosti směrodatné odchylky na čase. Výsledky jsou uvedené v Tab. 5–14 a na Obr. 20–24. Dále jsem z rovnic přímky (13, 14) závislosti koncentrace kyseliny acetylsalicylové na AUC vyjádřila rovnici (15) pro hodnocení v pásu 9040–8750 cm^{-1} a rovnici (16) v rozmezí 9020–8750 cm^{-1} pro výpočet obsahu ASA v jednotlivých tabletách.

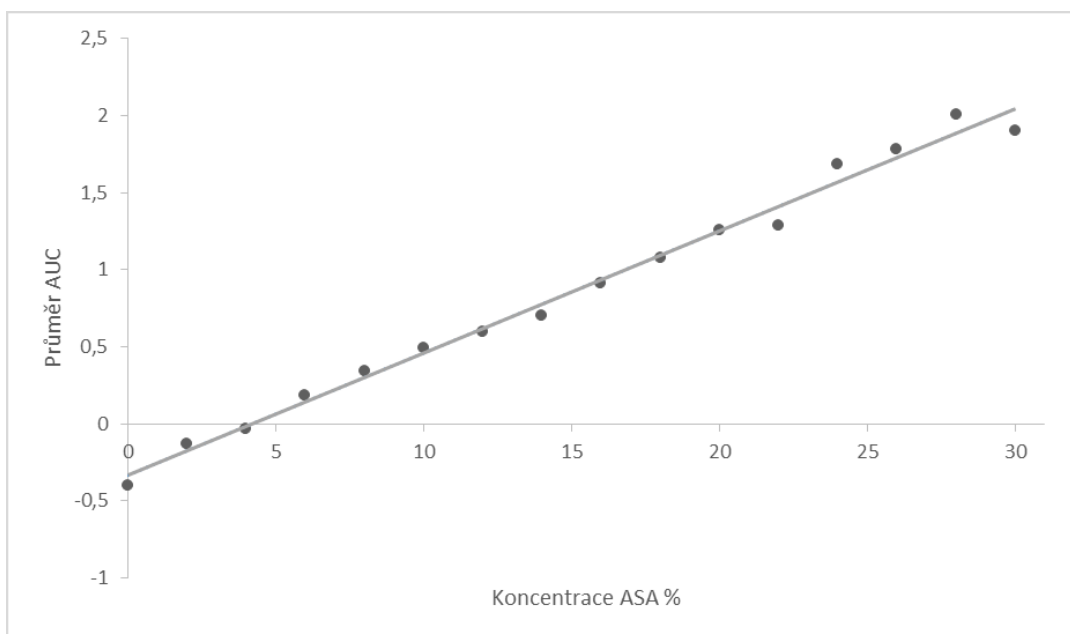
$$x = (y - 0,3209)/0,1127 \quad (15)$$

$$x = (y + 03358)/0,0794 \quad (16)$$

7 Výsledky



Obr. 18: Kalibrační přímka závislosti plochy pod spektrem na koncentraci ASA hodnocená v rozmezí pásu 9040–8750 cm^{-1}



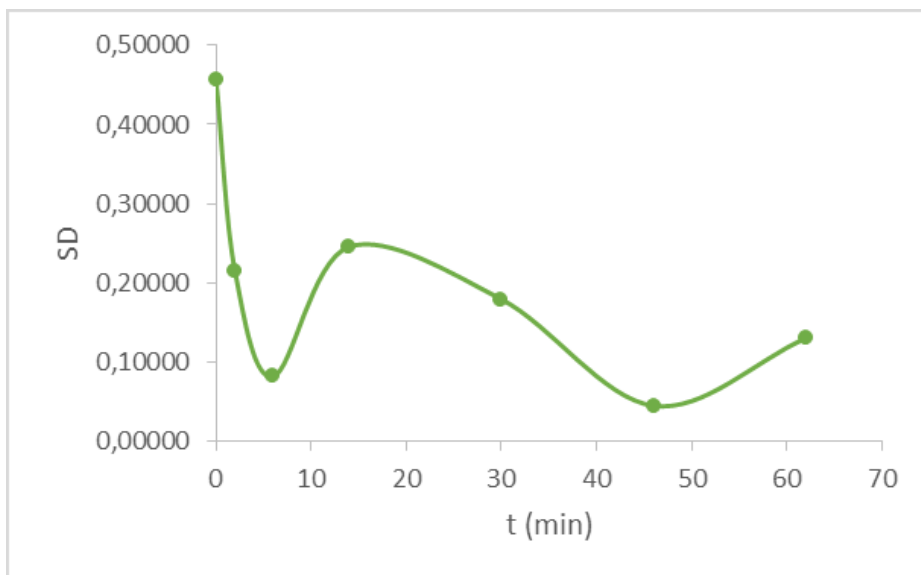
Obr. 19: Kalibrační přímka závislosti plochy pod spektrem na koncentraci ASA hodnocená v rozmezí pásu 9020–8750 cm^{-1}

Tab. 5: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9040–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 23 rpm

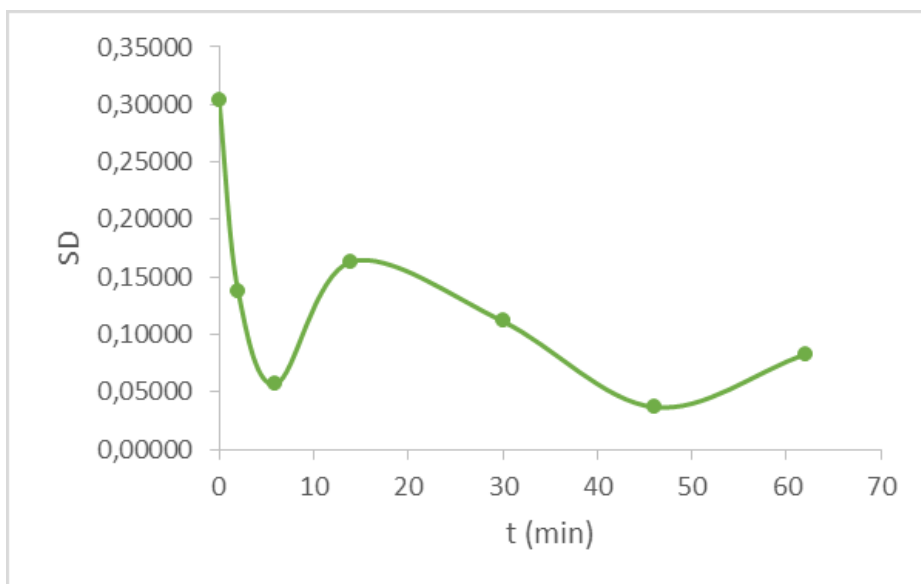
t (min)	AUC		Ø AUC	SD	
0	2,13585	0,81521	1,47553	0,45719	
	2,34817	1,38120	1,86469		
	3,44759	1,81945	2,63352		
	0,49929	3,18426	1,84178		
	3,48539	1,21240	2,34890		
2	2,54288	2,39156	2,38591	2,44012	0,21438
	2,57191	2,54634	2,65204	2,59010	
	2,16103	2,04276	1,98584	2,06321	
	2,41346	2,56331	2,52519	2,50065	
	2,46235	2,46751	2,76920	2,56635	
6	2,44793	2,52587	2,46496	2,47959	0,08233
	2,43920	2,28240	2,29144	2,33768	
	2,13614	2,25958	2,38310	2,25961	
	2,39991	2,26513	2,41324	2,35943	
	2,51477	2,39213	2,32894	2,41195	
14	2,59369	2,68703	2,56855	2,61642	0,24593
	2,53603	2,57942	2,38751	2,50099	
	2,11569	2,08848	2,02105	2,07507	
	2,38293	2,85545	2,85594	2,69811	
	2,39807	2,34776	2,31171	2,35251	
30	2,22354	2,03962	2,15507	2,13941	0,17969
	2,28823	2,73745	2,46596	2,49721	
	2,31779	2,05955	2,22770	2,20168	
	2,25550	2,24317	2,69260	2,39709	
	2,82306	2,63528	2,18521	2,54785	
46	2,27136	2,11122	1,75945	2,04734	0,04547
	1,99723	1,83825	1,92810	1,92119	
	1,84634	1,75372	2,29182	1,96396	
	1,92541	2,09838	1,92831	1,98403	
	1,78667	1,99767	2,16236	1,98223	
62	1,71279	1,69285	1,87812	1,76125	0,13069
	1,80600	2,01782	2,05575	1,95986	
	1,76050	1,87934	1,96551	1,86845	
	2,03393	2,02850	2,23165	2,09803	
	1,77874	1,75059	1,95191	1,82708	

