

**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

**FAKULTA STROJNÍ**

**Ústav procesní a zpracovatelské techniky**



**Bakalářská práce**

Konstrukce a provoz zařízení pro farmaceutický průmysl

2019

Kryštof Ženkl

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Ženk** Jméno: **Kryštof** Osobní číslo: **467287**  
Fakulta/ústav: **Fakulta strojní**  
Zadávající katedra/ústav: **Ústav procesní a zpracovatelské techniky**  
Studijní program: **Teoretický základ strojního inženýrství**  
Studijní obor: **bez oboru**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Konstrukce a provoz zařízení pro farmaceutický průmysl**

Název bakalářské práce anglicky:

**Design and operation of equipment for pharmaceutical industry**

Pokyny pro vypracování:

1. Seznamte se s klíčovými technologiemi výroby léčiv a na základě literární rešerše se podrobně zaměřte na jednotlivá zařízení v těchto technologiích a specifikta jejich konstrukce a provozování.
2. Proveďte rozbor konstrukce jednotlivých typových zařízení a zaměřte se na jednotlivá specifikta jejich konstrukce (např. materiál, povrchové úpravy, spolehlivost, sanitace, ...).
3. Pro vybrané zařízení popište podrobně postup jeho návrhu a konstrukce jednotlivých konstrukčních uzlů s respektováním specifik jeho užití ve farmaceutickém průmyslu. Proveďte návrhový výpočet na úrovni basic-design tohoto zařízení pro konkrétní průmyslovou aplikaci ve farmaceutickém průmyslu.

Seznam doporučené literatury:

Dle doporučení vedoucího práce a vlastní rešerše.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

**prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D., ústav procesní a zpracovatelské techniky FS**


Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **23.04.2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **07.06.2019**

Platnost zadání bakalářské práce:

  
prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) práce

  
prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

  
prof. Ing. Michael Valášek, DrSc.  
podpis děkana(ky)

## III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student bere na vědomí, že je povinen vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

**30-04-2019**

Datum převzetí zadání



Podpis studenta



# Anotační list

**Jméno autora:** Kryštof

**Příjmení autora:** Ženkl

**Název práce česky:** Konstrukce a provoz zařízení pro farmaceutický průmysl

**Název práce anglicky:** Design and operation of equipment for pharmaceutical industry

**Rozsah práce:** počet stran: 71

počet obrázků: 69

počet tabulek: 4

počet příloh: 0

**Akademický rok:** 2018/2019

**Jazyk práce:** Český

**Ústav:** Ústav procesní a zpracovatelské techniky

**Studijní program:** Teoretický základ strojního inženýrství

**Vedoucí práce:** prof. Ing. Tomáš JIROUT, Ph.D.

**Anotace česky:** Bakalářská práce se zabývá procesy a zařízeními, které jsou využívány ve farmaceutickém průmyslu. Dále je v práci návrh a výpočet míchacího zařízení. Nakonec je v práci návrh basic-designu konkrétního míchacího aparátu pro míchání nosních kapek.

**Klíčová slova:** farmaceutický průmysl, čerpadla, míchání, míchadla, magnetická spojka, filtrace, odstředování, rozpojování, síta, mísení, výměníky tepla, sušení, extrakce, destilace

**Abstract:** The bachelor thesis deals with processes and devices that are used in the pharmaceutical industry. There is also design and calculation of mixing apparatus. At the end there is basic-design of specific mixing apparatus for mixing nasal drops.

**Keywords:** pharmaceutical industry, pumps, mixing, impellers, magnetic coupling, filtration, centrifugation, disconnecting, sieves, blending, heat exchangers, drying, extraction, distillation

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a uvedl jsem všechny použité podklady a literaturu.

V Praze dne .....

.....

Kryštof Ženk

# Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat panu prof. Ing. Tomáši Jiroutovi, Ph.D. za vstřícné vedení, za jeho ochotu a za jeho odborné rady a připomínky. Dále bych rád poděkoval své rodině a přátelům za podporu a zpříjemnění mého dosavadního studia.

# Obsah

<b>1. Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Procesy ve farmaceutickém průmyslu .....</b>	<b>11</b>
2.1. <i>Procesy na základě přenosu hybnosti .....</i>	<i>11</i>
2.1.1. Doprava kapalin potrubím .....	11
2.1.2. Míchání v kapalném prostředí .....	12
2.1.3. Filtrace .....	14
2.1.4. Odstředování .....	15
2.1.5. Vírové odlučovače .....	16
2.1.6. Rozpojování .....	16
2.1.7. Dělení směsí zrnitých materiálů .....	17
2.1.8. Mísení tuhých sypkých látek .....	18
2.2. <i>Procesy na základě přenosu tepla .....</i>	<i>19</i>
2.2.1. Výměníky tepla .....	19
2.2.2. Sušení .....	20
2.3. <i>Procesy na základě přenosu hmoty .....</i>	<i>21</i>
2.3.1. Extrakce .....	21
2.3.2. Destilace .....	22
2.3.3. Adsorpce/absorpce .....	22
<b>3. Příklady zařízení a strojů pro výrobu léčiv .....</b>	<b>23</b>
3.1. <i>Čerpadla .....</i>	<i>23</i>
3.1.1. Odstředivá čerpadla .....	23
3.1.2. Hadicová čerpadla .....	24
3.1.3. Membránová čerpadla .....	25
3.1.4. Mamutová čerpadla .....	26
3.2. <i>Zařízení pro filtraci .....</i>	<i>27</i>
3.2.1. Nuče .....	27
3.2.2. Svíčkové filtry .....	28
3.2.3. Ultrafiltrace a reverzní osmóza .....	29

3.3.	<i>Odstředivky</i> .....	30
3.3.1.	Kyvetové (nádobkové) odstředivky.....	30
3.3.2.	Trubkové odstředivky.....	30
3.3.3.	Bubnové odstředivky.....	31
3.4.	<i>Zařízení pro rozpojování</i> .....	33
3.4.1.	Kulové mlýny.....	33
3.4.2.	Perličkové (kuličkové) mlýny.....	34
3.4.3.	Koloidní mlýny.....	34
3.5.	<i>Výměníky tepla</i> .....	36
3.5.1.	Výměníky typu trubka v trubce.....	36
3.5.2.	Trubkové výměníky tepla.....	37
3.5.3.	Deskové výměníky tepla.....	38
3.5.4.	Spirálové výměníky tepla.....	39
3.5.5.	Výměníky se stíraným povrchem.....	39
3.6.	<i>Sušárny</i> .....	40
3.6.1.	Fluidní sušárny.....	40
3.6.2.	Rozprašovací sušárny.....	41
3.6.3.	Mikrovlnné sušárny.....	42
3.7.	Materiály a povrchové úpravy.....	43
<b>4.</b>	<b>Návrh a konstrukce míchacího zařízení pro farmaceutický průmysl</b> .....	<b>44</b>
4.1.	<i>Konstrukce aparátu</i> .....	44
4.1.1.	Tvar nádoby.....	44
4.1.2.	Dno a víko nádoby.....	45
4.1.3.	Narážky a vestavby.....	45
4.1.4.	Chlazení a ohřev.....	46
4.2.	<i>Rotační míchadla a jejich části</i> .....	47
4.2.1.	Umístění míchadla.....	47
4.2.2.	Těsnění hřídelí.....	48
4.2.3.	Typy míchadel.....	49
4.3.	<i>Procesní parametry míchadel</i> .....	52
4.3.1.	Homogenizace.....	52



4.3.2. Příkon rotačních míchadel.....	56
4.4. Metodika návrhu míchacího zařízení .....	57
<b>5. Ukázkový příklad – Návrh míchacího zařízení pro přípravu nosních kapek .....</b>	<b>58</b>
<i>Zadání:</i> .....	58
<i>Řešení:</i> .....	59
Třílopatkové radiální míchadlo s mechanickou ucpávkou .....	60
Míchadlo s magnetickou spojkou.....	60
Ověření předpokladů výpočtů.....	61
Volba míchadla .....	61
Basic-design míchacího zařízení .....	62
<b>6. Závěr.....</b>	<b>63</b>
<b>Seznam symbolů.....</b>	<b>64</b>
<b>Zdroje.....</b>	<b>65</b>
<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>69</b>
<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>71</b>

# 1. Úvod

V dnešní době existuje nepřeberné množství různých léčiv a farmaceutických produktů a každý z nás se s nimi v průběhu svého života setkává. Přestože lékárníci mohou tyto léky stále připravovat ručně, naprostá většina léků se dnes vyrábí průmyslově za pomoci automatizovaných strojů a zařízení.

Před samotnou velkovýrobou musí být jasně stanoven předpis a složení látek výsledného produktu. Následně probíhá laboratorní výroba léčiv, na základě které se stanoví jednotlivé výrobní kroky. Poté už je na procesních inženýrech, aby navrhli výrobní linky s vhodně zvolenými průmyslovými zařízeními, která budou schopna vyrobit léky předepsané kvality.

Na základě literární rešerše budou v první části práce popsány procesy a pochody uplatňované ve farmaceutickém průmyslu. U jednotlivých procesů bude obecně vysvětlen jejich princip. Dále zde budou zmíněny a stručně popsány hlavní typy používaných strojů.

V druhé kapitole budou za pomoci literární rešerše vybrána a podrobněji popsána zařízení, která naleznou své uplatnění právě ve farmaceutickém průmyslu.

Třetí část se bude zaměřovat na podrobný popis postupu návrhu a taktéž konstrukce míchacího zařízení, kdy jako hlavní literární zdroj použiji elektronickou knihu *Pharmaceutical Blending and Mixing*, (P. J. Cullen a spol., 2015). Dále zde budou popsány jednotlivé části stroje pro míchání a dále postup, podle kterého se volí optimální míchadlo.

Nakonec bude v této bakalářské práci nastíněn návrh míchacího stroje pro výrobu konkrétního farmaceutického produktu, a to nosních kapek.

## 2. Procesy ve farmaceutickém průmyslu

V této kapitole bude obecně popsány základní procesy, které se uplatňují právě v průmyslové výrobě pro farmacii. Budou děleny na základě toho, zda se při nich uplatňuje přenos hybnosti, hmoty nebo tepla. U některých z uvedených pochodů je uplatňováno více přenosů najednou, proto jsou zařazeny dle převažujícího přenosu.

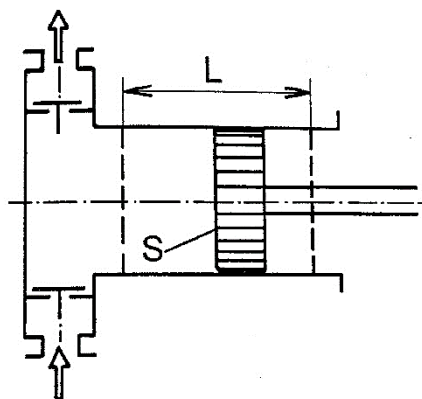
### 2.1. Procesy na základě přenosu hybnosti

#### 2.1.1. Doprava kapalin potrubím

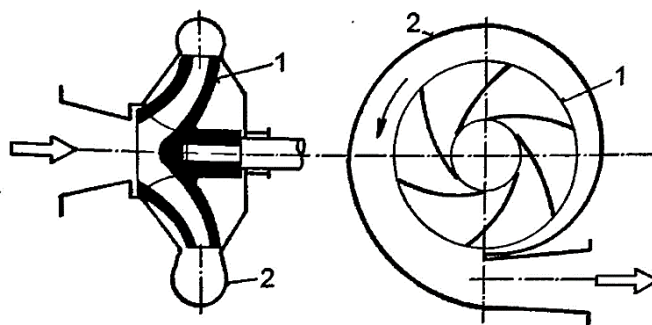
Pro dopravu kapalin samospádem v potrubí se využívá rozdílů potenciálních energií mezi vstupem a výstupem z potrubí. Pokud kapalina proudí z místa s vyšší potenciální energií do místa s nižší potenciální energií, může se využít tento rozdíl energií, ale musí být dostatečně velký na to, aby překonal všechny ztráty v potrubí. Pokud nelze aplikovat tento samospád, je nutno aplikovat nějakou přídavnou hnací sílu. Pro dopravu kapalin v potrubí se používají čerpadla.

Čerpadla jsou ve zkratce zařízení, která přeměňují mechanickou energii z pohonu na kinetickou energii čerpané kapaliny. Dle způsobu této přeměny je dělíme do dvou hlavních skupin, a to na čerpadla hydrostatická a hydrodynamická.

