proLékaře.cz | 20.12.2025

https://doi.org/10.36290/csf.2025.004

Možnosti mísení práškových směsí pro tobolky pomocí třídimenzionálního mísiče v lékárenské praxi

Ondřej Černý
Nemocniční lékárna, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Příprava perorálních prášků patří mezi základní činnosti v lékárnách. Jedna z klíčových operací, která má vliv na výslednou homogenitu látek ve směsi, je proces mísení. Doposud se ve většině lékáren používají k procesu mísení pouze porcelánové třenky s těrkou, kde homogenita výsledné směsi velice závisí na zkušenostech a preciznosti připravujícího lékárníka nebo farmaceutického asistenta. V posledních letech se do povědomí dostávají kompaktní mísící přístroje, které lze v lékárenském prostředí použít. Jedním z nich je třídimenzionální mísič FagronLab™ InvoMatic. Tento článek hodnotí účinnost procesu mísení modelové látky pomocí tohoto přístroje se třemi běžně dostupnými plnivy. Byly testovány mísící cykly s různou rychlostí míchání a stejnou dobou mísení, která byla nastavena na 10 minut. Výsledky byly také porovnány s ručním mísením nebo mísením za pomocí keramických kuliček. Hodnotil se také materiál mísicí nádoby. Jako modelová látka byl zvolen krystalický chlorid sodný (NaCl), který byl před procesem mísení upraven do podoby jemného prášku. Jednotlivé obsahy NaCl v tobolkách se zjišťovaly za pomocí potenciometrické argentometrické titrace s 0,01M roztokem dusičnanu stříbrného ($AgNO_3$). Přístroj až na jednu výjimku v jednotlivých mísících cyklech poskytl dostatečně homogenní směs pro přípravu perorálních prášků, kdy hodnota RSD[1] nebyla větší než 5 %. Tobolky vyhovovaly zkoušce na obsahovou stejnoměrnost dle Českého lékopisu 2023, článku 2.9.40 Stejnoměrnost dávkových jednotek. Hodnota přijatelnosti (AV) byla menší než 15.

Klíčová slova: mísení pevných látek, obsahová stejnoměrnost, perorální prášky, tvrdé tobolky, 3D mísiče.

Possibilities of mixing powder mixtures for capsules using three-dimensional mixer devices in pharmacy practice

Preparing oral powders for filling of hard capsules is one of the basic activities in pharmacies. One of the key operations that affects the resulting homogeneity of the substances in the mixture is the mixing process. Until recently, most pharmacies have used only a porcelain mortar and pestle for the mixing process, where the homogeneity of the resulting mixture is highly dependent on the experience and thoroughness of the preparing pharmacist or pharmacy assistant. In recent years, compact mixing devices that can be used in the pharmacy environment have become more widely employed. One of them is the FagronLab™ InvoMatic three-dimensional mixer. This paper evaluates the efficacy of the mixing process for a model substance using this device with three commonly available fillers. Mixing cycles were tested with different mixing speed and the same mixing time, which was set at 10 minutes. The results were compared to manual or ceramic-bead mixing. The material of the mixing vessel was also evaluated. Crystalline sodium chloride (NaCl) was chosen as the model substance, which was crushed into a fine powder before the mixing process. The individual NaCl contents in the capsules were determined using potentiometric argentometric titration with a 0.01 M silver nitrate (AgNO3) solution. With one exception, the device provided a sufficiently homogeneous mixture for the preparation of oral powders, when the RSD[1] value was not greater than 5. Capsules met the content uniformity test according to Czech Pharmacopoeia 2023, article 2.9.40 Uniformity of dosage units. Acceptance value (AV) was less than 15.

Key words: solid-solid mixing, content uniformity, oral powders, hard capsules, 3D mixers.

PharmDr. Ondřej Černý
Nemocniční lékárna, Nemocnice České Budějovice, a. s.
cerny.ondrej@nemcb.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2025;74(1):16-22
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024
Článek přijat po recenzích: 21. 2. 2025