Tab. 6: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9020–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 23 rpm

t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	-0,02924	0,87914		0,42495	0,30360
	1,02304	0,38219		0,70262	
	1,73774	0,66127		1,19951	
	-0,24482	1,51232		0,63375	
	1,72527	0,23270		0,97899	
2	1,20014	1,12352	1,10260	1,14209	0,13815
	1,22402	1,19799	1,29322	1,23841	
	0,97160	0,88474	0,83143	0,89592	
	1,11569	1,21087	1,20218	1,17625	
	1,15520	1,15478	1,34140	1,21713	
6	1,13508	1,17379	1,13475	1,14787	0,05697
	1,12525	1,01049	1,01423	1,04999	
	0,90919	0,99654	1,07070	0,99214	
	1,09435	1,00791	1,09942	1,06723	
	1,15760	1,08174	1,03432	1,09122	
14	1,22619	1,28775	1,21672	1,24355	0,16346
	1,18294	1,22734	1,09365	1,16798	
	0,90951	0,89217	0,84907	0,88358	
	1,08099	1,39864	1,39866	1,29276	
	1,08867	1,05511	1,02702	1,05693	
30	0,98131	0,86945	0,94950	0,93342	0,11142
	1,04858	1,32004	1,12614	1,16492	
	1,04542	0,86787	0,98454	0,96594	
	0,99345	0,98822	1,27250	1,08472	
	1,34990	1,23698	0,93888	1,17525	
46	1,09310	1,01927	0,79709	0,96982	0,03685
	0,94720	0,80652	0,84633	0,86668	
	0,83620	0,78763	1,10452	0,90945	
	0,85805	1,01480	0,87895	0,91727	
	0,75923	0,91844	1,04376	0,90714	
62	0,73077	0,69426	0,83534	0,75346	0,08302
	0,82840	0,94144	0,93013	0,89999	
	0,73986	0,86498	0,92289	0,84258	
	0,93979	0,91961	1,07491	0,97810	
	0,78962	0,79535	0,93455	0,83984	



a)



b)

Obr. 20: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 23 rpm

a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

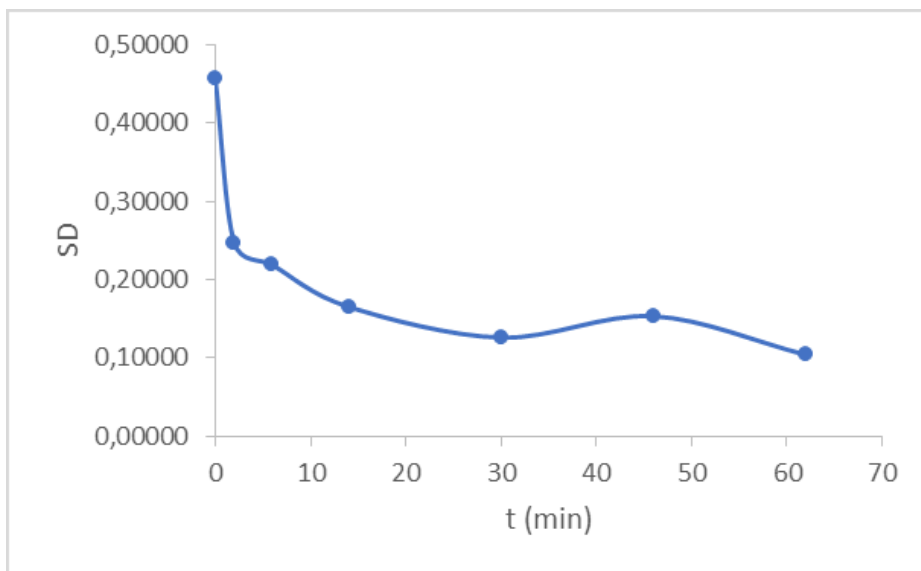
b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

Tab. 7: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9040–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 34 rpm

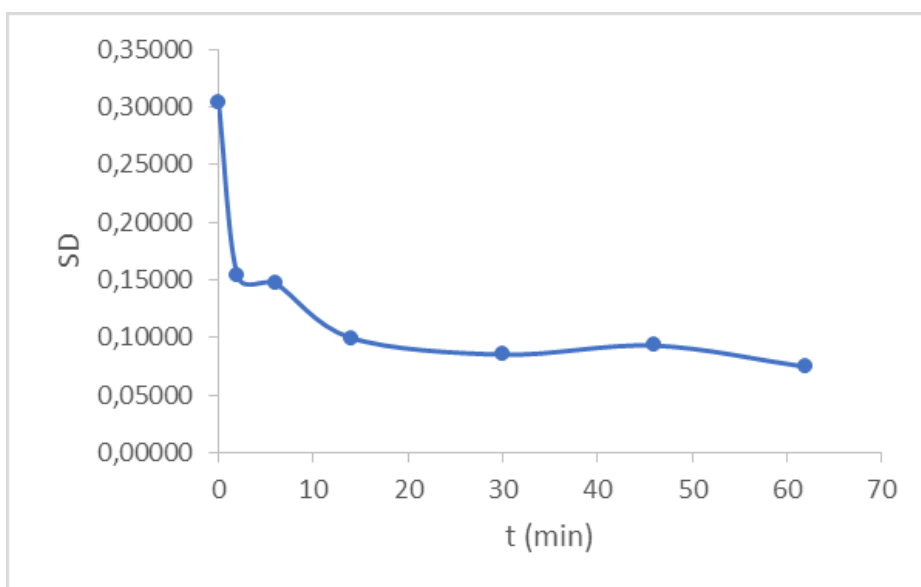
t (min)	AUC		Ø AUC	SD	
0	2,13585	0,81521	1,47553	0,45719	
	2,34817	1,38120	1,86469		
	3,44759	1,81945	2,63352		
	0,49929	3,18426	1,84178		
	3,48539	1,21240	2,34890		
2	2,92437	2,92402	2,92623	2,92487	0,24741
	2,27616	2,72894	2,68904	2,56471	
	2,60220	2,39172	2,35610	2,45001	
	2,60151	2,62823	2,30644	2,51206	
	2,24867	2,37419	2,11108	2,24465	
6	2,25979	2,35310	2,52869	2,38053	0,21869
	2,20263	2,25117	2,43147	2,29509	
	2,63728	2,60504	2,59592	2,61275	
	2,52397	2,72360	3,05707	2,76821	
	2,71611	2,83443	2,75071	2,76708	
14	2,59293	2,49766	2,50344	2,53134	0,16535
	2,79763	2,44914	2,35207	2,53295	
	2,40651	2,73234	2,80231	2,64705	
	2,70267	2,45380	2,08930	2,41526	
	2,16978	2,15984	2,30197	2,21053	
30	2,51443	2,32498	2,60740	2,48227	0,12607
	2,65253	2,53940	2,57543	2,58912	
	2,11110	2,17085	2,80455	2,36217	
	2,54067	2,24464	2,49300	2,42610	
	2,71415	2,78211	2,53299	2,67642	
46	2,69043	2,33104	2,39581	2,47243	0,15341
	2,45266	2,48414	2,73848	2,55843	
	2,65117	2,87262	2,61405	2,71261	
	2,50013	2,25882	2,10462	2,28786	
	2,34247	2,54564	2,64048	2,50953	
62	2,13520	2,28332	2,39070	2,26974	0,10408
	2,60857	2,56803	2,41025	2,52895	
	2,59606	2,52983	2,33071	2,48553	
	2,48580	2,33566	2,39643	2,40596	
	2,32206	2,37049	2,35223	2,34826	

Tab. 8: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9020–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 34 rpm

t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	-0,02924	0,87914		0,42495	0,30360
	1,02304	0,38219		0,70262	
	1,73774	0,66127		1,19951	
	-0,24482	1,51232		0,63375	
	1,72527	0,23270		0,97899	
2	0,97226	1,05229	0,87658	0,96704	0,15365
	1,21355	1,23052	1,00107	1,14838	
	1,19728	1,07006	1,03731	1,10155	
	0,97439	1,27125	1,25844	1,16803	
	1,38700	1,40110	1,38704	1,39171	
6	1,28147	1,35816	1,31094	1,31686	0,14682
	1,15979	1,28364	1,49894	1,31412	
	1,23059	1,21834	1,20604	1,21832	
	0,94496	0,97058	1,09316	1,00290	
	0,97796	1,03311	1,14154	1,05087	
14	0,93478	0,94243	1,01951	0,96557	0,09965
	1,28201	1,11605	0,88973	1,09593	
	1,08242	1,28416	1,34182	1,23613	
	1,32780	1,10549	1,03014	1,15448	
	1,12329	1,13404	1,17713	1,14482	
30	1,28739	1,33796	1,18603	1,27046	0,08517
	1,17163	0,98862	1,14619	1,10215	
	0,88286	0,93308	1,34407	1,05334	
	1,24036	1,16821	1,18924	1,19927	
	1,15214	1,02737	1,20703	1,12885	
46	1,05717	1,19763	1,27064	1,17515	0,09298
	1,15530	0,99606	0,89490	1,01542	
	1,23745	1,37020	1,20219	1,26995	
	1,10951	1,12171	1,29952	1,17691	
	1,26218	1,02390	1,08207	1,12272	
62	1,01917	1,03636	1,04328	1,03294	0,07446
	1,13972	1,02366	1,09503	1,08614	
	1,19490	1,15457	1,00994	1,11980	
	1,23181	1,21850	1,11126	1,18719	
	0,90541	1,00418	1,08025	0,99661	



a)



b)