Hydrostatická čerpadla fungují na principu přímého získávání tlakové energie z působení pracovního elementu na kapalinu. Tyto elementy konají buď vratný postupný pohyb, nebo pohyb rotační. Mezi čerpadla s rozvodovými ventily řadíme pístová (obr. 1) nebo plunžrová čerpadla a čerpadla membránová. Čerpadla bez rozvodových ventilů jsou typicky zubová čerpadla, lamelová čerpadla a vřetenová čerpadla. Dále se využívají tzv. hadicová čerpadla.



Obrázek 1; Schéma pístového čerpadla [1]



Obrázek 2; Schéma odstředivého čerpadla. 1 – oběžné kolo, 2 – stator [1]

Hydrodynamická čerpadla fungují na principu otáčení oběžného kola, díky kterému se zvětšuje odstředivý tlak a zvyšuje se kinetická energie. Ta se pak ve statoru mění na energii tlakovou. Dělí se na čerpadla s radiálním oběžným kolem (odstředivá, obr. 2) a na čerpadla s axiálním oběžným kolem (vrtulová). Pokud tato energie z jednoho kola není dostatečná, konstruuje se více kol do sériového zapojení. Když jsou naopak potřeba velké objemové průtoky, tak se oběžná kola řadí paralelně.

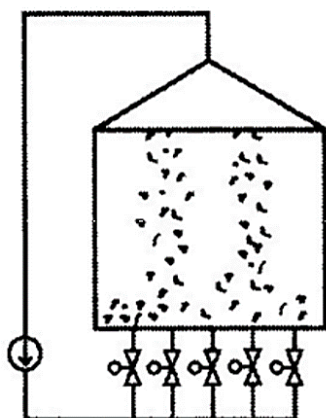
Dalšími typy čerpadel jsou mamutová čerpadla. Jedná se o hydraulicko-pneumatická čerpadla a fungují na principu vytlačování kapaliny stlačeným vzduchem. Tento způsob slouží především k čerpání korozivních a obecně agresivních kapalin. Mají ovšem menší účinnost, než hydrostatická a hydrodynamická čerpadla. [1] [5] [6]

### 2.1.2. Míchání v kapalném prostředí

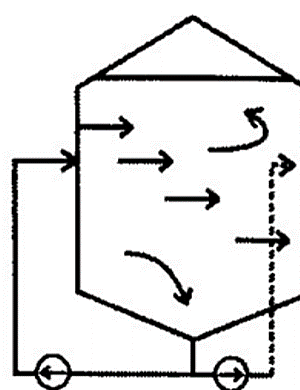
Míchání je jednou z nejrozšířenějších operací v potravinářském, spotřebním a farmaceutickém průmyslu. Tento proces napomáhá průběhu chemických reakcí a výměně tepla, vzniká při něm rovnoměrná koncentrace v systému vzájemně mísitelných látek a usnadňuje vznik emulze u navzájem nemísitelných kapalin. Dále podporuje výrobu stejnorodé suspenze a pěny. Mícháním se také intenzifikuje proces rozpouštění a vyluhování tuhých látek.

Existují tři základní způsoby míchání kapalin. Při pneumatickém míchání (obr. 3) probublává odspoda nádoby plyn skrz kapalinu. Plyn prochází přes rozdělovací zařízení u dna nádoby, např. vodorovné trubky s otvory nebo zvon s ozubeným okrajem.

Pro hydraulické míchání (obr. 4) se používají ponořené trysky. Z těchto trysek vychází proud, jenž vytlačuje a strhuje okolní kapalinu, se kterou vytváří kuželovitý tvar rozšiřující se směrem od ústí trysky. Promíchávání probíhá pomocí vírů, které se tvoří na okraji proudu kapaliny a vytváří proudění v celém objemu. Také je možné zavést cirkulační oběh pomocí potrubí.



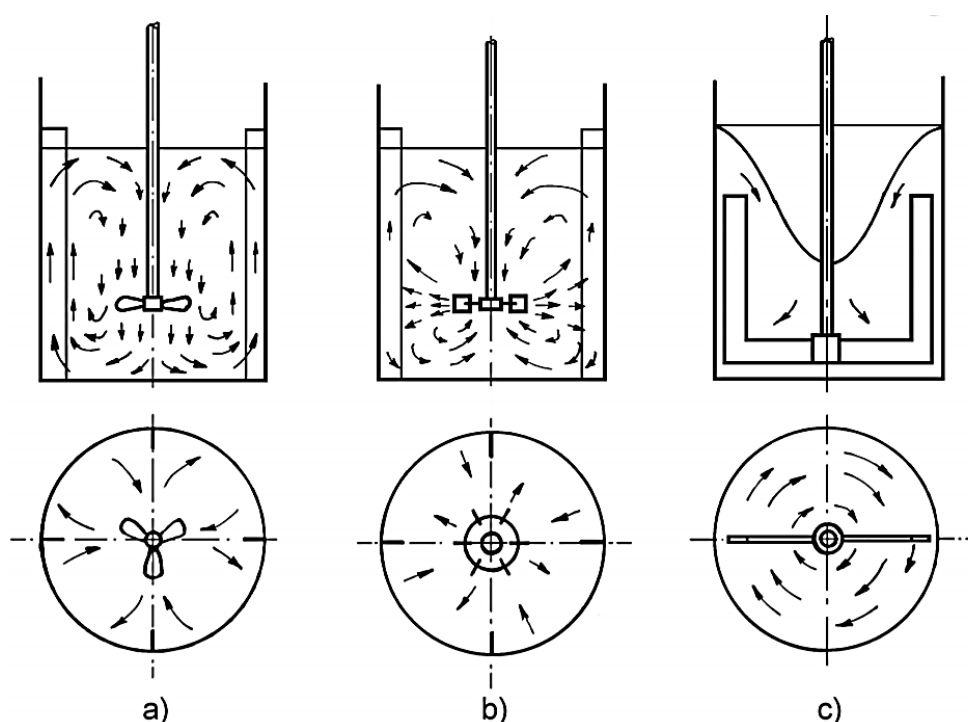
Obrázek 3; Schéma pneumatického míchání [2]



Obrázek 4; Schéma hydraulického míchání [2]

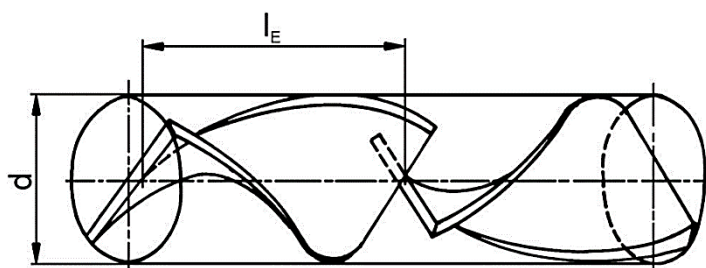
Nejrozšířenější způsob je mechanické míchání. Při něm se používají buď vibrační zařízení nebo různé typy mechanických rotačních míchadel. Podle způsobu proudění, které míchadlo vyvolá při otáčení v nádobě, může vzniknout axiální, radiální nebo tangenciální charakter proudění (obr. 5).

Tangenciální způsob se volí pro kapaliny s vyšší viskozitou, radiální a axiální zase pro směsi, které mají viskozitu menší. Dále tato míchadla můžeme dělit podle frekvence otáčení na pomaloběžná a rychloběžná. Nejběžnějšími typy pomaloběžných míchadel jsou kotvová míchadla, šroubová míchadla, pásová míchadla a listová míchadla. Základní používaná rychloběžná míchadla jsou míchadla turbinová s dělicím kotoučem nebo bez dělicího kotouče, šesti nebo třílopatková se šikmými lopatkami, vrtulová míchadla a zubová míchadla. U rychloběžných míchadel se většinou používají narážky na stěnách, aby se zamezilo vzniku středového víru.



Obrázek 5; Schéma proudění v nádobách s míchadly. a – axiální proudění, b – radiální proudění, c – tangenciální proudění [2]

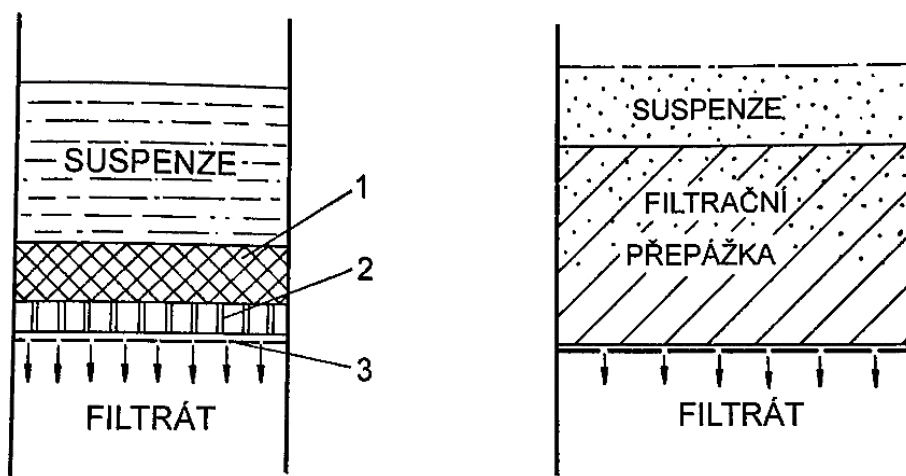
Dalším typem míchání je míchání pomocí statických směšovačů (obr. 6). Jde v podstatě o potrubí, ve kterém jsou vhodně tvarované vestavby. Skrze potrubí proudí látky, které se díky vzniklému radiálnímu proudění navzájem směšují. Tento způsob míchání se používá hlavně pro laminární proudění kapalin. Pro turbulentní proudění se používá při promíchání ve velmi krátkém úseku potrubí. Jedná se o vhodný typ míchání pro kontinuálně pracující linky. [2] [5] [6]



Obrázek 6; Schéma statického směšovače [2]

### 2.1.3. Filtrace

Základní princip filtrace spočívá v protékání suspenze přes vrstvu porézního materiálu. Účel tohoto procesu je oddělení pevných částic od kapaliny. Podle toho, jakým mechanismem filtrace probíhá, se dělí na povrchovou (koláčovou) a hloubkovou filtraci (obr. 7). Pro filtrování existují různé druhy filtračních materiálů, které se volí hlavně podle schopnosti zachytit suspendované částice, ale i podle toho, jaký mají hydraulický odpor, jaká je jejich chemická a mechanická odolnost, jestli jsou snadno čistitelné, a také dle ceny. Mohou to být například děrovaná síta a rošty, kovové tkaniny, tkaniny z textilních vláken, plachetky ze syntetických vláken nebo azbesto-celulózové přepážky.



Obrázek 7; Vlevo – koláčová filtrace, 1 - filtrační koláč, 2 - filtrační přepážka, 3 - nosná podložka; vpravo – hloubková filtrace [1]

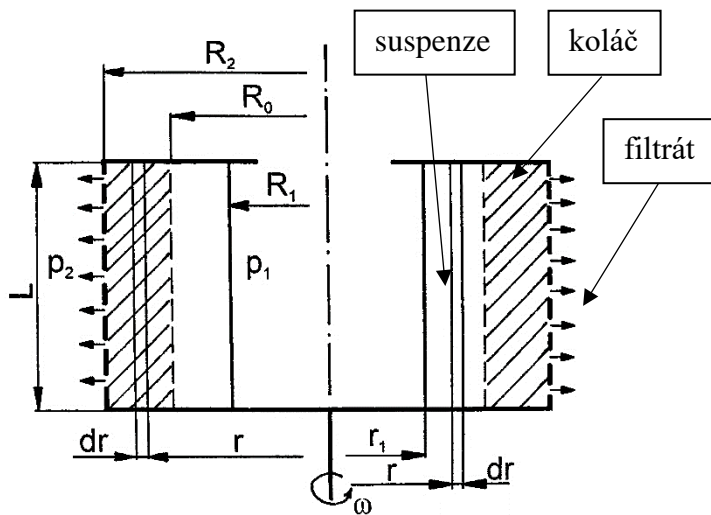
Koláčovou filtraci můžeme dále dělit podle použitých filtrů, a to na filtry pracující periodicky nebo kontinuálně. Mezi nejvýznamnější periodicky pracující filtry patří nuče, listové filtry, kalolisy a svíčkové filtry. Zástupci kontinuální koláčové filtrace jsou bubnové filtry, kotoučové filtry, talířové filtry a pásové filtry. Pro malé rozměry pevných částic se používá jemná povrchová filtrace, konkrétně se jedná o ultrafiltraci, reverzní osmózu a dialýzu.