proLékaře.cz | 20.12.2025

Úvod

Příprava perorálních prášků pro plnění tvrdých tobolek patří mezi základní činnosti, se kterými se můžeme při přípravě nesterilních lékových forem v lékárně setkat. V lékárnách se používají zpravidla tvrdé želatinové tobolky, popř. tobolky rostlinného původu, které jsou vyrobeny z hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC). Tobolky slouží jako primární obal dělených prášků pro perorální aplikaci. Obsah tobolek může tvořit buď samotná účinná látka (Active Pharmaceutical Ingredient, API), nebo směs účinné látky nebo účinných látek s plnivem, které doplňuje zbylý objem tobolky. Ve většině případů je potřeba účinnou látku vhodným plnivem doplnit, jelikož se v tobolce vyskytuje pouze v minoritním množství. Běžně používaná plniva, se kterými se v lékárně můžeme setkat, jsou: laktóza (*Lactosum*), dále nativní škroby, jako je škrob rýžový (*Oryzae amylum*), bramborový (*Solani amylum*), kukuřičný (*Maydis amylum*) nebo pšeničný škrob (*Tritici amylum*). K zajištění dobrých tokových vlastností se do směsi přidávají kluzné látky v podobě buď koloidního oxidu křemičitého (*Silica colloidalis anhydrica*) v 0,1–0,3% koncentraci, stearanu hořečnatého (*Magnesii stearas*), nebo mastku (*Talcum*) v 0,5–1% koncentraci (1, 2).

V lékárenské praxi lze využít již hotové plnicí směsi, a to plnicí směs s obsahem laktózy: AmylFarm®, popř. dvě bezlaktózová plniva: AmylFarm® LF nebo CeluFarm® (3, 4).

Aby byla účinná látka ve vzniklé směsi dobře rozptýlena (směs vykazuje homogenitu), je potřeba dbát na základní operace (postupy), které se při přípravě práškových směsí uplatňují. V lékárně mezi tyto postupy řadíme rozdrobňování (rozmělňování), prosévání (sítování) a vlastní proces mísení (2).

Cíl

Článek popisuje v teoretické části jednotlivé kroky přípravy práškových směsí. Experimentální část je zaměřena na proces mísení s využitím třídimenzionálního mísiče FagronLab™ InvoMatic. Cílem bylo stanovit kvalitu připravené práškové směsi po uplynutí 10 minut mísení s různou rychlostí mísení, která byla nastavena na hodnoty: 40 %, 60 %, 80 % a 100 % se třemi plnivy: AmylFarm®, AmylFarm® LF a CeluFarm®. Zhodnotit vliv materiálu mísicí nádoby (polypropylenový kelímek nebo skleněná nádoba) na kvalitu promísení. Dále zjistit vliv přítomnosti tří keramických mísících kuliček na kvalitu promísení směsi. Porovnat výsledek ručního mísení a mísení v 3D mísiči s plnivem AmylFarm®. Určit u připravených perorálních prášků hodnotu přijatelnosti (AV).

Teoretická část

Rozdrobňování (rozmělňování)

Cílem rozdrobňování je zmenšování částic pevné látky, a to na základě mechanického dělení, rozmačkávání, nárazy, roztírání nebo štípání. Velikost částic se volí tak, aby byla co nejvhodnější z technologického i terapeutického hlediska. Snížení velikosti částic může být výhodné, jelikož takto upravená látka zaručuje jednotnost obsahu látky, zvyšuje přesnost dávkování, usnadňuje další zpracování (např. rozpouštění).

Nicméně redukce velikosti částic přináší i určité nevýhody. Zvětšení povrchu částic zvyšuje také přístup vodní páry nebo kyslíku, což může urychlit jejich degradaci, vzrůstá vliv elektrostatických sil nebo zhoršuje smáčivost částic (2, 5).

V lékárně se pro potřeby rozdrobnění a mísení využívá porcelánová třenka s těrkou, popř. můžeme využít také elektrický (kávový) mlýnek. Rozdrobněním pevné látky ve třence lze dosáhnou částic ne menších než 30–50 µm. Jemnější prášky lze získat ve zmíněném elektrickém mlýnku. Mletí materiálu je realizováno nárazy nožů, které se v mlecím prostoru mlýnku otáčejí vysokou rychlostí kolem své osy (6).

Prosévání (sítování)

Prosévání je proces, kdy materiál prochází sítem o dané velikosti otvorů. Během sítování dochází k rozdělení materiálu podle velikosti částic, daných světlostí ok. Dle současně platného lékopisu ČL 2023 se používají síta se čtvercovými otvory a jsou zhotovená z odolných materiálů. Pletivo může být vyrobené z mosazi, hedvábí či polyamidu. ČL 2023 uvádí celkem 18 sít s různou velikostí otvorů a průměrem drátu, které jsou uvedeny v mikrometrech (µm) (7).