Obr. 21: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 34 rpm

a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

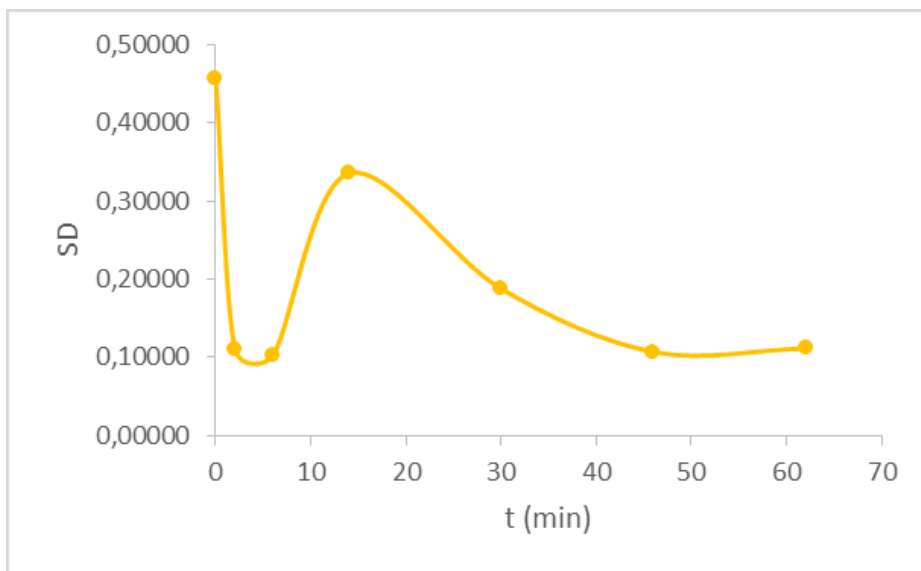
b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

Tab. 9: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9040–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 49 rpm

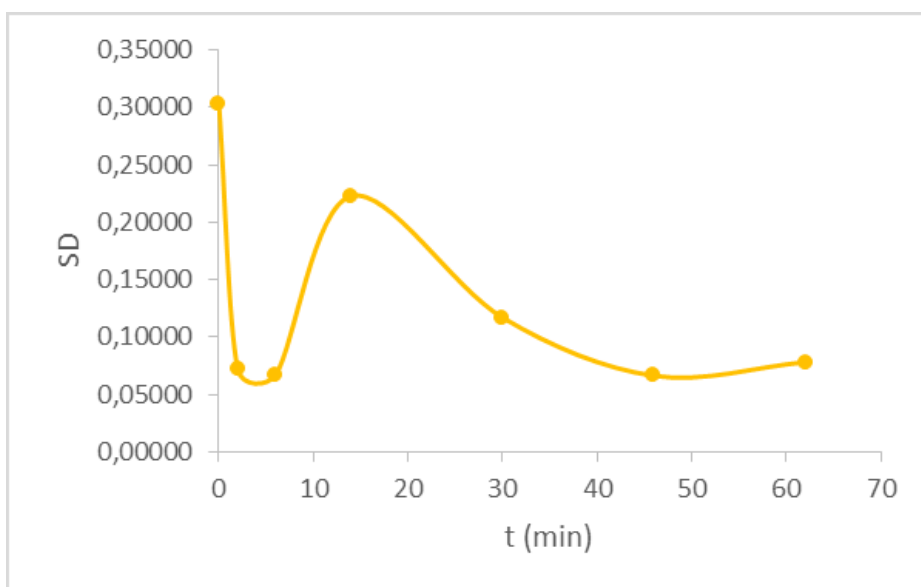
t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	2,13585	0,81521		1,47553	0,45719
	2,34817	1,38120		1,86469	
	3,44759	1,81945		2,63352	
	0,49929	3,18426		1,84178	
	3,48539	1,21240		2,34890	
2	1,57390	1,90841	2,41705	1,96645	0,11057
	1,89860	2,17598	2,19107	2,08855	
	2,01429	2,02843	1,85275	1,96516	
	1,79100	2,05102	2,18889	2,01030	
	1,96630	1,71858	1,67689	1,78726	
6	1,88660	2,02072	1,86105	1,92279	0,10247
	2,23533	2,20200	1,94932	2,12888	
	1,90037	1,97941	1,99629	1,95869	
	1,84902	2,30168	2,25431	2,13500	
	2,16132	1,84546	1,87035	1,95904	
14	2,13361	2,17269	2,45182	2,25271	0,33557
	3,39081	3,23130	2,79826	3,14012	
	2,51219	2,54715	2,29506	2,45147	
	2,45950	2,57562	2,48990	2,50834	
	2,62594	2,42442	2,41061	2,48699	
30	2,03450	2,10120	2,24384	2,12651	0,18784
	2,30191	2,14426	2,15035	2,19884	
	2,44169	2,60001	2,66341	2,56837	
	2,54977	2,40860	2,52037	2,49291	
	2,36295	2,54878	2,07264	2,32812	
46	2,36433	2,15739	2,45747	2,32640	0,10699
	2,26229	2,27322	2,42459	2,32003	
	2,69501	2,47902	2,28193	2,48532	
	2,62446	2,44435	2,17094	2,41325	
	2,57229	2,66766	2,47273	2,57089	
62	2,52342	2,37183	2,26783	2,38769	0,11145
	2,22449	2,49657	2,58941	2,43682	
	2,56888	2,79100	2,38706	2,58231	
	2,21951	2,26460	2,37919	2,28777	
	2,41790	2,37471	2,25144	2,34802	

Tab. 10: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9020–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 49 rpm

t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	-0,02924	0,87914		0,42495	0,30360
	1,02304	0,38219		0,70262	
	1,73774	0,66127		1,19951	
	-0,24482	1,51232		0,63375	
	1,72527	0,23270		0,97899	
2	0,67378	0,88500	1,18498	0,91459	0,07220
	0,83419	1,03279	1,04944	0,97214	
	0,95843	0,97417	0,86643	0,93301	
	0,81932	0,99169	1,08194	0,96432	
	0,93199	0,74818	0,69952	0,79323	
6	0,85293	0,92547	0,81493	0,86444	0,06718
	1,07701	1,04166	0,86647	0,99505	
	0,84164	0,89572	0,90881	0,88206	
	0,79734	1,08803	1,05188	0,97908	
	0,98243	0,77012	0,80519	0,85258	
14	0,95626	0,99552	1,16726	1,03968	0,22274
	1,77939	1,68238	1,38227	1,61468	
	1,21271	1,22580	1,05291	1,16381	
	1,13581	1,20455	1,15649	1,16562	
	1,23857	1,12203	1,10190	1,15417	
30	0,88015	0,93646	1,01874	0,94512	0,11707
	1,04473	0,94686	0,95044	0,98068	
	1,14846	1,23873	1,27360	1,22026	
	1,20549	1,10256	1,16819	1,15875	
	1,05975	1,18769	0,87787	1,04177	
46	1,08084	0,95451	1,14880	1,06138	0,06644
	1,01102	1,03234	1,13934	1,06090	
	1,29936	1,16490	1,01079	1,15835	
	1,24142	1,12019	0,95365	1,10509	
	1,22035	1,27899	1,14584	1,21506	
62	1,19618	1,08322	1,03008	1,10316	0,07834
	0,97258	1,16424	1,22370	1,12017	
	1,21189	1,36604	1,10080	1,22624	
	0,97235	1,00821	1,07606	1,01887	
	1,10326	1,08316	0,98794	1,05812	



a)



b)

Obr. 22: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 49 rpm

a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

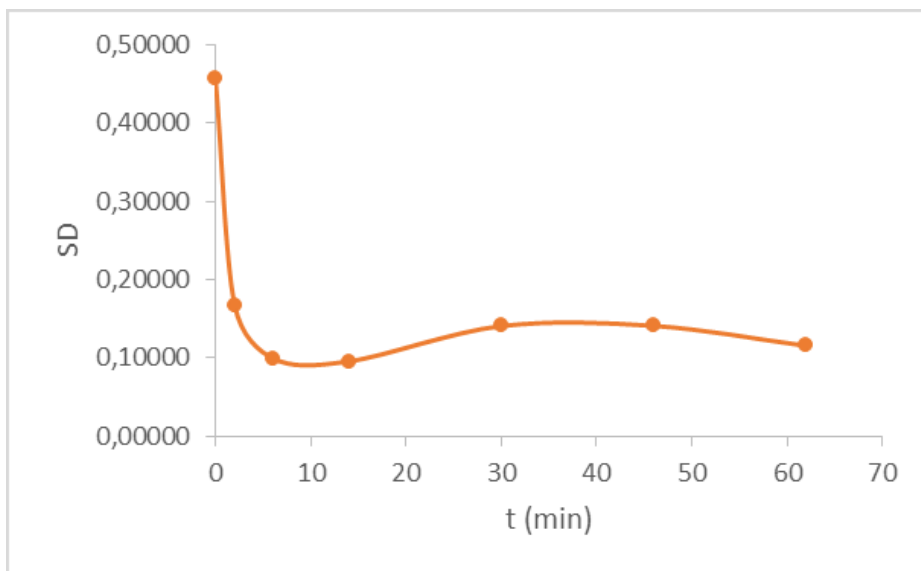
b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

Tab. 11: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9040–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 72 rpm

