

Jako plniva tobolek byla použita tři plniva společnosti Fagron: **AmylFarm®** s obsahem laktózy a dvě bezlaktózová plniva: **AmylFarm® LF** a **CeluFarm® LF**. Pomocí odměrného válce a laboratorní váhy byl stanoven celkový objem směsi a hmotnost jednotlivých plniv pro přípravu 100 tobolek, viz tabulka 2. Navážka plniva se spolu s NaCl převedla do mísicí nádoby s využitím sendvičové metody (vrstvení) v pořadí: část plniva, NaCl a zbytek plniva. Objem připravené směsi uvnitř 180ml kelímku přestavoval 20 % V případě 200ml skleněné nádoby byl objem směsi 18 %. Mísicí nádoba byla uzavřena a následně upevněna na pozici na otáčejícím se rameni.

Proces mísení

Tab. 2. Složení připravených práškových směsí

Plnivo	Hmotnost plniva [g]	Hmotnost NaCl [g]	Celkový objem směsi [ml]	Celková hmotnost směsi [g]
AmylFarm®	22	0,4	37	22,4
AmylFarm® LF	21	0,4	37	21,4
CeluFarm® LF	14	0,4	37	14,4

Jednotlivé způsoby mísení za použití 3D mísiče FagronLab™ InvoMatic definuje tabulka 3.

Způsob mísení s kuličkami probíhalo za přítomnosti tří keramických kuliček o průměru 13 mm.

Tab. 3. Jednotlivé způsoby mísení

Způsob mísení	Rychlost mísení (%)	Doba mísení	Použití kuliček	Mísicí nádoba
1	40	10 min	NE	Kelímek PP
2	60	10 min	NE	Kelímek PP
3	80	10 min	NE	Kelímek PP
4	100	10 min	NE	Kelímek PP
5	80	10 min	NE	Skleněná nádoba
6	60	10 min	ANO	Kelímek PP
7	80	10 min	ANO	Kelímek PP
8	ruční mísení	10 min	NE	Třenka + těrka

Ruční mísení probíhalo za pomoci porcelánové třenky a těrky. Nejprve se do třenky přidalo malé množství plniva, aby se zaplnily drobné póry v povrchu porcelánové třenky. Poté se přidala navážka NaCl a přibližně stejné množství plniva. Směs se homogenizovala. Následně se po částech v poměru 1 : 1 přidávalo zbylé plnivo. Postup mísení ve třence probíhal kruhovým pohybem těrky proti směru hodinových ručiček, spirálovým pohybem do středu třenky k jejímu okraji, paprskovitým přehnutím látky z okraje třenky do středu a vícenásobným seškrábáním ze stěn a dna třenky pomocí lékárenské karty.

Po dokončení mísení byly vzniklé směsi rozplněny pomocí lékárenské karty do tvrdých želatinových tobolek velikosti č. 2. za pomoci strojku na tobolky pro 100 tobolek. Z každého případu mísení bylo vybráno náhodně 10 tobolek se zaměřením na riziková místa, tj. rohy a střed strojku. U vybraných tobolek se obsah tobolky beze zbytku vysypal do 100ml kádinky, následně se přidalo 50 ml vody a v digestoři 5 ml kyseliny dusičné RS z důvodu viditelnějšího stano-

vení ekvivalenčního bodu. Do kádinky s připraveným roztokem se vložilo magnetické míchadlo a roztok se homogenizoval 1 minutu na magnetické míchačce. Do roztoku se ponořila měřicí elektroda a za stálého míchání se přidával po 1 ml titrační roztok AgNO₃ 0,1 mol/l. V blízkosti ekvivalenčního bodu se přidávek titračního roztoku snížil na 0,2 ml. Tímto způsobem se titrovalo až do samotného bodu ekvivalence. Přesná spotřeba titračního roztoku AgNO₃ se vypočítala pomocí Hahnovy metody, viz rovnice č. 1. Podle zjištěného množství odměrného roztoku se vypočítalo skutečné množství NaCl v tobolce. Tato hodnota se následně porovnávala s předpokládaným množstvím NaCl v tobolce (4 mg). Ze zjištěných hodnot byla vypočítána relativní směrodatná odchylka (RSD), viz rovnice č. 2. Byla stanovena hodnota přijatelnosti (AV) obsahové stejnoměrnosti dle článku 2.9.40 ČL 2023, viz rovnice č. 3. S přihlédnutím na navážku obsahu tobolky byly vypočítány hodnoty RSD¹.

Byla vypočítána relativní směrodatná odchylka navážených obsahů 10 tobolek (RSD²). Postup vážení byl převzat podle zkoušky: Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem, článku 2.9.5 ČL 2023.

Jednotlivé zjištěné hodnoty byly zaznamenány do přehledové tabulky 4. Pro zjednodušení nebyly jednotlivé navážky obsahů tobolek v tabulce uvedeny.

Pro zjištění významnosti vybraných faktorů na kvalitu mísení byla použita jednofaktorová analýza rozptylu ANOVA ($\alpha > 0,05$). Vstupní hodnoty pro tuto analýzu byly jednotlivé procentuální obsahy NaCl v tobolkách pro daný způsob mísení s přihlédnutím na navážku obsahu tobolky. Tímto způsobem se vyloučila chyba vzniklá rozplněním směsi do tobolek. Mezi tyto faktory byly zařazeny: rychlost mísení, materiál mísicí nádoby a přítomnost mísících kuliček.

$$V = V_i + k \cdot \frac{a}{a-b} \quad (1)$$

- V přesný objem odměrného roztoku v bodu ekvivalence
 V_i objem odměrného roztoku těsně před ekvivalenčním bodem, odpovídající poslední kladné druhé diferenci potenciálu
 k konstantní přídavek odměrného roztoku v okolí ekvivalenčního bodu
 a, b poslední kladná a první záporná druhá diference potenciálu

Výpočet relativní směrodatné odchylky RSD dle ČL 2023 čl. 2.9.40.

$$RSD = 100 s/\bar{X} \quad (2)$$

Výpočet hodnoty přijatelnosti dle ČL 2023 čl. 2.9.40.

AV hodnota přijatelnosti

$$AV = |M - \bar{X}| + k \cdot s \quad (3)$$

- M referenční hodnota
 $\bar{X}$ průměr jednotlivých obsahů ($x_1, x_2, \dots, x_n$), vyjádřený v procentech v označení na obalu
 k konstanta přijatelnosti (je-li $n = 10$, pak 2,4)
 s směrodatná odchylka vzorku
 n velikost vzorku (počet dávkových jednotek ve vzorku)