V lékárnách se můžeme ještě setkat se síty, která jsou označena římskými číslicemi. Tato síta jsou uvedena v Československém lékopise (ČsL4). Momentálně je toto označení již neoficiální. Tyto číslice příslušného síta (I–VII) označovaly velikost částic jako míru rozdrobnění nebo rozmělnění látek a byla uvedena v závorkách za názvem látky. Přehled a porovnání sít dle ČL 2023 a ČsL4 uvádí tabulka 1 (1, 7, 8).

Tab. 1. *Síta uvedená v ČL 2023, srovnání s ČsL4*

Čísla síta (jmenovitá velikosti otvorů (µm))	Doporučený jmenovitý průměr drátu (µm)	Přibližný ekvivalent u sít podle ČsL4
11 200	2 500	
8 000	2 000	
5 600	1 600	I
4 000	1 400	
2 800	11 20	II
2 000	900	
1 400	710	
1 000	560	
710	450	IV
500	315	
355	224	
250	160	V
180	125	
125	90	VI
90	63	VII
63	45	
45	32	
38	30	

Mísení pevných látek

Proces mísení lze obecně charakterizovat jako proces, kdy dochází k pronikání částic jedné látky mezi částice látky druhé. Smyslem mísení je zajistit co nejvíce homogenní směs, pro kterou platí, že bude mít ve všech částech stejné složení. V případě pevných sypkých látek se částice mezi sebou mísí principem posouváním hmoty. Na rozdíl od heterogenních kapalných systémů, kde lze dosáhnout optimální homogenity směsi, je mísení pevných látek komplikovanější. Preciznost promísení pevných látek je závislá na konzistenci směsi a charakteristice částic, mezi které patří zejména: velikost, tvar, elektrostatický náboj a hustota

proLékaře.cz | 20.12.2025

částic. Z těchto důvodů je k dosažení homogenní směsi pevných látek potřeba vyvinout daleko větší energie (1, 2, 9).

Během procesu mísení tuhých sypkých látek se mohou uplatňovat tři mechanismy, kterými jsou: **difúze**, **konvekce** a **smyk** (střih). Difúze je redistribuce jednotlivých částic jejich vzájemným náhodným pohybem. Je označováno také jako mikro-mísení, jelikož vysvětluje mísení na bázi jednotlivých částic. Konvekce je pohyb skupin sousedních částic ve směsi z jednoho místa na druhé. Často označované jako makro-mísení, protože se současně pohybují velké objemy materiálu. Posledním uvedeným mechanismem je smyk. Během smyku dochází k posuvu jednotlivých vrstev částic.

V lékárnách se mísení pevných látek uplatňuje především při přípravě jednodávkových prášků nebo vícedávkových prášků pro plnění tobolek. Dále také během přípravy suspenzních čípků či dermálních přípravků, kde je potřeba nejdříve pevné látky smísit dohromady a až posléze je smísit s příslušným základem. Tradičně se pro mísení pevných látek v lékárnách využívá porcelánová třenka s těrkou (1, 6).

Pro mísení práškových látek v lékárnách lze kromě porcelánové třenky a těrky použít přístroje, které pracují na principu 3D pohybu mísení.

Třídimenzionální (3D) mísiče

Třídimenzionální mísiče lze využít pro přípravu homogenních práškových směsí s různou velikostí částic a hustotou. Mísení probíhá v uzavřené mísící nádobě, která se otáčí trojrozměrným pohybem. Účinnost tohoto mísení vychází z použití rotace, translace a inverze podle Schatzovy geometrické teorie. Díky 3D pohybu mísící nádoby jsou částice uváděny do neustálého pohybu v měnícím se směru, což vede k výměně jejich pozic a k promísení (6, 10).

Chování práškové směsi uvnitř mísící nádoby během procesu mísení lze charakterizovat třemi základními pohyby. Jedná se o pohyb klouzavý, kaskádovitý a kataraktický. Na kvalitu mísení má výrazný vliv dostatečně volný prostor uvnitř nádoby a také rychlost jejího otáčení. Valivý, kaskádový a kataraktický pohyb částic jsou nejvhodnější pro mísicí procesy, viz obrázek 3 (11, 12).

V lékárenském prostředí se lze setkat se dvěma typy těchto mísičů, a to mísič Turbula® a mísič FagronLab ™ InvoMatic.