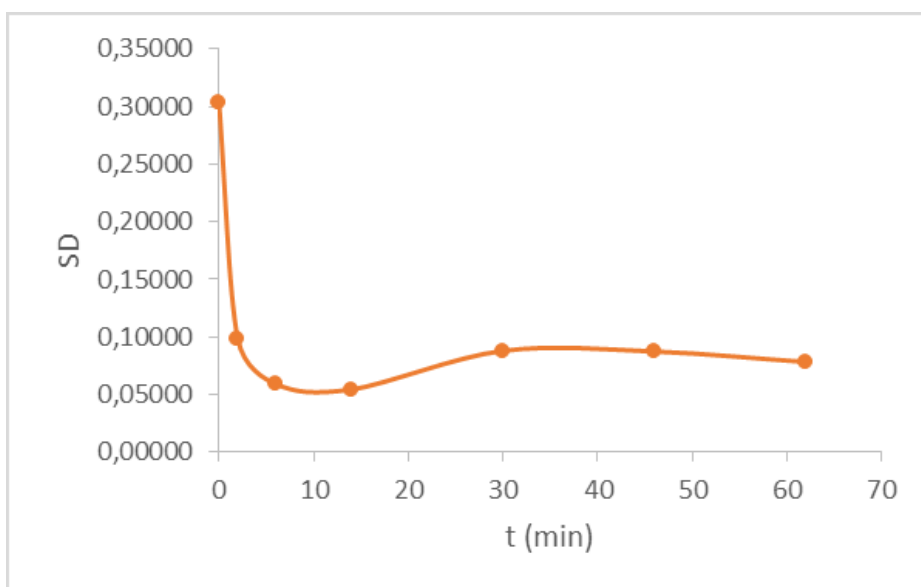
t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	2,13585	0,81521		1,47553	0,45719
	2,34817	1,38120		1,86469	
	3,44759	1,81945		2,63352	
	0,49929	3,18426		1,84178	
	3,48539	1,21240		2,34890	
2	2,51730	2,83823	2,56239	2,63931	0,16781
	2,21793	2,29865	2,30640	2,27433	
	2,40430	2,75167	2,63471	2,59689	
	2,25197	2,30924	2,32776	2,29632	
	2,43393	2,59831	2,23038	2,42087	
6	2,23224	2,66271	2,46186	2,45227	0,09963
	2,35837	2,65342	2,62960	2,54713	
	2,26387	2,61619	2,95113	2,61040	
	2,51480	2,77969	2,53103	2,60851	
	2,32924	2,36623	2,45788	2,38445	
14	2,34247	2,60915	2,55293	2,50152	0,09570
	2,31878	2,34863	2,47172	2,37971	
	2,27353	2,26526	2,36917	2,30265	
	2,15183	2,26083	2,48326	2,29864	
	2,24998	2,44576	2,74502	2,48025	
30	2,27174	2,47420	2,62020	2,45538	0,14078
	2,78908	2,60223	2,48489	2,62540	
	2,25564	2,46010	2,31725	2,34433	
	2,55011	2,55763	2,35630	2,48801	
	2,39864	2,29798	2,07520	2,25727	
46	2,28546	2,25558	2,49129	2,34411	0,14102
	2,47245	2,82354	2,67407	2,65669	
	2,34473	2,44574	2,43617	2,40888	
	2,23548	2,39122	2,45910	2,36193	
	2,28089	2,33813	2,28048	2,29983	
62	2,37695	2,41507	2,12717	2,30640	0,11566
	2,42173	2,42225	2,49555	2,44651	
	2,08882	2,13222	2,22683	2,14929	
	2,22662	2,32183	2,20990	2,25278	
	2,15740	2,05746	2,35964	2,19150	

Tab. 12: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9020–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 72 rpm

t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	-0,02924	0,87914		0,42495	0,30360
	1,02304	0,38219		0,70262	
	1,73774	0,66127		1,19951	
	-0,24482	1,51232		0,63375	
	1,72527	0,23270		0,97899	
2	1,13365	1,35583	1,17555	1,22168	0,09823
	0,97225	1,01982	1,03241	1,00816	
	1,09183	1,32485	1,23923	1,21864	
	1,01111	1,05460	1,06482	1,04351	
	1,11437	1,22819	0,97855	1,10704	
6	0,94128	1,23019	1,10294	1,09147	0,05928
	1,04452	1,22827	1,21442	1,16240	
	0,97434	1,21889	1,42661	1,20661	
	1,14348	1,31602	1,16380	1,20777	
	1,04451	1,07787	1,13929	1,08722	
14	1,04231	1,22541	1,22155	1,16309	0,05460
	1,07910	1,08116	1,16054	1,10693	
	1,02375	1,01177	1,07957	1,03836	
	0,97446	1,05909	1,18620	1,07325	
	1,01783	1,14472	1,32115	1,16123	
30	0,97199	1,10959	1,21310	1,09823	0,08809
	1,35564	1,23751	1,17763	1,25693	
	1,03713	1,17220	1,08468	1,09800	
	1,24543	1,23323	1,09289	1,19052	
	1,13120	1,06331	0,90499	1,03317	
46	1,07183	1,02277	1,17405	1,08955	0,08745
	1,19310	1,42021	1,29040	1,30124	
	1,10233	1,18211	1,16378	1,14941	
	1,03348	1,13249	1,18534	1,11710	
	1,08678	1,11639	1,08308	1,09542	
62	1,10217	1,14271	0,96031	1,06840	0,07833
	1,16314	1,15819	1,19443	1,17192	
	0,93417	0,95198	1,02130	0,96915	
	1,04019	1,11633	1,01686	1,05779	
	0,96912	0,90180	1,12076	0,99723	



a)



b)

Obr. 23: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 72 rpm

a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

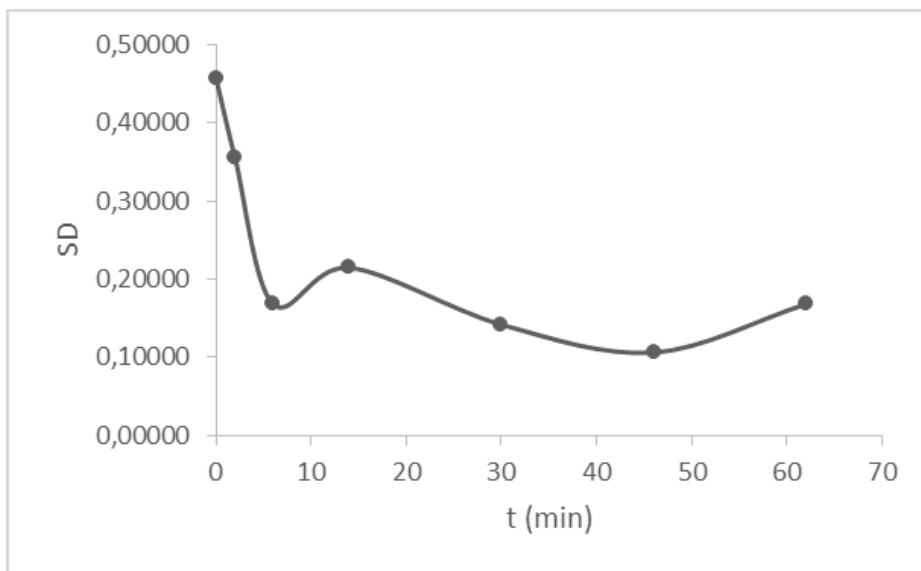
b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

Tab. 13: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9040–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 101 rpm

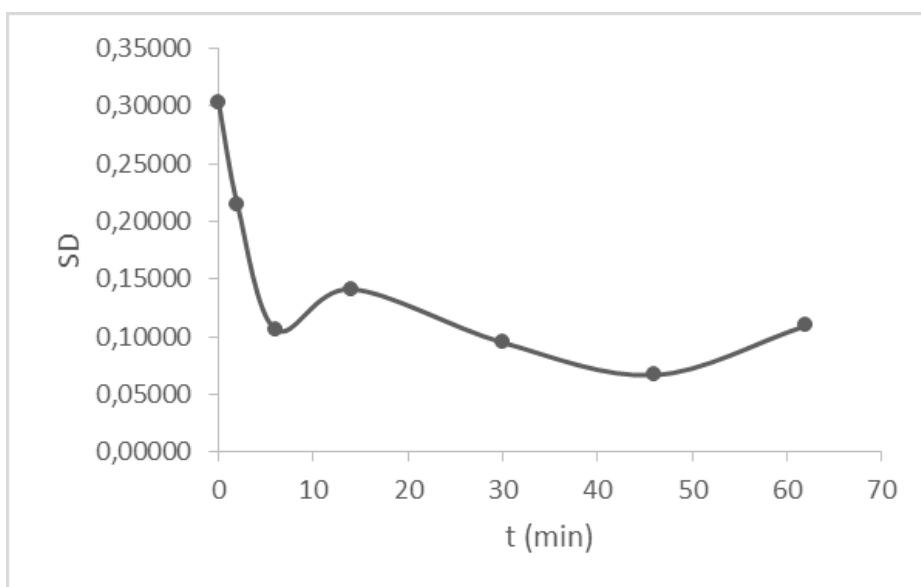
t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	2,13585	0,81521		1,47553	0,45719
	2,34817	1,38120		1,86469	
	3,44759	1,81945		2,63352	
	0,49929	3,18426		1,84178	
	3,48539	1,21240		2,34890	
2	2,43520	2,50412	2,38514	2,44149	0,35511
	2,08661	2,30091	2,20232	2,19661	
	1,94839	1,58128	1,53425	1,68797	
	2,55843	2,35028	2,77136	2,56002	
	2,63614	2,33208	2,49123	2,48648	
6	2,58086	2,40931	2,20889	2,39969	0,16833
	2,11427	2,29152	2,43030	2,27870	
	2,37014	2,04117	2,11832	2,17654	
	2,78831	2,45771	2,53948	2,59517	
	2,58142	2,51176	2,42161	2,50493	
14	2,70856	2,60128	2,32460	2,54481	0,21472
	2,68790	2,47559	2,61851	2,59400	
	2,48011	2,37839	2,24418	2,36756	
	2,47856	2,55896	2,71605	2,58452	
	2,05228	2,19111	2,02159	2,08833	
30	1,96732	2,33604	2,20629	2,16988	0,14192
	2,10993	2,52201	2,54204	2,39133	
	2,33646	2,37222	2,36365	2,35744	
	2,11946	2,17228	2,34610	2,21261	
	2,70408	2,42357	2,43654	2,52140	
46	2,30513	2,21267	2,30378	2,27386	0,10625
	2,63887	2,83749	2,16894	2,54843	
	2,47404	2,34882	2,30755	2,37680	
	2,69112	2,50239	2,22114	2,47155	
	2,53765	2,31837	2,21929	2,35844	
62	2,19143	2,10590	2,41948	2,23894	0,16808
	2,66704	2,66948	2,51279	2,61644	
	2,27134	2,30945	2,18624	2,25568	
	2,35842	2,52224	2,64065	2,50710	
	2,77505	2,34081	2,39769	2,50452	