Hloubková filtrace probíhá většinou v pískových filtrech, a to buď otevřených nebo uzavřených. Typicky se jedná o filtraci vody. [1] [5] [6]

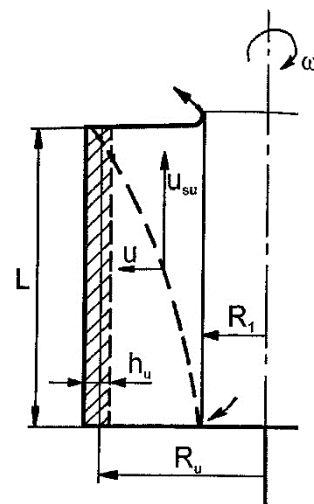
### 2.1.4. Odstředování

Odstředivky se používají pro rozdělení tuhé a kapalné fáze nebo pro oddělení dvou kapalných fází. Na rozdíl od filtrace je odstředování vhodné zejména tehdy, když je v počáteční suspenzi větší množství tuhé části a při filtraci by většina kapaliny zůstávala ve filtračním koláči. Dále je odstředování vhodné při malých rozdílech hustot rozdělovaných fází nebo při oddělování jemných suspenzí a emulzí, protože mají malé rychlosti gravitačního usazování. Rozlišují se dva základní typy odstředování – filtrační a usazovací.

Filtrační odstředivky (obr. 8) fungují v podstatě na principu filtrace. Hnací silou je v tomto případě odstředivá síla, která tlačí filtrát přes filtrační koláč a filtrační přepážku, jež se nachází na vnějším plášti rotoru. Hlavními typy jsou kloubová filtrační odstředivka s horním vyprazdňováním, závěsná filtrační odstředivka s dolním vyprazdňováním nebo kontinuální filtrační odstředivky, mezi které patří například šneková filtrační odstředivka nebo třasadlová odstředivka.



Obrázek 8; Schéma bubnu filtrační odstředivky [2]



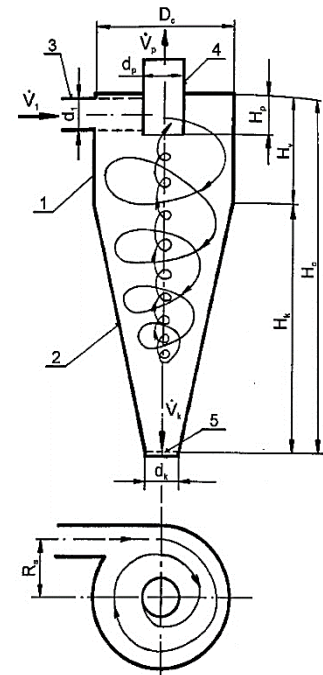
Obrázek 9; Schéma bubnu polokontinuálně pracující usazovací odstředivky [2]

Usazovací odstředivky (obr. 9) mají plné stěny, a právě na nich se pomocí odstředivé síly usazuje fáze s větší hustotou. Fáze s menší hustotou zůstává u hladiny a je dále odváděna do odvodného prostoru. Používané usazovací odstředivky jsou nádobkové (kyvetové), trubkové, bubnové, komorové, talířové nebo vodorovné usazovací odstředivky se šnekovým vyprazdňováním. [2] [5] [6]

### 2.1.5. Vírové odlučovače

Vírové odlučovače slouží k oddělení kapalných nebo pevných částic z heterogenních tekutých směsí. Tato zařízení nemají pohyblivý aparát a využívá se v nich odstředivé síly způsobené pohybem tekutiny. Rotace látek v cyklónech je tvořena pouze jejich geometrií. Typické uspořádání je vyobrazeno na obr. 10. Tato zařízení se používají především pro dokončovací operace, např. po sušení.

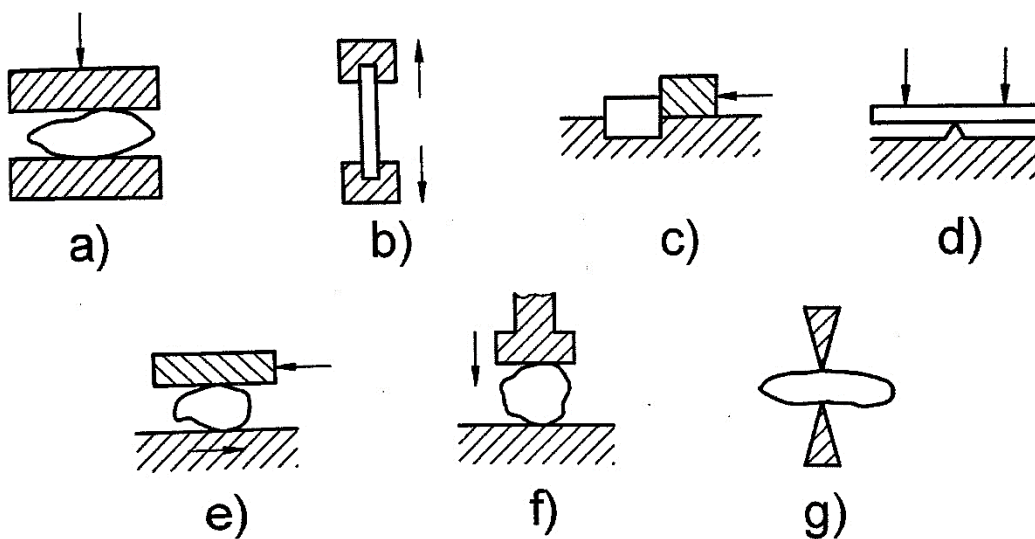
Rozlišujeme dva typy cyklónů – aerocyklóny a hydrocyklóny. Aerocyklóny slouží k oddělení pevných nebo kapalných částic z plynu. Naopak v hydrocyklónech se tyto částice odlučují z kapalných směsí. [2]



Obrázek 10; Schéma vírového odlučovače. 1 - válcová část, 2 - kuželová část, 3 - vstupní trubka, 4 - přepadová trubka, 5 - výstup odlučované fáze [2]

### 2.1.6. Rozpojování

Proces rozpojování se řadí mezi mechanické procesy, a tak je trochu nesprávně zařazen mezi procesy na základě přenosu hybnosti, nicméně pro dodržení zvoleného dělení jsem ho k nim přiřadil. Rozpojování slouží ke zmenšení tuhé látky dělením, nárazem, štípáním, rozmačkáváním nebo roztíráním (obr. 11). Tento proces je velmi náročný na energii, kterou je k němu potřeba vynaložit a tím pádem se materiál dělí jen na tu velikost, která je potřeba pro následující operace. Dále je také snaha o co rozměrově nejstejnější částice.



Obrázek 11; a – drcení, b – trhání, c – smýkání, d – lámání, e – otírání, f – rozbíjení, g – rozlupování [2]

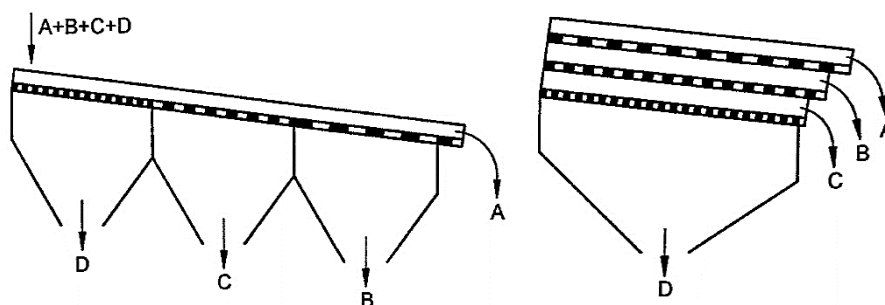


Pro rozmělnování větších kusů vstupní látky se používají drtiče, pro menší částice jsou potřeba mlýny. Dále se rozpojování rozděluje podle velikosti výsledného produktu na hrubé, o průměru 20 ÷ 100 cm, střední, o průměru 2 ÷ 25 cm, drobné, o průměru 2 ÷ 5 cm a jemné, o průměru 0,3 ÷ 2,5 cm. Také je rozpojování suché a mokré podle toho, zda je přidána kapalina či nikoliv. Pokud není velikost konečného produktu po skončení taková, jaká je požadována, může se použít několikastupňové rozpojování.

Konkrétní stroje na drcení mohou být čelistové drtiče, kruhové (kuželové) drtiče, válcové drtiče nebo úderové drtiče. Přístroje pro mletí jsou kulové mlýny, vibrační mlýny, kuličkové mlýny, kladkové mlýny, nárazové a proudové mlýny, válcové mlýny či koloidní mlýny. Jednotlivé druhy rozpojování se mohou případně kombinovat. [2] [5] [6]

### 2.1.7. Dělení směsí zrnitých materiálů

Operaci dělení zrnitých materiálů rozdělujeme na dva hlavní směry. Na dělení směsi podle velikosti zrn a na dělení směsi na jednotlivé přítomné materiály. Prvnímu způsobu se říká třídění, druhému pak rozdružování.



Obrázek 12; Vlevo – řazení sít za sebou, vpravo – řazení sít nad sebou [2]

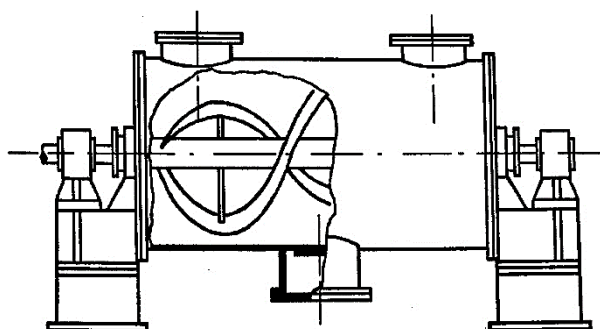
Základním typem třídění je třídění mechanické. Tento druh se provádí na sítích, roštích nebo jinak speciálně tvarovaných plochách. Roštové třídiče se používají především pro rozřídění větších částic materiálu, např. po drcení, proto pro farmacii nejsou vhodná. Pro farmacii jsou vhodnější třídiče síťové. Hlavní částí těchto zařízení jsou síta, a to buď v provedení děrovaných plechů nebo jsou pletená z drátů. Pro dělení do různých frakcí podle velikosti zrn se používá řazení sít, a to buď za sebou nebo nad sebou (obr. 12). K prosetí je dále potřeba pohyb směsi. To se provádí buď pohybem kartáčů, které protlačují směs skrz síto, anebo pohybem samotných sít. Pohyb sít může být rotační, kruhový nebo zcela obecný. Na rozdíl od třídění se při rozdružování dělí směsi podle tvaru nebo podle chemického složení. Rozdružování rozdělujeme na mechanické (trier), elektromagnetické (magnetický bubnový oddělovač) a elektrostatické (elektrostatický odlučovač a separátor). Dalším typem může být hydraulické a pneumatické třídění a rozdružování. [2] [5] [6]

Rozdružovat a třídit je možno také směsi obsažené v kapalině, a to hydraulicky. Zde se využívá gravitačních sil a pohybu kapaliny pro postupné usazování různě velkých částic směsi. Příkladem používaných zařízení jsou např. rmutnice, nálevky, prolévky a elutriátory. [1]

### 2.1.8. Mísení tuhých sypkých látek

U mísení jde o úplné smíšení vstupních látek, tedy o maximální kontakt mezi nimi. Je tedy velmi důležité vybrat správný druh mísiče, aby byla tato podmínka splněna.

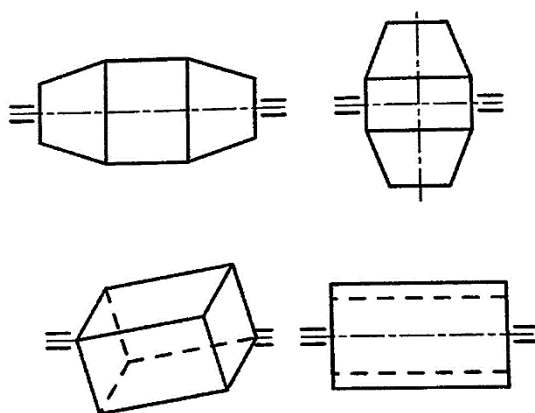
Dva základní druhy jsou směšovače se stacionární komorou (mísiče s pohyblivým míchadlem) a směšovače s rotující komorou (pádové mísiče).