FagronLab ™ InvoMatic

InvoMatic (Obr. 1) je automatické mísicí zařízení, které bylo vyvinuto pro přípravu práškových nebo kapalných směsí. Jak již bylo zmíněno výše, přístroj využívá k mísení trojrozměrného mísícího pohybu prostřednictvím robotického ramene, na které se upevňuje mísicí nádoba. Rameno je vhodné pro fixaci nádob o objemech od 30 ml do 1 000 ml. Pomoci jednoduchého ovládání lze nastavit rychlost otáčení ramena, která se udává v procentech a čas mísicího cyklu v minutách. Výrobce v návodu uvádí, že pro zajištění precizního mísení je potřeba nádoby plnit maximálně do 70 % jejich objemu. Výhoda přístroje je jeho relativně nízká cena oproti obdobným 3D mísičům. Součástí přístroje jsou také keramické mísicí kuličky o různých průměrech (13, 19 a 32 mm) (13).

Turbula ®

Přístroj Turbula® (Obr. 2) se stejně jako přístroj FagronLab ™ InvoMatic označuje jako zařízení pro přípravu homogenních práškových nebo kapalných směsí. Mísicí nádoba může mít dle typu a velikosti přístroje objem od 0,1 až po 55 litrů. S většími přístroji se lze setkat také v průmyslové výrobě. U přístroje, který lze využít pro laboratorní použití nebo v lékárně, se vhodná mísicí nádoba umisťuje do pohyblivého koše, který pojme nádobu do maximálního objemu dvou litrů. Pro optimální promísení práškové směsi je doporučeno plnit nádobu maximálně do 30–35 %. Nádoba je zafixována a upevněna pomocí dvou rotačních ramen. Zařízení se také vyznačuje jednoduchým ovládáním, kde lze nastavit rychlost a čas mísení. Na rozdíl od výše uvedeného přístroje se rychlost mísení udává v jednotkách rpm (ot./min) (14).

Pokusná část

Použité suroviny a pomůcky

Suroviny

Chlorid sodný p. a., Penta Chemicals Unlimited, ČR; plnivo AmylFarm®, Fagron, a. s., ČR; plnivo AmylFarm® LF, Fagron, a. s., ČR; plnivo CeluFarm® LF, Fagron, a. s., ČR; voda čištěná reverzní osmózou.

Složení plniv

- AmylFarm® (*Maydis amylum, Lactosum monohydricum, Silicium dioxydatum colloidale*)
- AmylFarm® LF (*Maydis amylum, Talcum, Magnesium stearicum*)
- CeluFarm® LF (*Cellulosum microcristallinum, Silicium dioxydatum colloidale*)

Chemikálie

Kyselina dusičná p. a., Dr. Kulich Pharma s.r.o., ČR; Pentanal $AgNO_3$, 0,01 mol/l, Penta Chemicals Unlimited, ČR

Pomůcky

Byreta skleněná 25 ml, třída A; kádinky 100 ml; lékárenská karta; magnetické míchadlo; odměrný válec 50 ml; pipeta dělená; polypropylenový (PP) šroubovací kelímek 185 ml; skleněná nádoba s kovovým víčkem 200 ml; síto č. VI (ČsL 4); želatinové tobolky č. 2, (Fagron, a. s., ČR)

Přístrojové vybavení

3D mísič: FagronLab™ InvoMatic, Fagron a.s., ČR; digitální váha Sartorius BP 210S, d = 0,1 mg, Německo; digitální váha Scaltec SBC41, d = 0,001 g, Německo; Elektrický mlýnek: BOSCH TSM6A011, ČR; kovová stříbrná kombinovaná elektroda typu AgC 103, Theta, ČR; magnetická míchačka Heidolph MR Hei-Standard, Německo; stolní pH/mV metr: WTW InoLab pH Level 2 P, Německo; strojek na tobolky č. 2 pro 100 tobolek, HEROS, ČR

Pracovní postup a metodika

Příprava modelové látky a plniv

Do mlecí komory elektrického mlýnku se vložilo 50 g NaCl, následně se komora uzavřela a spustilo se mletí po dobu 30 vteřin. Rozemletý NaCl byl následně přesítován přes síto č. VI (ČsL 4) s velikostí otvorů 125 µm. Navážka NaCl pro přípravu 100 tobolek byla 0,4 g (4 mg NaCl v tobolce).

proLékaře.cz | 20.12.2025

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 pomocí porcelánové třenky a těrky. Nejdříve 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 stanovení 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 $AgNO_3$ 0,1 mol/l. V blízkosti ekvivalenčního bodu se přídavek titračního roztoku snížil na 0,2 ml. Tímto způsobem se titrovalo až do samotného bodu ekvivalence. Přesná spotřeba titračního roztoku $AgNO_3$ 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 porovnala 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 RSD[1].