Tab. 14: Výsledky měření infračervených spekter v pásu 9020–8750 cm⁻¹ při rychlosti otáčení 101 rpm

t (min)	AUC			Ø AUC	SD
0	-0,02924	0,87914		0,42495	0,30360
	1,02304	0,38219		0,70262	
	1,73774	0,66127		1,19951	
	-0,24482	1,51232		0,63375	
	1,72527	0,23270		0,97899	
2	1,09254	1,16269	1,10902	1,12142	0,21424
	1,00442	1,06088	0,91627	0,99386	
	0,56594	0,61498	0,85288	0,67793	
	1,35190	1,09531	1,23047	1,22589	
	1,12241	1,03700	1,25399	1,13780	
6	0,99062	1,13035	1,24615	1,12237	0,10651
	1,14394	1,05673	0,93936	1,04668	
	0,93803	0,87081	1,09396	0,96760	
	1,19647	1,14780	1,36744	1,23724	
	1,11754	1,18536	1,23392	1,17894	
14	1,03398	1,20505	1,27934	1,17279	0,14127
	1,23624	1,13140	1,27687	1,21484	
	0,99503	1,09329	1,14031	1,07621	
	1,30672	1,21732	1,16705	1,23036	
	0,84197	0,95544	0,86533	0,88758	
30	0,97312	1,06050	0,82102	0,95155	0,09504
	1,21833	1,19722	0,91085	1,10880	
	1,09102	1,09536	1,07292	1,08643	
	1,06077	0,96571	0,92553	0,98400	
	1,11347	1,29677	1,14402	1,18475	
46	1,03000	0,97847	1,03844	1,01564	0,06681
	1,23815	1,38299	0,94649	1,18921	
	1,11955	1,04495	1,01644	1,06031	
	1,26784	1,14433	0,97047	1,12755	
	1,20211	1,04205	0,97844	1,07420	
62	0,99232	0,93575	1,12556	1,01788	0,10965
	1,26106	1,27795	1,18515	1,24139	
	1,02244	1,04544	0,95221	1,00670	
	1,08180	1,18469	1,26749	1,17799	
	1,38450	1,09737	1,13283	1,20490	



a)

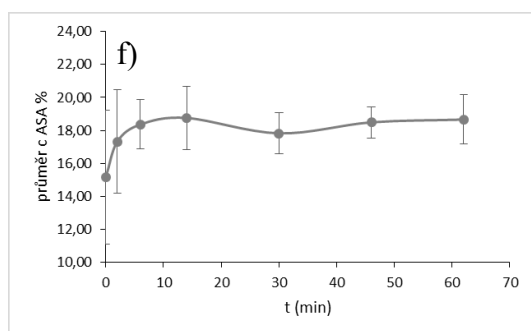
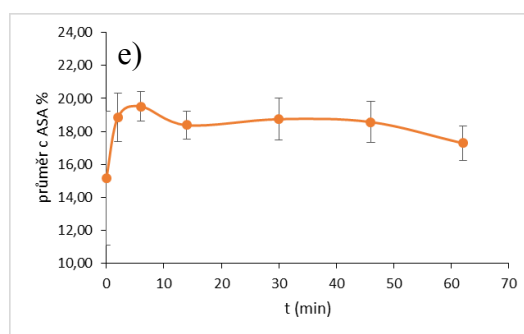
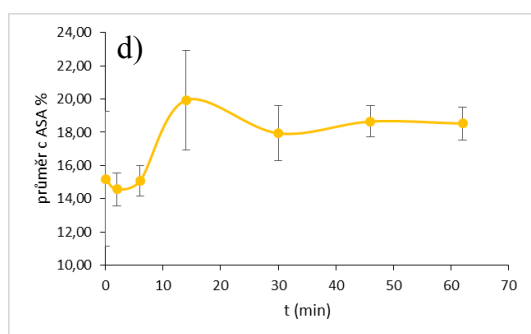
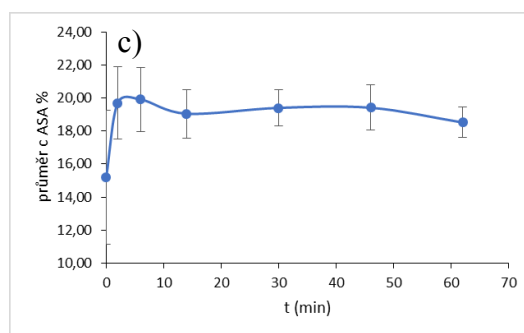
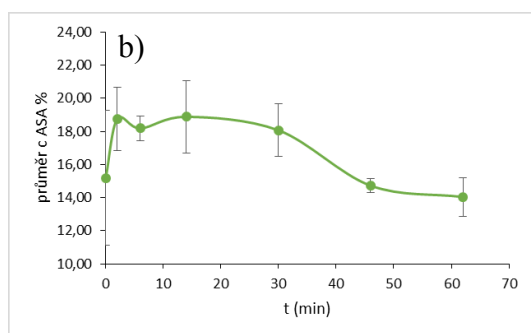
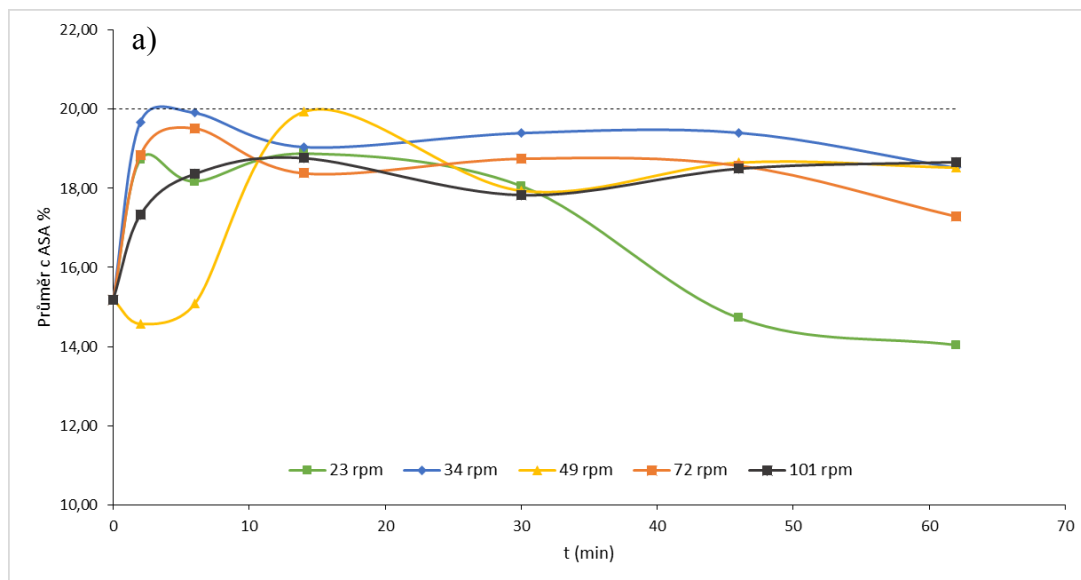


b)