V mísičích se stacionární komorou provádí pohyb a následné promísení směsi pomalu se otáčející míchadlo. Mísící elementy jsou umístěny na rotující hřídeli a může jít např. o pásová míchadla (obr. 13), o lopatková míchadla nebo o šroubová míchadla.

Obrázek 13; Mísič se stacionární komorou s pásovým míchadlem [2]

Pádové mísiče fungují na principu rotace celého mísiče a následným přesypáváním látek přes sebe se docílí homogenizace směsi. Základním typem pádových mísičů jsou mísiče bubnové. Tato zařízení jsou otáčena horizontálně ve své ose, popřípadě na šikmo. Dále bývají uvnitř konstruovány s lopatkami, které slouží k nabírání části směsi a tím pádem i účinnějšímu promísení. Také je nutné přizpůsobit rychlost otáčení tak, aby vsádka nepřekročila přibližně polovinu mísiče, jinak by nedocházelo ke správnému promísení. V praxi se používají rozmanité tvary komor mísiče (obr. 14).



Obrázek 14; Různá uspořádání mísičů s rotující komorou [2]

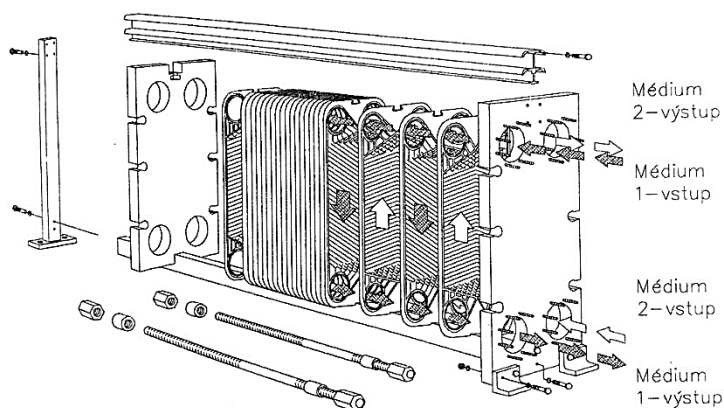
Způsob mísení se vybírá také dle celkového objemu mísené směsi. Směsi o objemu do 1 m<sup>3</sup> se mísí v rotujících mísičích, směsi s větším objemem pak v mísičích se stacionární komorou.

Další problém může nastat při případné segregaci. Při výběru způsobu mísení tak musíme zohlednit i tuto vlastnost směsi. [2] [5] [6]

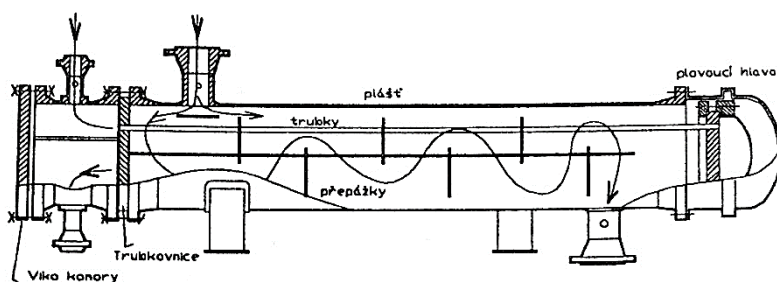
## 2.2. Procesy na základě přenosu tepla

### 2.2.1. Výměníky tepla

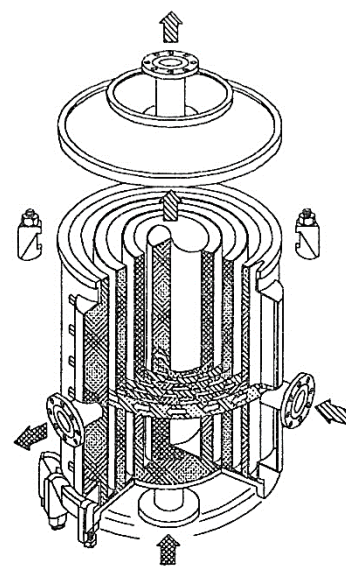
Výměníky tepla jsou zařízení, která slouží k průběžnému nebo přerušovanému předávání tepelné energie pomocí proudících médií. Můžeme je rozdělovat podle různých kritérií. První dělení probíhá na základě počtu teplosměnných ploch. Směšovací výměníky, kde žádné teplosměnné plochy nejsou a média se mezi sebou mísí. Dále regenerační výměníky, které obsahují jednu teplosměnnou plochu a využívají akumulaci tepla, a v neposlední řadě rekuperační výměníky, které fungují kontinuálně a ohřívané i ohřívající (chlazené i ochlazující) médium jsou odděleny teplosměnnou plochou. Také jsou klasifikovány dle účelu jejich použití (ohříváče, vařáky, chladiče, kondenzátory, ...), dále podle vzájemného smyslu proudění jednotlivých proudů (soproudé, protiproudé, s křížovým tokem, kombinované, ...), poté dle charakteru výměny tepla, zda probíhá se změnou fáze či bez ní.



Obrázek 15; Deskový výměník [3]



Obrázek 16; Trubkový výměník [3]



Obrázek 17; Spirálový výměník [3]

Rekuperační výměníky mají různá konstrukční provedení, mezi nejrozšířenější patří deskové výměníky (obr. 15), výměníky typu trubka v trubce, trubkové (kotlové) výměníky (obr. 16), spirálové výměníky (obr. 17), výměníky se stíraným povrchem a deskožebrové výměníky. [3] [5] [6] [7]

### 2.2.2. Sušení

Účelem sušení je simultánní přenos tepla a hmoty neboli odstraňování vlhkosti z materiálu. K tomuto jevu může docházet vypařováním nebo sublimací. V sušárnách probíhají v zásadě dva procesy – přívod tepla sušenému materiálu a odvádění vlhkosti. Dle způsobu, kterým přivádíme teplo, rozdělujeme sušárny na konvektivní, kontaktní a radiační.

V konvektivních sušárnách se přivádí teplo i odvádí vlhkost sušícím prostředím. Pásové nebo komorové sušárny fungují tak, že na pásu je přiveden materiál, který je následně ofukován nebo profukován horkým vzduchem. Tento způsob není moc energeticky úsporný. Ve farmaceutickém průmyslu se mnohem častěji využívají rozprašovací sušárny. Tento způsob sušení funguje tak, že do nádoby, kde je teplý a suchý vzduch, se rozprašuje velmi jemná mlha vstupního materiálu. Následné odpaření pak nastává ve zlomku vteřiny při ochlazení sušícího vzduchu. Posledním velmi rozšířeným typem jsou fluidní nebo vibrofluidní sušárny. Obecně tato zařízení fungují na principu fluidizace, při níž práškovitá látka aerodynamickým účinkem proudícího plynu vytváří vznášející se fluidní vrstvu částic. Vhodnou rychlostí proudícího suchého vzduchu, který vede přes děrované dno, se materiál rozvíruje, vznáší, promíchává a postupně vysušuje.

Kontaktní typ sušáren funguje na kondukčním principu přenosu tepla, tedy na přímém kontaktu sušeného materiálu s vyhřívanou plochou. Základním typem je bubnová sušárna. Jedná se o mírně nakloněný buben, který se otáčí v ose a je v něm rozprostřeno četné množství lopatek, které materiál postupně mísí a rovnoměrně posouvají materiál po stěnách až do vyprazdňovací komory.

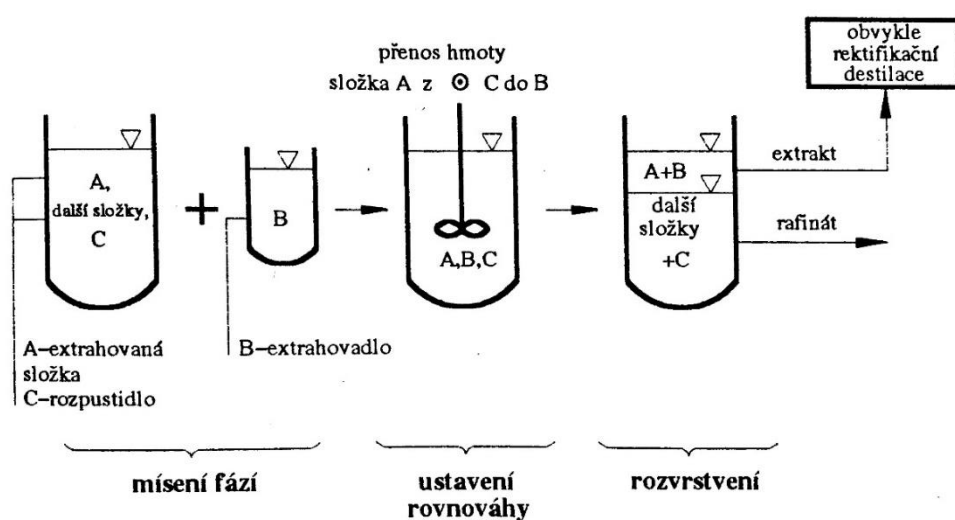
Radiační sušárny jsou typické tím, že teplo se do sušeného materiálu přivádí bezkontaktně. Jedním způsobem je ohřev pomocí mikrovln v mikrovlnných sušárnách. Ty jsou tvořeny dvěma komorami – mikrovlnnou a dosušovací komorou. Dále to mohou být sušárny s dialektrickým ohřevem, ve kterých je umístěn dopravník mezi elektrodami připojenými ke zdroji střídavého napětí. Tento zdroj vytváří elektrostatické pole o určité frekvenci a následně postupné rozkmitání molekul kapaliny v materiálu, které vyvolá zvýšení teploty a odpařování kapaliny. Posledním typem mohou být sušárny s infračerveným ohřevem. Zde je zdrojem tepla záření, které emitují např. topná tělíska, porézni keramická tělíska nebo žárovky. [3] [5] [6] [8]

## 2.3. Procesy na základě přenosu hmoty

### 2.3.1. Extrakce

Existují dva typy extrakce podle fáze vstupní směsi nebo surovin. Konkrétně jde o kapalinovou extrakci a o vyluhování.

Při kapalinové extrakci se z roztoku odstraňuje jedna nebo více kapalných složek pomocí jiné kapalně fáze. Tento typ extrakce se používá namísto destilace, pokud jsou body varu původních látek směsi blízko sebe nebo pokud látky tvoří azeotrop. Také je výhodné pomocí extrakce zkoncentrovat extrahovanou složku, aby následná destilace nebyla příliš energeticky nákladná.



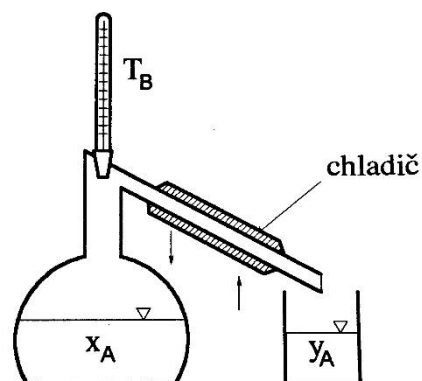
Obrázek 18; Princip extrakce v kapalinách [4]

Základní princip je znázorněn na obr. 18. Na vstupu máme směs složek A (extrahovaná složka) a C (rozpuštědlo). Poté se k původnímu roztoku přidá látka B (extrahovadlo). Extrahovadlo nesmí být mísitelné nebo musí být jen omezeně mísitelné s původním roztokem. Dále je potřeba tuto nově vzniklou směs promíchat a tím vytvořit velké množství malých kapiček dispergované fáze, čímž se umožní transport hmoty složky A do extrahovadla B. Po ustálení rovnováhy je nutné oddělit fáze. Ve většině případů se tak děje pouhou sedimentací na základě rozdílných hustot. Fáze A+B s extrahovadlem se nazývá extrakt a dále ji rozdělíme např. destilací. Druhá fáze C se nazývá rafinát.