Byla vypočítána relativní směrodatná odchylka navážených obsahů 10 tobolek (RSD[2]). 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.

$$V = V_1 + k \cdot \frac{a}{a-b} \qquad (1)$$

V přesný objem odměrného roztoku v bodu ekvivalence
V_1 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.

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

Výpočet hodnoty přijatelnosti dle ČL 2023 čl. 2.9.40.

AV hodnota přijatelnosti

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

M referenční hodnota
$\bar{X}$ průměr jednotlivých obsahů ($x_1, x_2, \ldots, x_n$), 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)

proLékaře.cz | 20.12.2025

Tab. 4. *Přehledová tabulka, kde: n1–n10 = Obsah NaCl v tobolce v % k teoretické hodnotě 4 mg*

Plnivo	Způsob mísení	n1	n2	n3	n4	n5	n6	n7	n8	n9	n10	AV	RSD	RSD[1]	RSD[2]
Amylfarm	1	98,95	95,75	96,03	100,24	103,53	100,08	97,45	95,17	104,01	102,34	**8,2**	**3,10**	**2,62**	**2,09**
	2	95,21	91,24	94,73	97,33	92,45	88,99	98,78	92,41	92,22	95,11	**11,3**	**2,97**	**2,44**	**2,38**
	3	103,47	98,59	105,51	97,90	92,82	98,05	100,08	97,89	99,39	93,05	**9,0**	**3,79**	**3,23**	**1,63**
	4	101,77	97,13	97,93	98,76	100,33	96,10	105,78	99,19	99,07	101,25	**6,3**	**2,62**	**2,91**	**1,61**
Celufarm	1	96,92	93,27	99,51	97,03	98,98	93,55	97,65	94,53	90,51	92,88	**9,8**	**2,94**	**3,28**	**2,51**
	2	101,01	85,45	94,18	101,25	97,32	97,86	92,19	98,18	95,58	95,11	**13,2**	**4,58**	**3,21**	**2,04**
	3	97,99	92,41	95,23	101,06	90,23	100,98	97,51	95,14	100,03	92,26	**11,0**	**3,80**	**2,25**	**2,04**
	4	96,10	97,77	99,87	96,54	95,70	95,52	95,77	97,00	89,76	95,61	**8,4**	**2,53**	**1,66**	**2,42**
Amylfarm LF	1	104,43	92,39	106,71	90,48	99,99	94,59	100,69	101,45	107,08	93,72	**13,7**	**5,77**	**4,70**	**4,56**
	2	106,67	101,20	95,77	97,19	95,08	103,60	102,93	98,18	98,19	89,75	**11,2**	**4,70**	**0,79**	**4,32**
	3	100,52	99,70	98,00	101,48	104,70	104,58	112,54	98,40	103,16	99,76	**10,6**	**4,00**	**1,82**	**2,65**
	4	100,71	106,20	94,60	98,28	97,32	98,75	97,23	95,93	112,63	97,49	**12,5**	**5,20**	**3,53**	**2,41**
Plnivo	**Způsob mísení**	**n1**	**n2**	**n3**	**n4**	**n5**	**n6**	**n7**	**n8**	**n9**	**n10**	**AV**	**RSD**	**RSD[1]**	**RSD[2]**
Amylfarm	5	98,62	98,09	95,32	92,38	91,27	97,78	94,97	92,61	100,50	98,78	**9,70**	**3,14**	**2,14**	**3,19**
Celufarm	5	99,09	100,72	99,76	95,45	95,51	99,57	103,15	91,21	91,52	95,42	**10,37**	**3,86**	**1,55**	**3,13**
Amylfarm LF	5	105,02	116,02	101,33	92,23	105,02	95,14	108,19	90,41	112,67	100,69	**20,39**	**7,80**	**9,32**	**4,08**
Plnivo	**Způsob mísení**	**n1**	**n2**	**n3**	**n4**	**n5**	**n6**	**n7**	**n8**	**n9**	**n10**	**AV**	**RSD**	**RSD[1]**	**RSD[2]**
Amylfarm	6	101,13	94,19	98,52	98,21	94,54	97,55	97,89	94,89	95,43	95,70	**6,73**	**2,17**	**2,75**	**1,92**
Amylfarm	7	92,39	94,61	96,38	96,05	97,42	95,32	97,86	96,09	99,51	102,94	**8,18**	**2,81**	**3,20**	**3,13**
Plnivo	**Způsob mísení**	**n1**	**n2**	**n3**	**n4**	**n5**	**n6**	**n7**	**n8**	**n9**	**n10**	**AV**	**RSD**	**RSD[1]**	**RSD[2]**
Amylfarm	8	96,43	109,03	107,47	102,68	94,94	104,11	98,15	101,23	101,09	94,72	**11,37**	**4,69**	**2,80**	**2,50**