Obr. 24: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 101 rpm

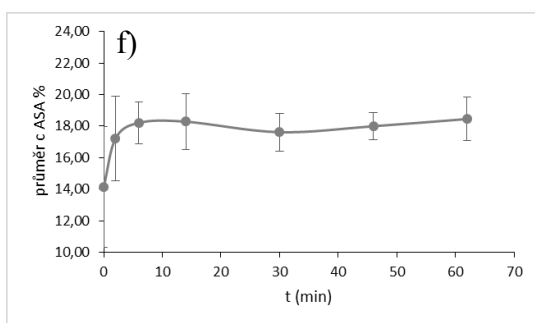
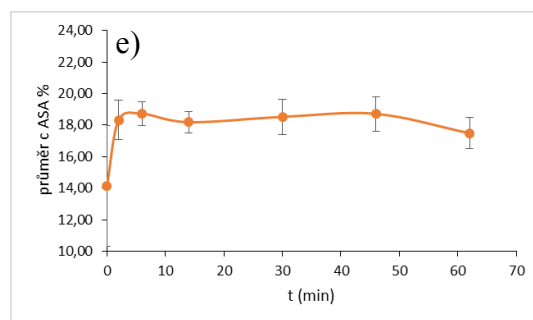
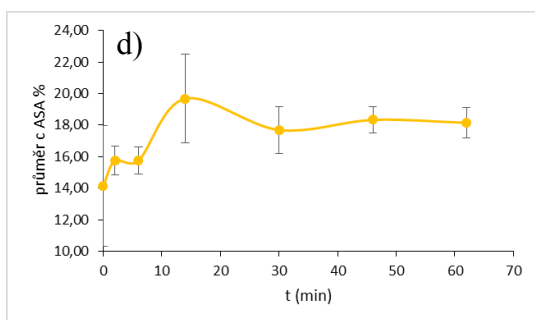
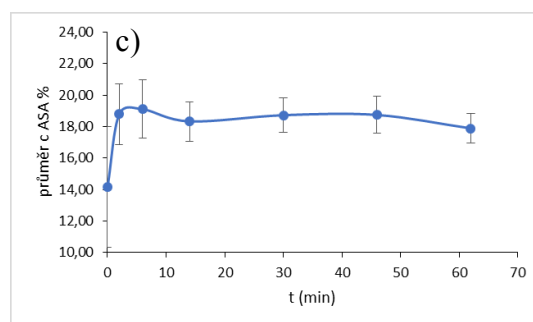
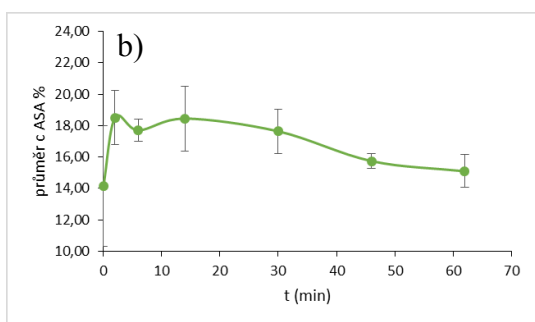
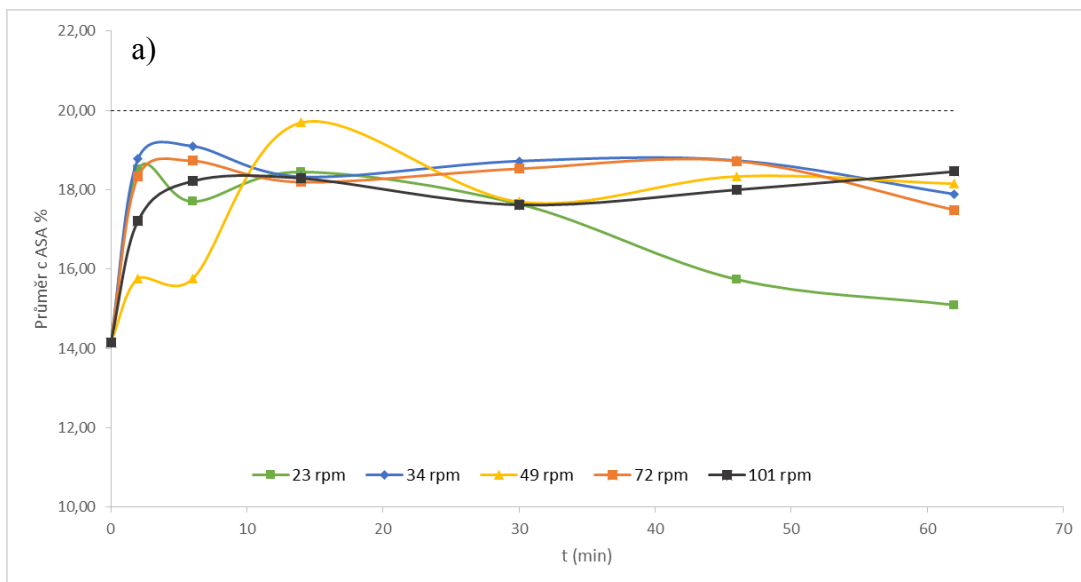
a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}



- a) přehled
- b) 23 rpm
- c) 34 rpm
- d) 49 rpm
- e) 72 rpm
- f) 101 rpm

Obr. 25: Závislost průměrné koncentrace ASA v tabletách na čase mísení při různých rychlostech otáčení hodnocená v rozsahu AUC 9040–8750 cm⁻¹



a) přehled

b) 23 rpm

c) 34 rpm

d) 49 rpm

e) 72 rpm

f) 101 rpm

Obr. 26: Závislost průměrné koncentrace ASA v tabletách na čase mísení při různých rychlostech otáčení v rozsahu AUC 9020–8750 cm⁻¹

8 Diskuse

Mísení práškových látek představuje základní operaci ve farmaceutickém průmyslu. Jeho význam leží v požadavku získání homogenní směsi, která má ve všech svých částech stejné složení a vlastnosti, a tím dosažení jejího rovnoměrného dávkování. Mísení je však reverzibilní proces, při kterém do jisté míry dochází také k oddělování částic. To má za následek snižování již dosažené homogenity směsi, čemuž se snažíme vyhnout nastavením správných podmínek mísení.²

Hlavním cílem této experimentální práce bylo hodnocení vlivu rychlosti mísení, resp. otáčení mísící nádoby, na homogenitu modelové směsi léčiva a pomocné látky. Práce navazuje na předešlé experimentální práce, které se zabývaly hodnocením homogenity pomocí spektroskopie v blízké infračervené oblasti (NIR).^{35,36} Pro samotný experiment bylo stěžejní najít určité vhodné složení směsi, v níž jednotlivé látky mají od sebe odlišitelná spektra a poskytují dostatečný absorpční pás. Byla využita směs tvořená kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a mikrokrystalickou celulosou Avicel pH102 (MCC). Testovaná směs obsahovala vždy 20% ASA. Pro hodnocení homogenity byly rovněž využity již dříve použité rozsahy spekter 9040–8750 cm^{-1} a 9020–8750 cm^{-1} . Spektra pro obě zvolené látky ilustrují Obr. 14, 15.

8.1 Hodnocení homogenity pomocí NIR

Ke kalibraci závislosti plochy pod křivkou byla využita koncentrace kyseliny acetylsalicylové v rozsahu 0–30 % ve směsi s mikrokrystalickou celulosou. Po namísení jednotlivých dílčích koncentrací jsem směs ihned fixovala do tablet, které byly uloženy do exsikátoru, neboť je ASA citlivá na vlhkost. Po změření spektra tablet, jsem vynesla kalibrační přímkou závislosti AUC na koncentraci, která jsou vyobrazena na Obr. 18, 19. Proložení bodů (průměr čtyř opakování) jsem získala rovnice přímkou (7, 8), ze kterých jsem následně vyjádřila rovnice pro výpočet kyseliny acetylsalicylové ve vzorcích (9, 10), jak bude zmíněno dále.

Pro přípravu směsí jsem do nádoby o objemu 750 ml odvážila dané množství jednotlivých látek o celkové hmotnosti 150 g a nádobu přenesla do koše míchačky,

nastavila podmínky mísení a zapnula 3D pohyb mísiče. V časech 0, 2, 6, 14, 30, 46, 62 min (geometrická řada) jsem lžičkou pokaždé odebrala z pěti různých míst směsi vzorky o přibližné hmotnosti 0,50 g. Abych eliminovala lidský faktor, postupovala jsem při odebírání vzorků velice opatrně, abych homogenitu/nehomogenitu směsi svou manipulací neovlivnila. Roli však hrál nejen způsob odebírání, ale i místa, ze kterých jsem vzorky získávala. Vzorky jsem proto odebírala na přibližně stejných místech v nádobě.

Odebranou směs jsem opatrně přesypala na kartu a následně ihned vylišovala tablety. Tento postup se osvědčil v předchozí diplomové práci.³⁶ Tablety jsem po slisování na horní straně označila, jelikož bylo zjištěno, že spodní strana tablety lisované na excentrickém lisu poskytuje lepší výsledky.³⁶ S Tabletami jsem manipulovala pouze pinzetou.