Vyluhování se liší tím, že vstupní fáze je tuhá a extrahujeme z ní pouze její složky. [4] [5] [6]

### 2.3.2. Destilace

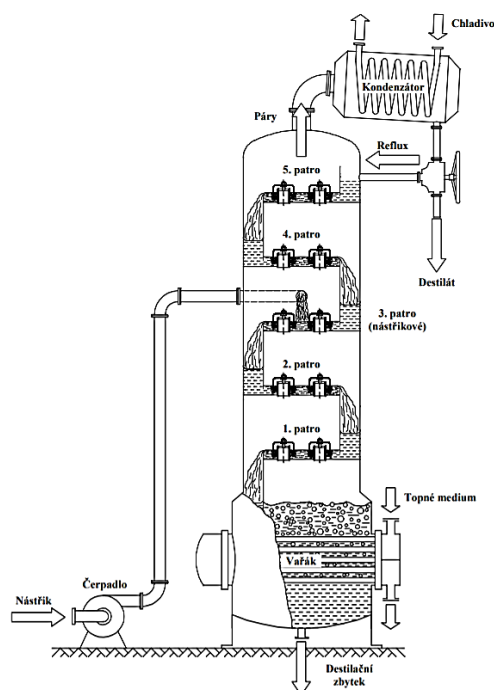
Destilace je operace, při které se dělí kapalná směs odpařováním na základě rozdílných bodů varu jednotlivých látek při konstantním tlaku. Základní princip si můžeme prohlédnout na obr. 19. Vstupní směs látek, kde je zastoupena i složka A (nejtěkavější) o koncentraci  $x_A$  se přivede k bodu varu  $T_B$ . Odcházející páry kondenzují v chladiči a jsou přiváděny do jímky. Tyto páry už mají jinou procentuální koncentraci látek než původní směs.



Obrázek 19; Princip destilace [4]

Mnohem účinnější oddělení složek nabízí rektifikace. Rektifikační kolona má obohacovací část nad nástřikem a ochuzovací část pod ním. Funguje na principu zpětného přepadávání části výsledného destilátu do nižších pater. Pokud má více pater tak se jedná o patrovou kolonu (obr. 20). V jednotlivých patrech se udržuje konstantní výška kapaliny a probublávají skrz ni páry. Po dosažení rovnováhy páry odcházejí spolu s kapalinou do dalších pater.

Dále existují náplňové kolony, ve kterých jsou rozmístěna vhodně tvarovaná tělíska tak, aby docházelo k co největší stykové ploše mezi zpětným tokem a stoupající parou. [4] [5] [6]



Obrázek 20; Schéma rektifikační patrové kolony [9]

### 2.3.3. Adsorpce/absorpce

Adsorpce je proces, při kterém jsou zachycovány molekuly plynu nebo roztoku na povrchu tuhé látky. Základní princip je takový, že povrch adsorbentu fyzikálně či chemicky váže molekuly nebo ionty adsorbátu.

Absorpce je rozpouštění jedné nebo více plynných složek většinou v kapalině, ale může to být i pevná látka. Molekuly absorbované látky pronikají do celého objemu látky tvořících absorbent. U tuhých látek se absorbovaná látka dostává až mezi krystalovou mřížku.

Tyto procesy se ve farmaceutickém průmyslu primárně nevyužívají, proto se jim dále nebudu více věnovat. [4]

## 3. Příklady zařízení a strojů pro výrobu léčiv

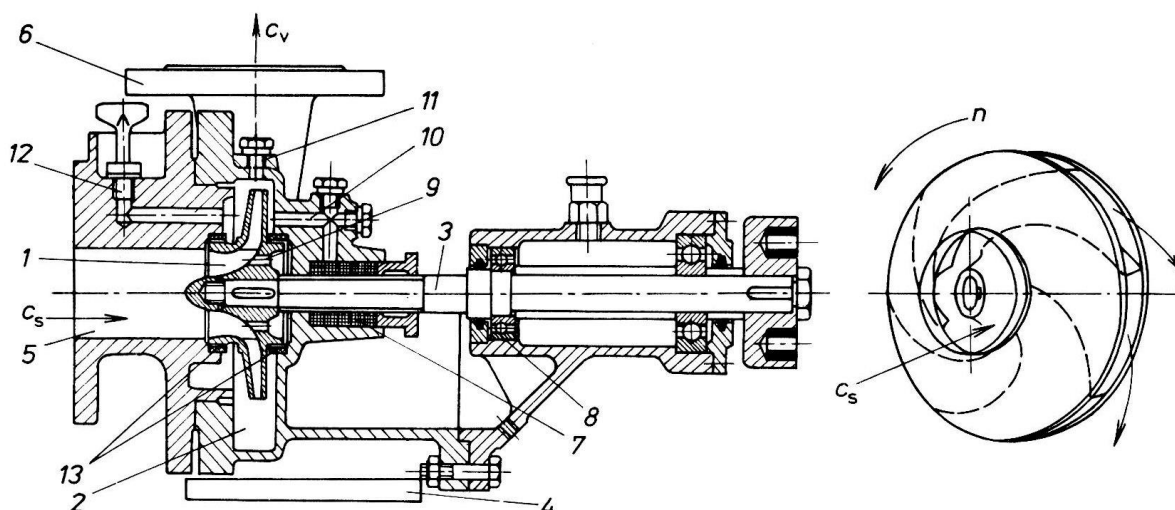
V této kapitole se zaměřím na konstrukci, specifika, výhody/nevýhody a provoz konkrétních zařízení používaných ve farmaceutickém průmyslu. Tato zařízení musí splňovat nejpřísnější hygienické předpisy, aby nedošlo ke kontaminaci látek uvnitř zařízení, ale také aby se zamezilo k únikům do okolí. Proto se volí primárně s co nejlepší čistotou provozu a s co nejlepší sanitací samotných zařízení.

### 3.1. Čerpadla

#### 3.1.1. Odstředivá čerpadla

Jedním z nejpoužívanějších typů čerpadel ve farmacii jsou čerpadla odstředivá (obr. 21). Konstrukčně se jedná o jednoduchá zařízení, která jsou poměrně malá, a nezabírají tak příliš mnoho prostoru. Čerpadla jsou dobře čistitelná kvůli četné rozebíratelnosti. S tím však přichází problém mnoha míst, kde by mohla kapalina unikat, a tak se musí řešit jejich ucpání. Mezi přední a zadní část spirálové skříně se vkládá O-kroužek. Dále se mezi spirálovou skříní a oběžné kolo vkládají těsnící kroužky. Další možné místo úniku by mohlo vzniknout mezi hřídelí a skříní. To se řeší mechanickými ucpávkami.

Ve farmacii se používají například dvojité mechanické ucpávky hrazené tlakovým plynem. Například to mohou být ucpávky od firmy EagleBurgmann. Podrobněji budou tyto ucpávky popsány v kapitole 4.2.2.

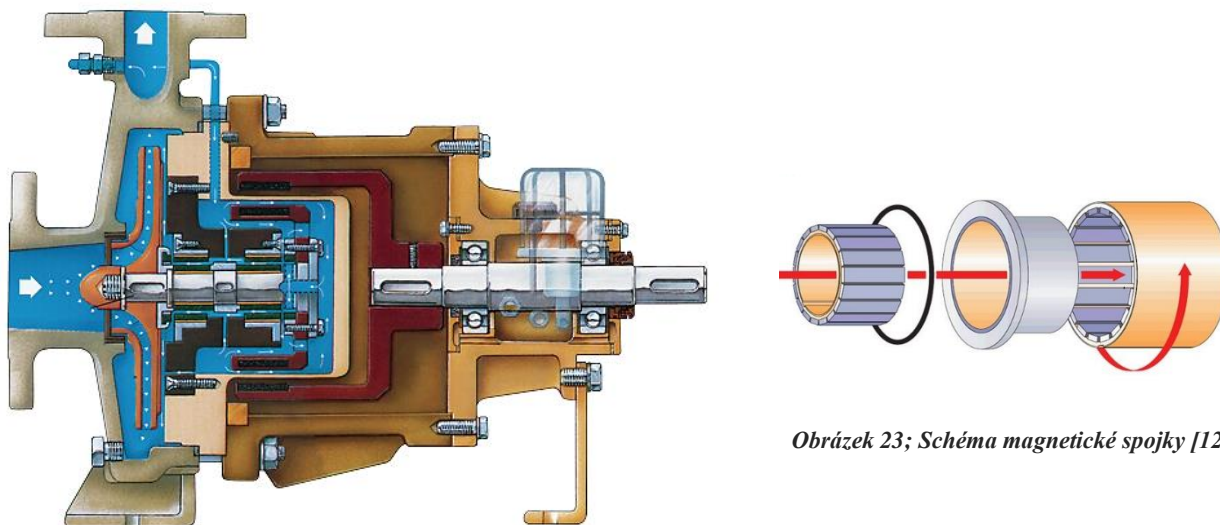


Obrázek 21; Schéma odstředivého čerpadla [10]

Problém nastává při opotřebení této ucpávky nebo poničení agresivní kapalinou. Proto se dá použít bezucpávkové řešení čerpadla s elektromagnetickou spojkou (obr. 22). V tomto případě není hřídel



z pohonu spojena s hřídelí oběžného kola, a tak zde žádná ucpávka není potřeba. Kroutící moment je zde přenášen právě pomocí elektromagnetické spojky (obr. 23). Vnitřní část spojky je však zatopena kapalinou, a tak se musí zajistit netečnost materiálů a kapaliny. [1] [5] [6] [13] [14]

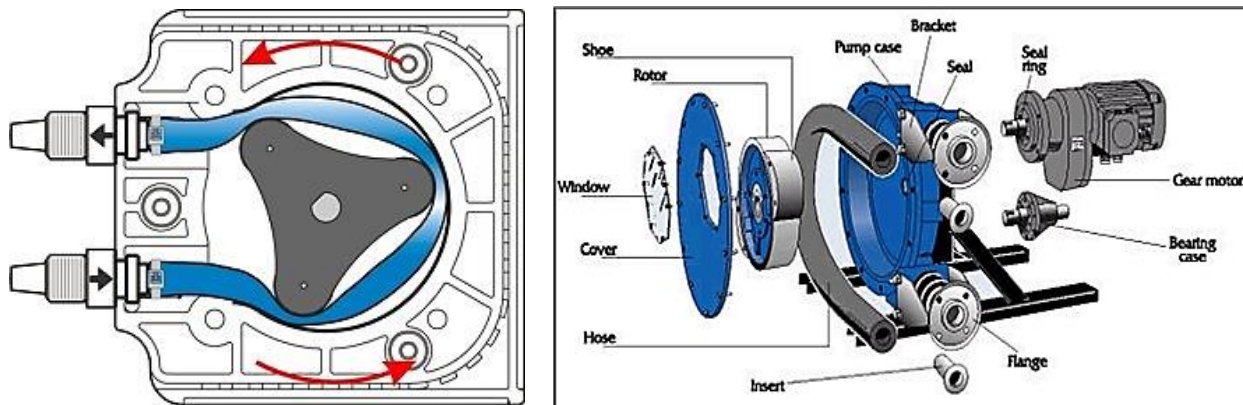


Obrázek 23; Schéma magnetické spojky [12]

Obrázek 22; Schéma odstředivého čerpadla s magnetickou spojkou [11]

### 3.1.2. Hadicová čerpadla

Dalším velmi používaným typem čerpadel jsou čerpadla hadicová (peristaltická). Princip takových čerpadel je velmi jednoduchý (obr. 24). Napevno uchycená a do oblouku či jednoho závitu stočená pružná hadice je za chodu periodicky stlačována proti stěně čerpací hlavy rotujícími rolnami či vačkovým kolem poháněnými externím motorem, které tak před sebou tlačí od sacího otvoru k výtlačnému otvoru určité množství produktu. Tento efekt vytváří v hadici vysoký podtlak, který zapříčiňuje nasání a výtlač média. Z principu funkce je také patrné, že v konstrukci čerpadla nejsou ventily či ucpávky, a že čerpané médium nepřichází do přímého kontaktu s žádnými částmi čerpadla mimo samotné hadice (obr. 25).