AV – hodnota přijatelnosti; RSD – relativní směrodatná odchylka obsahů NaCl v tobolkách; RSD[1] = relativní směrodatná odchylka obsahů NaCl v tobolkách, počítáno s přihlédnutím na navážku obsahu tobolky; RSD[2] – relativní směrodatná odchylka navážek obsahů tobolek

Výsledky

Diskuze

3D mísič FagronLab™ InvoMatic byl nejdříve použit pro mísení modelové látky (NaCl) se třemi dostupnými plnivy: Amylfarm®, Celufarm® a Amylfarm® LF. V experimentální části byly zkoušeny různé rychlosti mísení od 40 % do 100 %. Mísení probíhalo vždy v délce 10 minut, viz způsoby mísení 1 až 4, které jsou uvedeny v tabulce 3. Ve všech způsobech mísení 1, 2, 3 a 4 tobolky odpovídaly hodnotou přijatelnosti (AV), která byla menší než 15. V případě plniva Amylfarm LF® při mísení rychlostí 40 a 100 % byla hodnota RSD více než námi požadovaných 5 %.

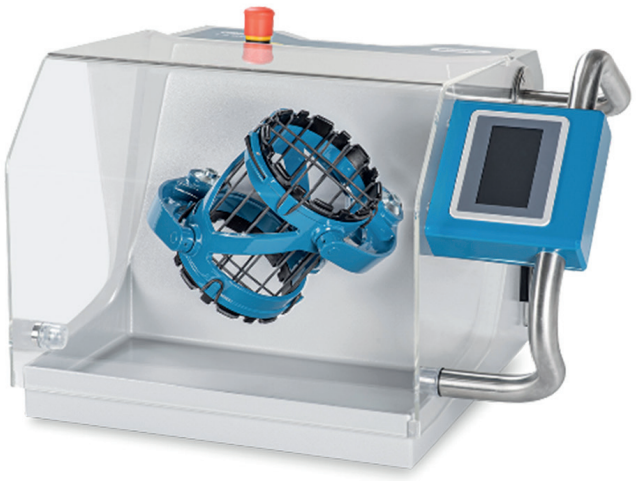
Vliv rychlosti mísení na kvalitu směsi byla pro každé plnivo hodnocena statistickou metodou ANOVA (způsob mísení 1, 2 , 3, 4). Statisticky významný rozdíl v obsahové stejnoměrnosti byl pouze u mísení s plnivem Amylfarm® ($p = 0{,}0004$). U ostatních plniv neměla rychlost mísení na obsahovou stejnoměrnost statisticky významný vliv: Celufarm® ($p = 0{,}6731$) a Amylfarm LF® ($p = 0{,}5688$).

Dalším hodnoticím faktorem byl materiál mísicí nádoby. Byly statisticky porovnány výsledky mísení způsobu 3 a 5 (rychlost mísení 80 %, doba mísení 10 minut) pro každé plnivo.

Statisticky významný vliv materiálu mísicí nádoby na kvalitu směsi má pouze plnivo Amylfarm LF® ($p = 0{,}0219$). V případě mísení ve skleněné nádobě mělo plnivo Amylfarm LF® i nejvyšší hodnotu RSD[1] = 9,32 %, po rozplnění RSD = 7,80 %. Hodnota přijatelnosti také nevyhovovala, AV = 20,39. Během mísení docházelo k přichytávání plniva na stěny skleněné nádoby. Z tohoto důvodu nebyla směs dostatečně promísena. U dvou zbylých plniv: Amylfarm ($p = 0{,}6310$) a Celufarm® ($p = 0{,}7761$) neměl materiál mísicí nádoby statisticky významný vliv. Z výše uvedeného je zřejmé, že skleněná nádoba není vhodná pro mísení s pl-