K analýze jsem využila infračervený spektrometr měřící v blízké infračervené oblasti. Přístroj Nicolet patří mezi jednopaprskové spektrometry. Je tedy zapotřebí před vlastním měřením změřit referenční spektrum. Cílem tohoto kroku je získání čistého spektra bez vlivu vlastností přístroje a prostředí (pozadí). Poté jsem každou tabletu změřila ze spodní strany na třech různých místech. Hodnocení spekter probíhalo v rozmezí pásu 9040–8750 cm^{-1} s baseline s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1} a v rozsahu 9020–8750 cm^{-1} s použitím baseline s dvěma tečnými body ve stejném rozmezí, jehož ilustrace je na Obr. 16, 17. V těchto místech vykazuje ASA viditelný absorpční pás, který se při validaci této metody osvědčil.³⁶ Měřením jedné tablety jsem tak získala tři hodnoty plochy pod křivkou (AUC), ze kterých jsem vypočítala průměrnou AUC. Protože jsem v každém čase odebírala ze směsi pět vzorků, stanovila jsem směrodatnou odchylku z jejich průměrné hodnoty AUC. Výsledky pro všechny použité rychlosti otáčení mísiče a časy odběru jsou uvedeny v Tab. 5–14.

Jednou z možností hodnocení homogenity směsi je využití směrodatné odchylky, tj. variability. Na Obr. 20–24 je možné si prohlédnout jednotlivé průběhy směrodatné odchylky (SD) pro jednotlivé využití rychlosti mísení v závislosti na čase. Její vývoj

odráží změny homogenity ve směsi. V čase 0 min je SD nejvyšší, neboť se jedná o nehomogenní směs a pro všechny vzorky je počáteční hodnota spektra stejná. Čím je experimentálně určená SD vzorků nižší, tím směs dosahuje vyššího stupně homogenity.³⁷ Pokud se SD opět při pokračujícím mísení zvyšuje, dochází k separaci složek směsi nebo jiným problémům doprovázejícím mísení.³⁸ Z Obr. 20–24 je evidentní, že nejlepší výsledek v celém průběhu vykazuje rychlost 72 rpm (Obr. 20). Nejmenší SD dosahuje již v čase 14 min, poté se její průběh mírně zvedá, nepřesahuje však dvojnásobek této hodnoty. Dobré výsledky byly zaznamenány také pro rychlost 34 rpm. Separace je pozorovatelná na Obr. 24 při rychlosti mísení 101 rpm. Nejkolísavější průběh měly rychlosti 23 a 49 rpm zobrazené na Obr. 20 a 22. Jak je vidět z výsledků hodnocení AUC v obou pásech spektra, oba postupy poskytují obdobné výsledky.

8.2 Vliv rychlosti otáčení nádoby na homogenitu směsi

Pro hodnocení vlivu rychlosti otáčení nádoby a doby mísení na homogenitu směsi byl využit rozsah 23, 34, 49, 72 a 101 min⁻¹ (rpm) s odběry v časech 0, 2, 6, 14, 30, 46, 62 min (geometrická řada).

Kromě hodnocení SD byly pro oba rozsahy spektra pomocí rovnice 7 a 8 z kalibrační přímky AUC vyjádřeny nalezené průměrné koncentrace kyseliny acetylsalicylové. Závislost koncentrace ASA na době mísení směsi při jednotlivých rychlostech otáčení mísící nádoby zachycuje Obr. 25 a v rozsahu 9040–8750 cm⁻¹ a 26 a v rozsahu 9020–8750 cm⁻¹. Vzhledem ke složení by směs v ideálním stavu dokonalé homogenizace měla obsahovat v každém bodě mísení 20 % ASA, což je na grafu pro ilustraci znázorněno přerušovanou přímkou. Naopak, pokud se grafický průběh od hodnoty 20 % odchyluje, dochází ke zhoršení homogenity, pravděpodobně vlivem aglomerace částic či segregace složek.⁴ Z grafu je patrné, že oblast, kdy se nalezené množství ASA k homogenitě blíží, se pro všechny použité rychlosti pohybuje v časovém rozmezí 6–30 min.

Při detailnějším pohledu na jednotlivé dílčí průběhy mísení je zřejmé, že jednotlivé experimenty jsou specifické a výsledky jsou závislé také na použitém experimentálním uspořádání, tj. velikostí nádoby a množství směsi.

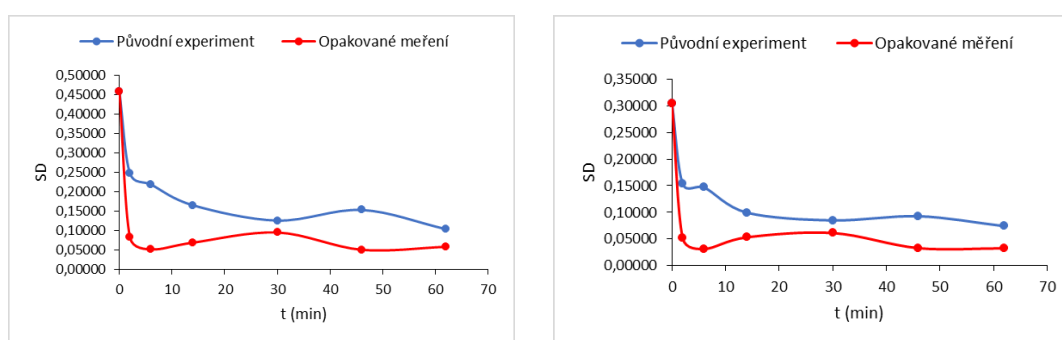
Bez nápadných změn koncentrace v uvedeném časovém rozmezí 6–30 min se pohybují průběhy pro rychlosti 34 rpm a 72 rpm, které se při vyhodnocení v rozmezí pásu 9020–8750 cm^{-1} s baseline se dvěma tečnými body 9020–8750 cm^{-1} takřka překrývají. Kromě vlastního průběhu závislosti koncentrace na čase je však nutné sledovat i odchylky pro jednotlivé tablety (Obr. 25 a až 25 f a Obr. 26 a až 26 f). Proložení chybových úseček je patrné, že rychlost 72 rpm má sice celkové odchylky nižší než rychlost 34 rpm, po dlouhém mísení však může při této poměrně vysoké rychlosti otáčení nádoby docházet k nežádoucím dějům, jak bude zmíněno dále. Rychlost 34 rpm se proto jeví pro dané experimentální uspořádání jako vhodná. Nejnižší rychlost otáčení 23 rpm se jeví při daných podmínkách jako nejméně vhodná (Obr. 25 a a 26 a). Přibližně od času 30 min lze sledovat výrazný pokles koncentrace ASA. Možnou příčinou je vznik aglomerátů částic ve směsi, které však při nízkých otáčkách nejsou dostatečně rozrušovány.²⁷ Při porovnání s nejvyšší použitou rychlostí otáčení 101 rpm se zdá, že zatímco pomalé mísení (23 rpm) vede k rychlejšímu dosažení lepších výsledků a prodloužení času naopak k problémům, u rychlého mísení (Obr. 25 f a 26 f) je lepších výsledků dosaženo až po hodinovém mísení (62 minut v této experimentální práci). Při vyšších rychlostech otáčení a delší době míchání je rozrušení aglomerátů částic efektivnější a smísení směsi lepší.³⁹

Na druhé straně je nutné vzít v úvahu, že při vysoké rychlosti jsou již působící síly vysoké a dochází ke konsolidaci směsi a hrozí i riziko změny částic (např. třením). Takové změny vlastností směsi byly během experimentu při vyšších rychlostech pozorovány zejména při 101 rpm po delším čase mísení. Směs byla na dně mísící nádoby konsolidovaná, jednotlivé částice neměly tendenci se volně sypat, což zjednodušilo odběr vzorků, ale současně signalizovalo možné výše uvedené změny.

V souhrnu je nutné uvést, že experimentální výsledky byly testovány pro na pracovišti nejčastěji používané množství směsi 150 g. Pro jinou hmotnost (velikost a

naplnění nádoby) je nezbytné rychlost rotace nádoby a čas mísení experimentálně ověřit.

Pro ověření závěru o optimální rychlosti mísení pro zvolenou směs a její množství byl experiment v režimu rychlosti otáčení 34 rpm zopakován. Byly zaznamenány celkově nižší hodnoty směrodatných odchylek (viz Obr. 27). Pokus byl zopakován v časovém odstupu cca 9 měsíců a v laboratoři byla zaznamenána nižší vlhkost vzduchu (při původním experimentu cca 42 %, při opakovaném měření 28 %). Tento jev může poukazovat na vliv vlhkosti na homogenitu dané směsi, neboť mnoho prášků při vyšší vlhkosti tvoří shluky a výsledky mohou být variabilnější.⁴



a)

b)

Obr. 27: Průběh mísení v čase při rychlosti otáčení 34 rpm

a) Hodnocení v rozsahu 9040–8750 cm^{-1}

b) Hodnocení v rozsahu 9020–8750 cm^{-1}

9 Závěry

Výsledky experimentální práce lze zformulovat do následujících závěrů:

1) Obecné závěry

- Obě hodnocená rozhraní absorpčních pásů 9040–8750 cm^{-1} s baseline s tečným bodem v 9032 cm^{-1} a 9020–8750 cm^{-1} s baseline s dvěma tečnými body 9020 a 8750 cm^{-1} poskytují obdobné výsledky.
- Vhodným měřítkem variability ve vzorcích měření pomocí NIR spektrometru je směrodatná odchylka (SD). Čím nižší je směrodatná odchylka, tím vyšší míry homogenity směs dosahuje.
- Pro omezení vlivu manipulace se vzorky na výsledné hodnoty je vhodné práškové směsi po odběru zafixovat do tablet.