Obrázek 24; Schéma principu hadicového čerpadla [15]

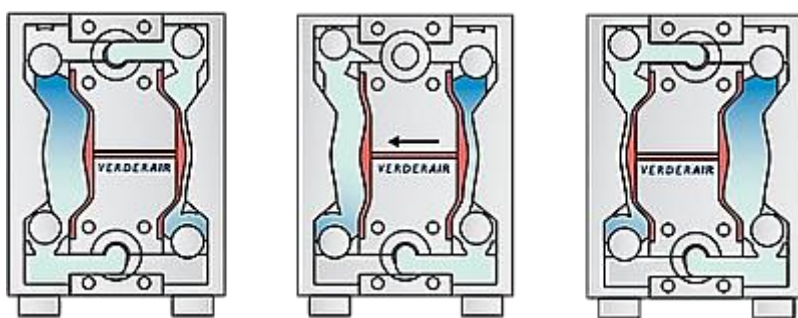
Obrázek 25; Sestava typického hadicového čerpadla [15]



Pro farmaceutické použití jsou tato čerpadla velmi výhodná. Jak již bylo zmíněno, zásadní výhoda spočívá v tom, že čerpaná kapalina se dostává do přímého styku pouze s hadicí, ve které proudí. Proto pouhým vhodným výběrem materiálu této hadice můžeme čerpat v podstatě jakoukoliv kapalinu, od nízkoviskozních kapalin až po různé pasty a emulze, což je vzhledem k často velké agresivitě farmaceutických kapalin ideální řešení. Další výhodou je taková, že lze použít různé tloušťky hadice o průměru od jednotek mm až po jednotky cm, a tím nastavit požadované průtoky. Také je ideální pro tzv. častý start/stop provoz. Nevýhodou tohoto druhu čerpadel může být relativně nízká životnost hadice, a to hlavně při výstupním protitlaku větším než 0,5 baru. Při větším podtlaku zase může hadička zůstat zploštěná, a tím čerpadlo přestává plnit svoji úlohu. To zapříčiní čerpání z velkých nádrží, proto je vhodnější pro nízkotlaké použití. Na druhou stranu je výměna hadice velmi jednoduchá, a tím pádem je zajištěna dobrá čistitelnost celého stroje. V neposlední řadě je potřeba se vypořádat s velmi pulzujícím výstupem. [1] [15]

### 3.1.3. Membránová čerpadla

Membránová čerpadla jsou v podstatě modifikací pístových čerpadel, kdy je však píst hermeticky oddělen od čerpané kapaliny pružnou membránou. Pro popsání principu jsem si vybral čerpadlo, které má dvě membrány, jež jsou spojeny společnou hřídelí, na které je umístěn vzduchový ventil (obr. 26). Při prvním zdvihu vzduchový ventil nasměruje stlačený vzduch na první membránu, což způsobí její pohyb směrem od středu a zároveň pohyb druhé membrány ke středu. To způsobí, že nasátá kapalina, která byla u první membrány je vytlačována výtlačným hrdlem ven a současně se díky vzniklému podtlaku u druhé membrány kapalina nasává do druhého prostoru. Otevírání a zavírání výtlačných a sacích hrdel řídí ventily, např. kulové. Po dokončení prvního zdvihu se přepne vzduchový ventil a nasměruje stlačený vzduch na druhou membránu a následuje druhý zdvih. Po dokončení druhého zdvihu se celý cyklus opakuje.



Obrázek 26; Schéma jednoho pracovního cyklu membránového čerpadla se dvěma membránami [16]

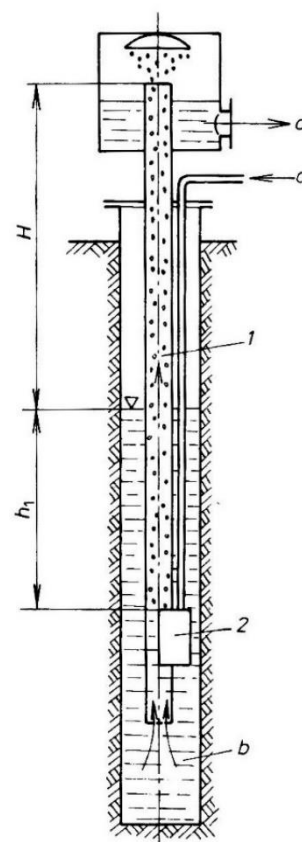
Velkou výhodou pro farmaceutické účely je hermetické oddělení čerpané kapaliny od pracovního prostoru pístu. Čerpaný produkt je tak téměř dokonale izolován od ostatních komponent čerpadla a neexistuje prakticky žádná možnost jeho úniku z čerpacího prostoru, pokud nedojde přímo k protržení stěny. Ta se proto musí volit dostatečně odolná, nicméně při zachování její pružnosti.

Nevýhodou membránových čerpadel je jejich menší maximální průtok oproti klasickým pístovým čerpadlům. Proto se používají především pro menší objemy čerpané kapaliny. [1] [16] [17]

### 3.1.4. Mamutová čerpadla

Mamutová, či mamutková čerpadla (obr. 27) se ve farmacii využívají především k čerpání agresivních, korozivních kapalin nebo hrubých suspenzí. Vlastní čerpání spočívá v přivádění stlačeného vzduchu z kompresoru do směšovací (nasávací) komory. Také zde ústí sací nátrubek (konfuzor), kterým přitéká čerpaná voda. V čerpané kapalině vytváří bubliny o optimální velikosti 4 až 6 mm. Ve směšovací komoře se vytvoří směs vzduchu a čerpané kapaliny. Ta má menší hustotu, než je hustota samotné čerpané kapaliny, a to způsobí, že kombinované médium stoupá vzhůru potrubím. V odlučovači se pak případně vyloučí vzduch a výtokovým hrdlem vyteče čerpaná kapalina ven (např. do horní nádrže).

Podobně jako u hadicového čerpadla je konstrukce velmi jednoduchá a čerpaná kapalina se dostává do kontaktu pouze s potrubím a směšovací komorou. Proto zařízení nepotřebuje velkou údržbu. Na druhou stranu je vhodné pouze k nepřetržitému čerpání kapaliny. Nevýhodou je také malá účinnost čerpání oproti např. odstředivým čerpadlům. [5] [6] [10] [18]

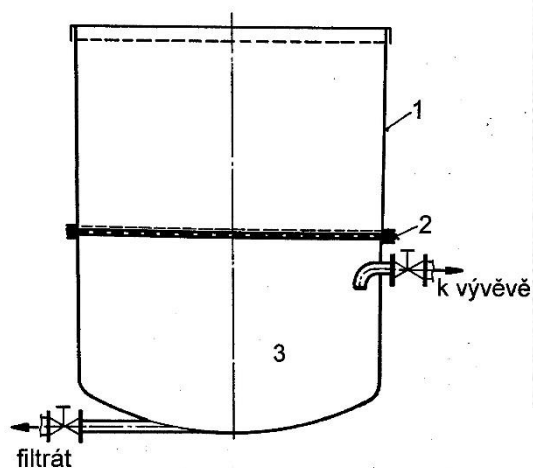


Obrázek 27; Schéma mamutového čerpadla, 1 - čerpací trubice, 2 - směšovací komora, a - tlakový vzduch, b - sání kapaliny, c - výtlak [10]

## 3.2. Zařízení pro filtraci

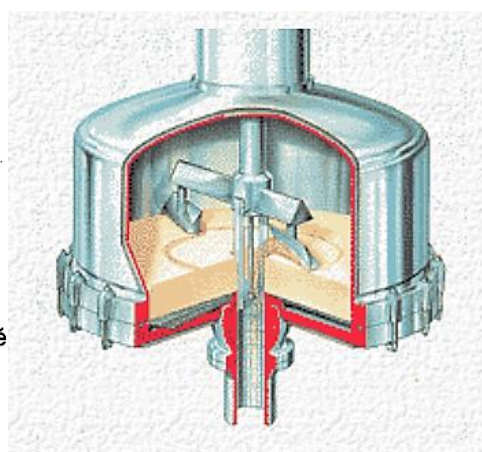
### 3.2.1. Nuče

Filtrační nuče se ve farmacii používají především pro svoji jednoduchost. Jde o typického zástupce koláčové filtrace a produktem je zde většinou vzniklý koláč, který se dále zpracovává. Princip a konstrukce takového zařízení je velmi snadná. Jedná se o nádobu, která má horní část na suspenzi a spodní část na sběr tekutého filtrátu, které jsou od sebe odděleny filtrační přepážkou. Jsou možné dva způsoby, jak filtrovat suspenzi, a to buď zvýšením tlaku v horní části (potom hovoříme o tlakové nuči) anebo vytvořením podtlaku ve spodní části (tzv. vakuová nuč, obr. 28). Filtrační přepážky mohou být buď plachetkové nebo keramické. Konstrukčně jsou plachetkové přepážky tvořeny hustě děrovaným plechem, na kterém leží drenážní síťka (velmi často jsou tam dvě, hrubá a jemná) a na ní je položena plachetka. Tento druh slouží pro koncentrovanější a hrubší suspenze. Pro jemnější suspenze se používá keramická přepážka. Ta je tvořena jalovým dnem, což je v podstatě porézní keramická dlaždice položená na roštu a tyto dvě části jsou mezi sebou zaspárovány vhodným tmelem.

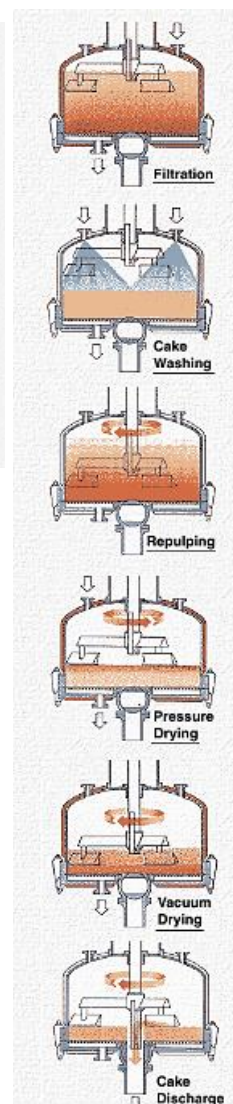


Obrázek 28; Schéma vakuové nuče, 1 – nádoba na suspenzi, 2 – filtrační přepážka, 3 – filtrát [1]

Takovéto klasické nuče mají sice výhodu ve své jednoduché konstrukci, a tím pádem i dobré čistitelnosti, ale nevýhodou je poměrně pomalá filtrace a hlavně fakt, že se musí filtrační koláč ručně vyndávat, což ve farmaceutickém průmyslu nepřipadá v úvahu, proto se musí konstrukčně vyřešit, aby celý proces fungoval kontinuálně v uzavřené atmosféře. Jedno takové provedení a schéma jeho fungování je na obr. 29 resp. 30. Takové zařízení se nejdříve



Obrázek 29; Moderní provedení vakuové nuče [19]



Obrázek 30; Procesy odehrávající se v nuči [19]

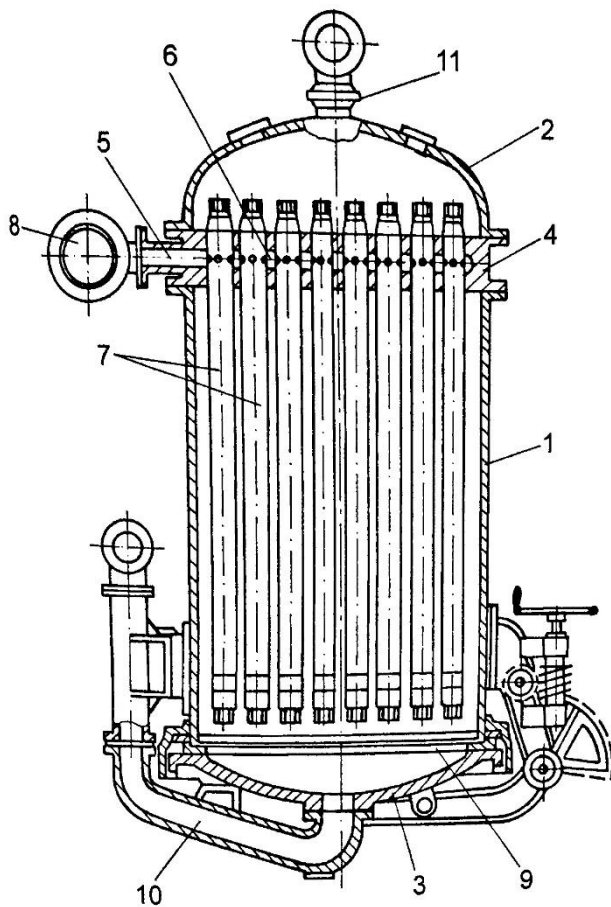
naplní suspenzí a nádoba se natlakuje. Pro suspenze s různě velkými částicemi pevné části existuje riziko, že by se větší částice mohly usadit na dně a filtrace by se zpomalila nebo úplně zastavila. Proto jsou zde rotující ramena, která udržují homogenní rozložení. Následuje fáze propírání koláče příslušným roztokem, který má za úkol zbavit koláč původní kapalné fáze. Poté se celý koláč znovu promíchá pomalu se otáčejícími míchadly. Následně se provádí tlakové sušení, kdy vzduch nebo jiný plyn vysouší vsádku, dokud se vlhkost nedostane na co možná nejmenší úroveň. Při této fázi se také lopatky míchadla obrátí a vyhlazují povrch koláče. Další redukce vlhkosti se dosáhne pomalým otáčením míchadel, která pomalu klesají skrz koláč až na dno. Někdy se také používá vyhřívání různých částí zařízení. Jakmile je dosaženo požadované vlhkosti, tak se otevře ventil pro vyprázdnění koláče a ramena míchadla ho posunují směrem k tomuto otvoru. [1] [5] [6] [19] [20]

### 3.2.2. *Svíčkové filtry*

Tato zařízení jsou o poznání komplikovanější, a to jak na návrh a konstrukci, tak i na provoz. Konkrétní používaná zařízení mají sice základní princip svého fungování stejný, ale mohou se drobně lišit. Třeba ve způsobu působení tlaku, kdy se buď natlakuje nádoba samotná, (tlakový svíčkový filtr) nebo se ve výstupním potrubí vytvoří podtlak (vakuový svíčkový filtr). Schéma jednoho takového zařízení je zobrazeno na obr. 31 a 32. Jedná se o tlakový svíčkový filtr se spodním plněním.