Obr. 1. *Mísicí zařízení FagronLab™ InvoMatic (13)*

Obr. 2. *Mísicí zařízení Turbula® (14)*



proLékaře.cz | 20.12.2025

Fagron lab

www.fagron.cz

FagronLab™ InvoMatic

Revoluční 3D mísící zařízení pro prachy i kapaliny do vaší lékárny a nemocnice

Výhody

- Unikátní tříosé míchací robotické rameno
- Reprodukovatelnost mísících cyklů
- Automatizovaný a validovaný proces
- Splňuje požadavky GMP a GLP
- Bezpečný i pro přípravu s nebezpečnými látkami
- Široká kompatibilita nádob
- Bez nutnosti čištění

FagronLab™ InvoMatic

InvoMatic je automatizované mísící zařízení pro přípravu vysoce homogenních směsí v kontrolovaném čase a rychlosti. Systém **InvoMatic** pracuje ve třech osách a kombinuje principy oloidního a inverzního míchání, čímž vytváří jedinečný 3D pohyb, který umožňuje úplné difúzní mísení.

Systém InvoMatic je vybaven digitálním systémem, který umožňuje volit míchací cykly dle aktuálních potřeb (možnost vytvoření více kombinací odpovídajících charakteristikám receptury) a snadno a efektivně dosáhnout reprodukovatelnosti procesu. **FagronLab™ InvoMatic:** budoucnost pro mísení prachů i kapalin.

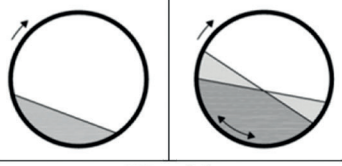
Více informací včetně ukázkového videa, brožury a návodu najdete na:

www.fagron.cz

+420 585 222 590
obchod@fagron.cz
www.fagron.cz

proLékaře.cz | 20.12.2025

Obr. 3. *Typy pohybů v rotačním bubnu (upraveno) (11)*

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

nivem Amylfarm LF®. Pokud srovnáme mísení v PP kelímku s mísením ve skleněné nádobě (způsob mísení 3 a 5) v případě plniv Amylfarm® a Celufarm®, byla hodnota RSD[1] menší u mísení ve skleněné nádobě.

Posledním hodnoticím faktorem bylo mísení za přítomnosti tří keramických mísicích kuliček s průměrem 13 mm. Toto mísení bylo provedeno pouze u plniva Amylfarm®, viz srovnání způsob mísení 2 a 6, 3 a 7. U jednotlivých rychlostí mísení (60 a 80 %) bylo statisticky srovnáno mísení za a bez přítomnosti kuliček.

Statisticky významný rozdíl byl pouze v případě mísení při rychlosti mísení 60 % ($p = 0,0005$). Nicméně větší odchylku (RSD[1] = 2,75 %) vykazovalo mísení s kuličkami. Mísení při rychlosti mísení 80 % bez a za použití mísících kuliček nebylo statisticky významné ($p = 0,5788$). Při mísení s nižšími otáčkami došlo k lepšímu promísení modelové látky a vybraného plniva oproti mísení s vyššími otáčkami. Směs, která se mísila rychlostí 60 %, měla nižší hodnotu RSD[1] (RSD[1] = 2,75 %) než mísení, které probíhalo rychlostí 80 % (RSD[1] = 3,2 %). Efektivitu mísení s kuličkami si lze vysvětlit podobně, jako u kulového mlýnu. Stejně jako v případě kulového mlýnu je pro dostatečný pohyb kuliček potřeba dostatečného prostoru uvnitř nádoby a vhodné rychlosti. Vyšší otáčky mísení způsobují nedostatečný pohyb kuliček z důvodu působení odstředivých sil, které na kuličky působí (2).

Pro dostatečný pohyb prachových částic uvnitř mísicí nádoby je potřeba plnit nádobu do maximálního objemu přibližně 30 %, jak je patrné z obrázku 3. Pro správné promísení směsi je potřeba zvolit optimální rychlost mísení.

V případě ručního mísení, které bylo zkoušeno s plnivem Amylfarm®, byla hodnota RSD[1] = 2,80 %. Ve dvou případech (způsob mísení 1 a 2) vykazovala směs po mísení v přístroji FagronLab™ Invomatic nižší odchylku. Je potřeba připomenout, že homogenita směsi během ručního mísení závisí na zkušenostech a pečlivosti pracovníka.

Ukázalo se, že na množství NaCl v tobolkách měla vliv také preciznost rozplnění mísené směsi. Porovnáním jednotlivých hodnot RSD[1] a RSD, tedy před a po rozplnění směsi do tobolek, došlo ve většině případů k nárustu odchylky.