2) Vliv rychlosti a času mísení

- Pro použité experimentální uspořádání (množství směsi a zvolené rychlosti a časy mísení), byla pozorována určitá míra homogenity v časovém rozmezí 6–30 min. Při nízké rychlosti (23 rpm) jsou vhodné kratší časy míchání směsi (do 30 min). Prodloužení vede k segregaci (nárůst SD). U vysoké rychlosti (101 rpm) je k dosažení vyšší míry homogenity potřeba delší doba míchání (62 minut).
- U vysoké rychlosti (101 rpm) v kombinaci s delším potřebným časem mísení je však vyšší riziko konsolidace směsi a změny vlastností částic.
- Pro směs kyseliny acetylosalicylové s mikrokrystalickou celulosou v množství 150 g byla jako nejvhodnější určena rychlost 34 rpm a doporučen čas 14–30 min.

10 Použitá literatura

- ¹ MAYER-LAIGLE C., GATUMEL C., BERTHIAUX H.: Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab-scale Turbula® mixer. *Chemical engineering research and design*, 2015, 95, s. 248-261. ISSN: 0263-8762.
- ² Mísení. [online], k 10. 7. 2018. Dostupné z: <http://lat.zshk.cz/vyuka/miseni.aspx>
- ³ VENABLES H. J., WELLS J. I.: Powder mixing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2001, 27 (7), s. 599-612. ISSN: 1520-5762.
- ⁴ BAUMAN I., ČURIĆ D., BOBAN M.: Mixing of solids in different mixing devices. *Sadhana*, 2008, 33 (6), s. 721–731, ISSN: 0973-7677.
- ⁵ WILLIAMS J. C.: The mixing of dry powders. *Powder Technology*, 1968, 2 (1), s. 13-20. ISSN: 0032-5910.
- ⁶ STANFORTH J. N.: Ordered mixing or spontaneous granulation? *Powder Technology*, 1985, 45 (1), s. 73-77. ISSN: 0032-5910.
- ⁷ HERSEY J. A.: Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. *Powder Technology*, 1975, 11 (1), s. 41-44. ISSN: 0032-5910.
- ⁸ RHODES M. J.: Mixing and Segregation. *Introduction to Particle Technology, 2nd Edition*. Wiley, New York, 2008, s. 293-310. ISBN: 978-0-470-01428-8.
- ⁹ YORK P.: The design of dosage forms. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*; Aulton, M. E., Ed.; Churchill Livingstone: London, 1988; s. 1–13. ISBN: 978-0-443-03643-9.
- ¹⁰ ČESKÝ LÉKOPIS 2017. 2017, Praha: Grada Publishing, a. s., 4904 s., ISBN 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.37 Optická mikroskopie, s. 437–438.
- ¹¹ RILEY G. S.: An examination of the separation of differently shaped particles. *Powder Technology*, 1969, 2 (6), s. 315-319. ISSN: 0032-5910
- ¹² ČESKÝ LÉKOPIS 2017. 2017, Praha: Grada Publishing, a. s., 4904 s., ISBN 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.2.42 Hustota pevných látek, s. 132–133.
- ¹³ YAMAMOTO M., ISHIHARA S., KANO J.: Evaluation of particle density effect for mixing behavior in a rotating drum mixer by DEM simulation. *Advanced Powder Technology*, 2016, 27 (3), s. 864-870. ISSN: 0921-8831.

-
- ¹⁴ CHEN, M., LIU, M., LI, T., TANG, Y., LIU, R., WEN, Y., LIU, B., SHAO, Y.: A novel mixing index and its application in particle mixing behavior study in multiple-spouted bed. *Powder Technology*. 2018, 339, s. 167-181. ISSN: 0032-5910.
- ¹⁵ EGERMANN H., PICHLER E.: Significance of drug content and of drug proportion to the content uniformity of solid dosage forms. *Acta Pharmaceutica Jugoslavica*, 1988, 38 (4), s. 279-286. ISSN: 1330-0075.
- ¹⁶ MA L., ZHOU L., XU M., HUANG X., ZHANG Q., DAI S., QIAO Y., WU Z.: Investigation of the distributional homogeneity on chlorpheniramine maleate tablets using NIR-CI. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 204, s. 783-790. ISSN: 1386-1425.
- ¹⁷ ČESKÝ LÉKOPIS 2017. 2017, Praha: Grada Publishing, a. s., 4904 s., ISBN 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.9.40 Stejnoměrnost dávkových jednotek, s. 445–447.
- ¹⁸ ENNIS B. J, WITT W., WEINEKOTTER R., SPHAR D., COMMERAN E., SNOW R. H., ALLEN T., RAYMUS C. J., LISTER J. D.: Solid-solid operations and processing. D. Green, R. Perry (Eds.), *Perry's chemical engineers' handbook (8th edition)*, McGraw-Hill Professional, New York, 2007, s. 117-127. ISBN: 9780071422949.
- ¹⁹ HANIKA J.: Mísení sypkých látek. Farmaceutické inženýrství, VŠCHT Praha, 2013, s. 32-34. ISBN: 978-80-7080-859-7.
- ²⁰ COOKE M. H., STEPHENS D. J., BRIDGWATER J.: Powder mixing — a literature survey. *Powder Technology*, 1976, 15 (1), s. 1-20. ISSN: 0032-5910.
- ²¹ FAN L.T., CHEN YI-MING, LAI F.S.: Recent developments in solids mixing. *Powder Technology*, 1990, 61 (3), s. 255-287. ISSN: 0032-5910.
- ²² Turbula [online], k 13. 11. 2018. Dostupné: <https://www.wab-group.com/en/mixing-technology/products/product/turbula/>
- ²³ Willy A. Bachofen AG, TURBULA® SYSTEM SCHATZ [online], k 13. 11. 2018. Dostupné z: https://www.wab-group.com/fileadmin/brochure/downloads/WAB_3D_SHAKER_MIXER_TURBULA_de_en_fr.pdf

-
- ²⁴ MELLMANN J.: The transverse motion of solids in rotating cylinders—forms of motion and transition behavior. *Powder Technology*, 2001, 118 (3), s. 251-270. ISSN: 0032-5910.
- ²⁵ OBADELE B. A., MASUKU Z. H., OLUBAMBI P. A.: Turbula mixing characteristics of carbide powders and its influence on laser processing of stainless steel composite coatings. *Powder Technology*, 2012, 230, s. 169-182. ISSN: 0032-5910.
- ²⁶ EROGLU S., BAYKARA T.: Effects of powder mixing technique and tungsten powder size on the properties of tungsten heavy alloys. *Journal of Materials Processing Technology*, 2000, 103 (2), s. 288-292. ISSN: 0924-0136.
- ²⁷ KALE K., HAPGOOD K., STEWART P.: Drug agglomeration and dissolution – What is the influence of powder mixing? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 72 (1), s. 156-164, ISSN: 0939-6411.
- ²⁸ SEBTI T., VANDERBIST F., AMIGHI K.: Evaluation of the content homogeneity and dispersion properties of fluticasone DPI compositions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2007, 17 (3), s. 223-229. ISSN: 1773-2247.
- ²⁹ ČESKÝ LÉKOPIS 2017. 2017, Praha: Grada Publishing , a. s., 4904 s., ISBN 978-80-271-0500-7. Kapitola 2.2.40 Spektrofotometrie v blízké infračervené oblasti, s. 125–131.
- ³⁰ Infračervená spektrometrie. [online], k 15. 3. 2019. Dostupné z: https://ftp.zcu.cz/files/projects/frvs-3892007/skripta_kap3_irspektrometrie.pdf
- ³¹ MUSELÍK J.: Aplikace blízké infračervené spektroskopie ve farmaceutické analýze. *Chemické listy*, 2012, 106 (1), s. 10-15. ISSN 1213-7103.
- ³² Spektrometrie v blízké infračervené oblasti. [online], k 15. 3. 2019. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/NIR.pdf>
- ³³ JAMRÓGIEWICZ M.: Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012, 66, s. 1-10. ISSN: 0731-7085.
- ³⁴ REICH G.: Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, 57 (8), s. 1109-1143. ISSN 0169-409X.

-
- ³⁵ PERĎOCHOVÁ K.: Homogenizácia práškových zmesí s využitím vysokorýchlostného miesiča. Diplomová práca. 2018. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, s. 64
- ³⁶ MORÁVKOVÁ K.: Studium faktorů ovlivňujících mísení prášků a homogenitu směsi. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, s. 79
- ³⁷ SKIBSTED E. T. S., BOELENIS H. F. M, WESTERHUIS J. A., WITTE D. T., SMILDE A. K.: Simple assessment of homogeneity in pharmaceutical mixing processes using a near-infrared reflectance probe and control charts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 41, s. 26-35. ISSN: 0731-7085.
- ³⁸ YIP CHEE WAI, HERSEY J.A.: Perfect powder mixtures. *Powder Technology*, 1977, 16 (2), s. 189-192, ISSN: 0032-5910
- ³⁹ YEOW, SIN TUNG; SHAHAR, ASNAWI; AZIZ, NORASHIKIN ABDUL; et al.: The influence of operational parameters and feed preparation in a convective batch ribbon powder mixer. *Drug Design, Development and Therapy*, 2011, 5, s. 465-469. ISSN: 1177-8881.