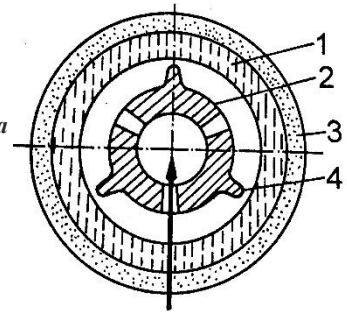
Pracovní cyklus tohoto zařízení začíná přívodem suspenze z potrubí ve spodu válcové nádoby. Ta proudí přes perforovanou přepážku tak, aby se suspenze rovnoměrně rozprostřela. Nádoba se naplní k horní desce a následně se zvýší tlak. To zapříčiní, že se tekutina začne dostávat skrz svíčku do kanálku pro sběr filtrátu. Hlavním elementem jsou tedy tzv. svíčky. Jedná se o vícevrstvou trubku, která je na spodní straně uzavřená. Vevnitř je centrální trubka opatřená podélnými žebry. Další vrstvu tvoří filtrační materiál, a to buď keramický porézní, nebo nějaká jiná forma filtračního materiálu. Na těchto trubkách se postupem času začne nabalovat filtrační koláč (obr. 33). Ten je pak potřeba odstranit, protože už se přes něj těžko filtruje. To se většinou dělá tak, že se zastaví proces filtrace, uzavře se odvod filtrátu a následně se do svíček pustí zevnitř vzduch, který filtrační koláč odstraní. Problém by mohl nastat v případě usazování suspenze na dně. Proto se zavádí zpětná cirkulace části suspenze průchozími otvory v desce a dále se vrací zpět hrdlem.

Produktem svíčkové filtrace bývá většinou kapalná fáze. Zařízení slouží spíše k filtraci velmi zředěných jemných suspenzí. Jejich výhodou je aseptické fungování, a proto se hodí pro využití ve farmacii. Další výhodou může být snadná regulace vzhledem k tomu, že každá svíčka má svou vlastní odvodovou cestu. [1] [5] [6] [20]

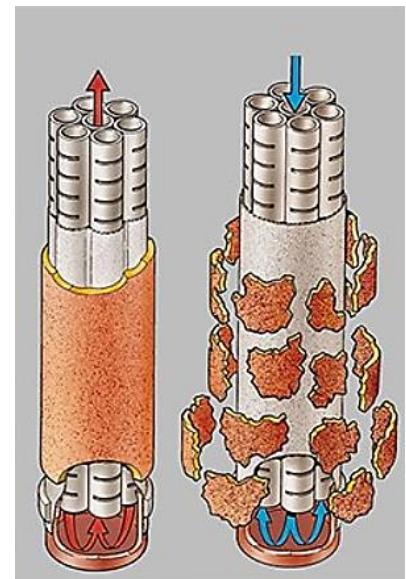


Obrázek 32; Schéma svíčkového filtru, 1 – plášť filtru, 2 - víko, 3 – odklápěcí dno, 4 – deska, 5, 6 – kanálky pro filtrát, filtrační svíčky, 8 – sběrač filtrátu, 9 – perforovaná přepážka, 10 – přívod suspenze, 11 – hrdlo pro cirkulující suspenzi [1]

Obrázek 31; Řez svíčkou, 1 – porézní válec, 2 – centrální trubka, 3 – filtrační koláč, 4 – podélná žebra [1]



Obrázek 33; Schéma filtrace a následné odstranění filtračního koláče [21]



### 3.2.3. Ultrafiltrace a reverzní osmóza

Tyto způsoby filtrace se používají pro velmi jemnou filtraci. Zařízení mohou mít různé tvary podle konkrétních potřeb, proto zde bude vysvětlen základní princip. Jde vlastně o prostor oddělený membránou, která má tak malé póry, že skrz ni projdou pouze molekuly vody (částice  $0,1 \div 1 \text{ nm}$ ) v případě reverzní osmózy a soli, cukry a organické kyseliny ( $10 \div 100 \text{ nm}$ ) pro ultrafiltraci. V normálním případě by měla čistá kapalina za membránou tendenci přes ni procházet do znečištěné části kapaliny. Pokud ale při reverzní osmóze vytvoříme na kontaminovanou vodu tlak, který je vyšší než osmotický tlak, pak se tento děj obrátí a kapaliny ze znečištěné části putuje skrz membránu do části s čistou vodou. Pro ultrafiltraci nemusí být vytvořený tlak vyšší než osmotický tlak.

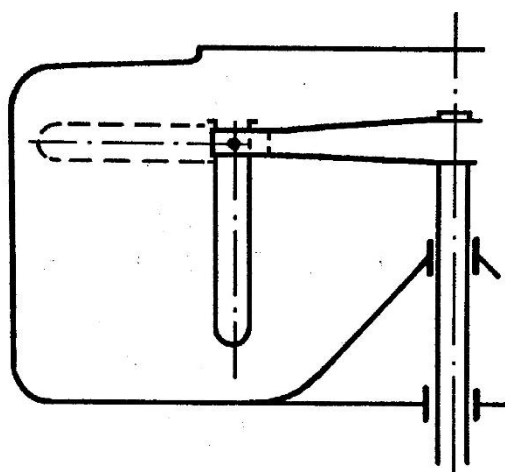
Výhoda spočívá právě v libovolné konfiguraci samotného přístroje a velikosti pórů použitých membrán, a tím řízený průchod pouze určitých molekul. Další výhodou je snadná čistitelnost ve formě pouhé výměny filtračních membrán, případně jejich proplachu. [22] [23]



### 3.3. Odstředivky

#### 3.3.1. Kyvetové (nádobkové) odstředivky

Prvním typem odstředivek používaných ve farmaceutickém průmyslu jsou odstředivky kyvetové. Uplatnění nalézají především v laboratořích. Základem konstrukce těchto zařízení je svisle se otáčející hřídel, okolo které jsou symetricky rozložena pouzdra. Do těchto pouzder se vkládají nádobky, ve kterých je potom samotná suspenze. Pouzdra mohou být buď pohyblivá, kdy v klidové fázi jsou ve svislé poloze a při rotaci se pomocí odstředivé síly dostávají do radiální polohy (obr. 34), nebo mohou být pevná, skloněná o  $35^\circ \div 45^\circ$  (obr. 35).



Obrázek 34; Schéma kyvetové odstředivky s rotačními pouzdry [2]



Obrázek 35; Laboratorní kyvetová odstředivka s pevnými pouzdry [24]

Samotné nádobky se používají v objemech od jednotek  $\text{cm}^3$  do maximálně litrových nádob. Frekvence otáčení je pak od 800 do  $8000 \text{ min}^{-1}$ . Vzhledem k jednoduchosti celé konstrukce nenastává problém s čistitelností a sanitací, kdy se mohou nádobky vyndat a vyčistit odděleně. [2] [24] [25]

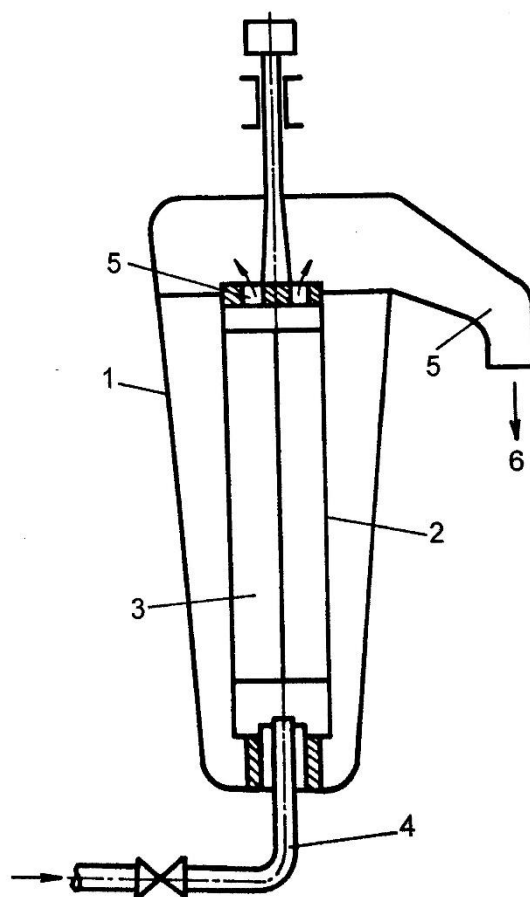
#### 3.3.2. Trubkové odstředivky

Pro dělení velmi jemných suspenzí a emulzí se ve farmacii používají odstředivky trubkové (obr. 36). Hlavním konstrukčním prvkem je štíhlý vertikálně ložený buben, který rotuje v plášti kolem své osy. V bubnu se nachází radiální lopatky, které brání skluzu kapaliny při rotaci. Samotný přívod suspenze je řešen zespoda přes ložisko a odvod čisté kapaliny se nachází skrze otvory v horní části do odváděcí trubky.

Usazený materiál se snímá ze stěn periodicky, a proto je pro ekonomicky výhodný provoz zapotřebí používat jen opravdu jemné suspenze. Ve farmacii se například jedná o čištění očkovacích látek nebo různých sér.

Průměr bubnu bývá  $50 \div 200$  mm a jeho délka se navrhuje na  $5 \div 7$ násobek průměru bubnu. Otáčky jsou velké a jejich frekvence se pohybuje od  $10\,000$  do  $50\,000$   $\text{min}^{-1}$ .

Vzhledem k tomu, že na vstupu a výstupu se nachází ložiska, je potřeba zajistit dostatečné těsnění v těchto kritických místech. [2] [25]



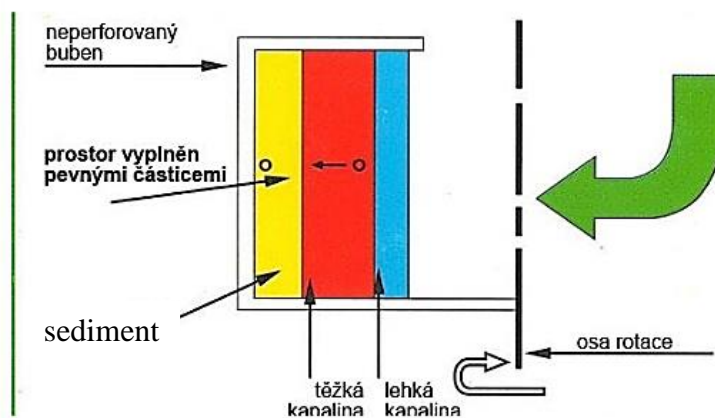
Obrázek 36; Schéma trubkové odstředivky, 1 – plášť, 2 – buben, 3 – radiální lopatky, 4 – přívod suspenze, 5 – otvory, 6 – výstup [2]

### 3.3.3. Bubnové odstředivky

Bubnové odstředivky mají nepřeberné množství modifikací a mohou být konstruovány jak jako usazovací, tak jako filtrační. Proto zde bude popsán základní princip fungování a případné nejvíce používané varianty.

Základním prvkem je rotační buben, který má většinou poměr výšky a průměru  $L/D \approx 1$ . Ten je naplněn suspenzí a rotací předepsanými otáčkami začíná vlastní proces odstředování.