Tobolky ve všech způsobech mísení, kromě způsobu č. 5 (mísení s plnivem Amylfarm LF®, které probíhalo ve skleněné nádobě), vyhovovaly hodnotou přijatelnosti AV.

Závěr

Byly testovány čtyři různé rychlosti mísení od 40 do 100 % s dobou mísení vždy 10 minut se třemi různými plnivy. Přístroj FagronLab™ InvoMatic poskytl v tomto širokém rozsahu mísicích podmínek dostatečně homogenní směs pro přípravu tvrdých tobolek. Připravené tobolky kromě jednoho způsobu mísení vyhovovaly obsahovou stejnosměrností. Toto mísení probíhalo s plnivem Amylfarm® LF ve skleněné nádobě. Ukázalo se, že rychlost mísení za přítomnosti keramických kuliček má vliv na homogenitu směsi. Mísení s pomalejšími otáčkami (rychlost 60 %) vykazovalo nižší hodnotu RSD[1] než v případě nastavené rychlosti mísení 80 %. Lepší promísení také proběhlo v případě použití skleněné nádoby u plniva Amylfarm® a Celufarm®, nicméně mísení ve skleněné nádobě s plnivem Amylfarm® LF nelze doporučit. Důležitá je také preciznost ručního rozplnění směsi pomocí strojku na tobolky. Ručním rozplňováním směsi se ve většině případů zvyšuje odchylka od teoretického obsahu. Přístroj se v nastavených parametrech jevil jako vhodná alternativa oproti ručnímu mísení v porcelánové třence.

LITERATURA

1. Végh R. Farmaceutická technologie, druhé vydání. Klimkovice: Sepia Soft; 2021.
2. Chalabala M. Technologie léků. 2. vydání. Praha: Galén; 2002.
3. Fagron, a. s. AmylFarm®. In: Fagron.cz [Internet]. [cited 2024 Nov 24]. Available from: https://shop.fagron.cz.
4. Fagron, a. s. Bezlaktózová plniva tvrdých tobolek. In: Fagron.cz [Internet]. [cited 2024 Nov 24]. Available from: https://shop.fagron.cz.
5. Karner S, Urbanetz NA. Arising of electrostatic charge in the mixing process and its influencing factors. Powder Technology [Internet]. 2012; 226, 261-268. [cit. 2024 Oct 30]. Available from: doi.org/10.1016/j.powtec.2012.04.062.
6. Le Brun P, Crauste-Manciet S, Krämer I, Smith J, Woerdenbag H, editors. Practical Pharmaceutics. Springer International Publishing; 2023. p. 247-275.
7. Český lékopis 2023, 1. díl, Evropská část. Praha: Grada Publishing; 2023.
8. Urbanec J, Mareš V, editors. Československý lékopis: pharmacopoea bohemoslovanica. Praha: Avicenum; 1987
9. Ausburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical dosage forms – tablets. [Internet]. Boca Raton: CRC Press. 2016 [cited 2025 Feb 07]. Available from: doi.org/10.1201/b15115.
10. Bhoite K, Kakandikar GM, Nandedkar VM. Schatz Mechanism with 3D-Motion Mixer--A Review. Materials Today: Proceedings [Internet]. 2015;2(4-5):1700-1706 [cited 2024 Oct 28]. Available from: doi.org/10.1016/j.matpr.2015.07.003.
11. Hlosta J, Jezerská L, Rozbroj J, Žurovec D, Nečas J, editors. DEM Investigation of the Influence of Particulate Properties and Operating Conditions on the Mixing Process in Rotary Drums: Part 2 – Process Validation and Experimental Study. Processes [Internet]. 2020; 8(2) [cited 2025 Feb 17]. Available from: doi.org/10.3390/pr8020184.
12. Mellmann J. The transverse motion of solids in rotating cylinders - forms of motion and transition behavior. Powder Technology [Internet]. 2001; 118(3); 251-270 [cited 2025 Feb 17]. Available from: doi.org/10.1016/S0032-5910(00)00402-2.
13. Fagron a.s. FagronLab™ InvoMatic. In: Fagron.cz [Internet]. [cited 2024 Nov 29]. Available from: https://cz.fagron.com/cs/invomatic.
14. Wab-group®. 3D Shaker Mixer Turbula. In: Wab-group.com [Internet]. [cit. 2024 Nov 24]. Available from: https://www.wab-group.com/en/products/turbula/.