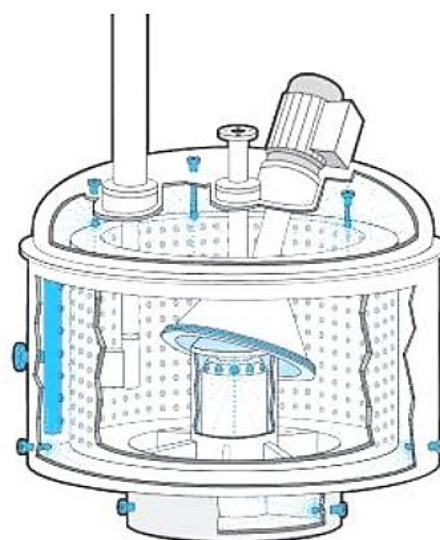
V případě usazovacího typu je buben neperforovaný a na stěně se vytváří typický prstenec, kdy těžší fáze zůstává nejbližší stěny a lehčí fáze čisté kapaliny se tvoří na ní a je dále odváděna. Ať už samovolně, kdy je horní okraj přesně konstruován (obr. 37), nebo pomocí různých odsávacích trubek.



Obrázek 37; Princip usazovací odstředivky se samovolným odvodem kapaliny [25]

Filtrační varianta funguje obdobně, akorát v tomto případě je buben perforovaný a může být vyložen filtrační pláčetkou s přesně stanovenou velikostí ok (obr. 38). Filtrační koláč se usazuje na stěnách a čistá kapalina skrz něj prochází do vnější statické nádoby, odkud je odváděna k dalšímu zpracování.

Konkrétní typ bubnové odstředivky je vždy specificky vybírán a konstruován pro určitá použití, a proto při návrhu musíme zohlednit veškeré aspekty vstupní fáze.



Obrázek 38; Schéma filtrační bubnové odstředivky [25]

Bubnové odstředivky dosahují výsledné vlhkosti koláče  $2 \div 7$  %. Pracovní otáčky mají frekvenci kolem  $1000 \text{ min}^{-1}$  i více. Dále se v závislosti na množství usazené fáze musí pravidelně čistit, aby správně fungovaly. Jejich provedení může být i horizontální, a to především u filtračních odstředivek. [2] [25]

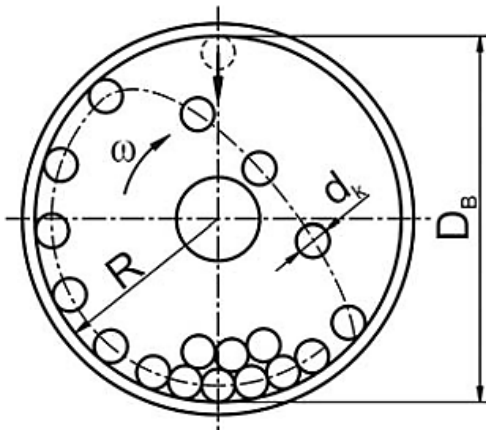


## 3.4. Zařízení pro rozpojování

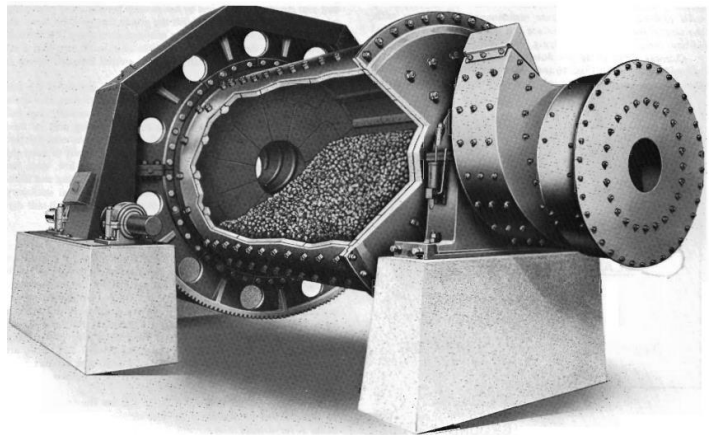
### 3.4.1. Kulové mlýny

Ve farmaceutickém průmyslu se pro velmi jemné mletí využívají mlýny s volně uloženými mlecími tělesy, konkrétně kulové mlýny (obr. 39 a 40). Základním konstrukčním prvkem je válcová nebo kuželová komora. Tato komora je vyložena otěruvzdorným materiálem. Uvnitř této komory se pak nachází samotná mlecí tělesa. U kulových mlýnů se jedná o ocelové nebo keramické mlecí koule. Průměr koulí by měl být zhruba  $1/20$  průměru bubnu. Samotný mletý materiál se nachází v komoře spolu s mlecími koulemi.

Důležité je stanovení otáček bubnu tak, aby se mlecí koule vlivem odstředivé síly dostaly na povrch bubnu a aby přepadávali těsně před horní úvratí. Tak se zajistí maximální účinnost rozpojování materiálu.



Obrázek 39; Schéma kulového mlýnu [2]



Obrázek 40; Průmyslový kulový mlýn [27]

Kulové mlýny se mohou využívat jak pro suché, tak pro mokré mletí. Mohou také pracovat kontinuálně, kdy je materiál do bubnu vnášen a vynášen dutou osou. Výsledné velikosti částic dosahují desítek  $\mu\text{m}$ .

Nevýhodou pro takové stroje by mohly být abrazivní materiály, které by mohly způsobovat erozi mlecích koulí a kontaminovat výsledný produkt. [2] [26]

### 3.4.2. Perličkové (kuličkové) mlýny

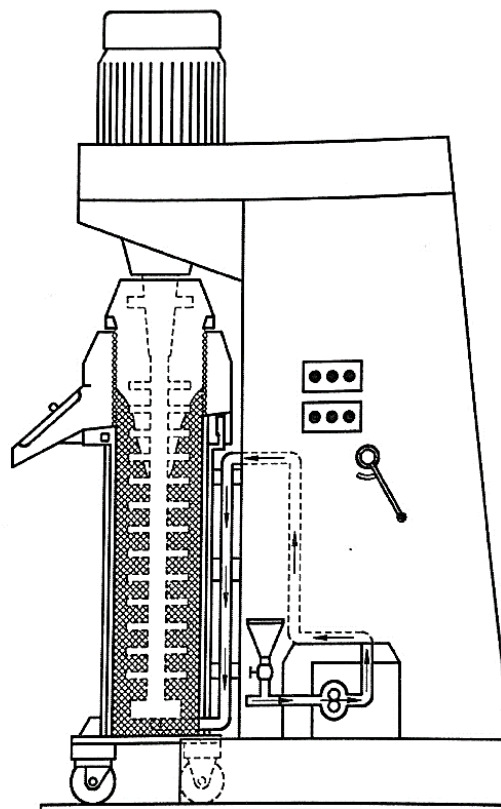
Další ze zástupců strojů s volně loženými mlecími tělísky je perličkový mlýn (obr. 41). Konstrukčně se jedná o vertikální válcovou komoru, ve které se nachází mlecí kuličky o velikosti  $1 \div 10$  mm. Do této nádoby je zespoda přiváděn materiál, který se má rozemlít. Seshora je přivedena rotující hřídel, na které jsou připevněny speciálně tvarované elementy, typicky se jedná o disky poskládané nad sebou. Tyto elementy udělují mlecím kuličkám pohyb potřebný pro rozpojování.

Perličkové mlýny se mohou využívat pro suché mletí, ale častěji se používají pro mletí různých suspenzí. Při mletí vzniká velké teplo, a proto jsou tato zařízení opatřena chladícím pláštěm. Dále musí být zajištěno kvalitní těsnění hřídele.

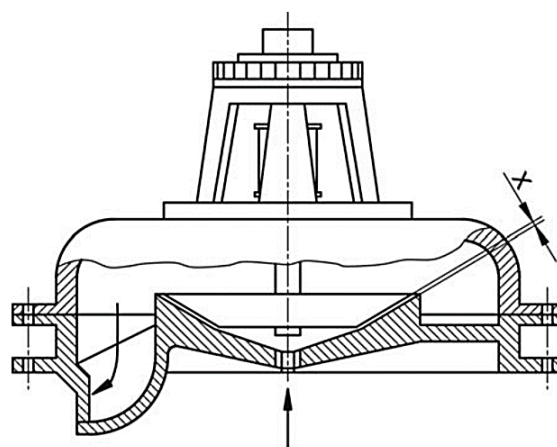
Tato zařízení dokáží rozemlít vsádku na konečných  $3 \div 5$   $\mu\text{m}$ . Jsou tak vhodná na opravdu jemné mikromletí. [2] [26]

### 3.4.3. Koloidní mlýny

Tento druh mlecího zařízení se používá na to úplně nejjemnější mletí (obr. 42). Ke svému fungování se u něj využívá smykových sil, které způsobí smykové rozpojování. Každý konkrétní stroj je trochu odlišný, ale principiálně se jedná o komolý kuželovitý rotor, který rotuje v kuželovitém statoru. Mezera mezi nimi se pohybuje v řádech desítek mikrometrů a nastavuje se mikrometrickým šroubem. Rotor se pak otáčí velkou obvodovou rychlostí  $25 \div 125$  m/s. Materiál může být přiváděn shora i zdola.



Obrázek 41; Schéma vícediskového perličkového mlýnu [2]



Obrázek 42; Schéma koloidního mlýna [2]

Materiál může být suchý, čímž vznikne velmi jemný prášek, nebo mokrý, ze kterého se po rozemletí stane jemná suspenze. Zpracování musí být velmi přesné, protože jakékoliv nuance ve vzdálenosti mezi rotorem a statorem by zapříčinily jeho nesprávné fungování. Dále bývá konstrukčně vybaven cirkulační trubicou pro opětovné rozemletí (obr. 43). Jemnost mletí dosahována v koloidních mlýnech je do 1  $\mu\text{m}$ . [2] [26]



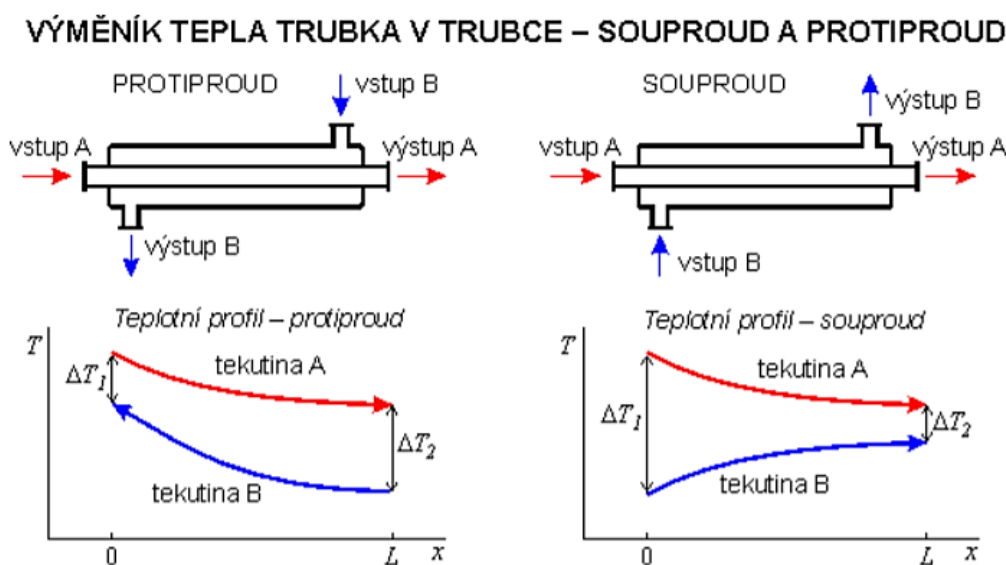
*Obrázek 43; Příklad koloidního mlýna používaného pro farmaceutické účely [28]*

## 3.5. Výměníky tepla

### 3.5.1. Výměníky typu trubka v trubce

Prvním typem zařízení pro výměnu tepla je výměník navržený jako trubka v trubce. Jeho konstrukční uspořádání je velmi jednoduché a jak už sám název napovídá, jedná se o dvě soustředné trubky o různých průměrech. Ve vnitřní trubce a ve vzniklém meziprostoru mezi trubkami proudí dvě různé tekutiny o různých teplotách. K přestupu tepla dochází skrze teplosměnnou plochu, kterou je v tomto případě stěna menší trubky.

Tok tekutin může být buď souproudý nebo protiproudý (obr. 44). Přestože protiproudý způsob provedení bývá zpravidla používanější, hlavně kvůli výhodnějšímu střednímu logaritmickému teplotnímu rozdílu, tedy k efektivnějšímu využití energie teplého toku, tak ve farmacii se používá spíše souproudý způsob provedení. Je to kvůli tomu, že v případě protiproudu jsou na jednom konci maximální a na druhém konci minimální teploty, a tímto teplotním rozdílem se u některých látek mohou tvořit usazeniny a to je ve farmacii velký problém.

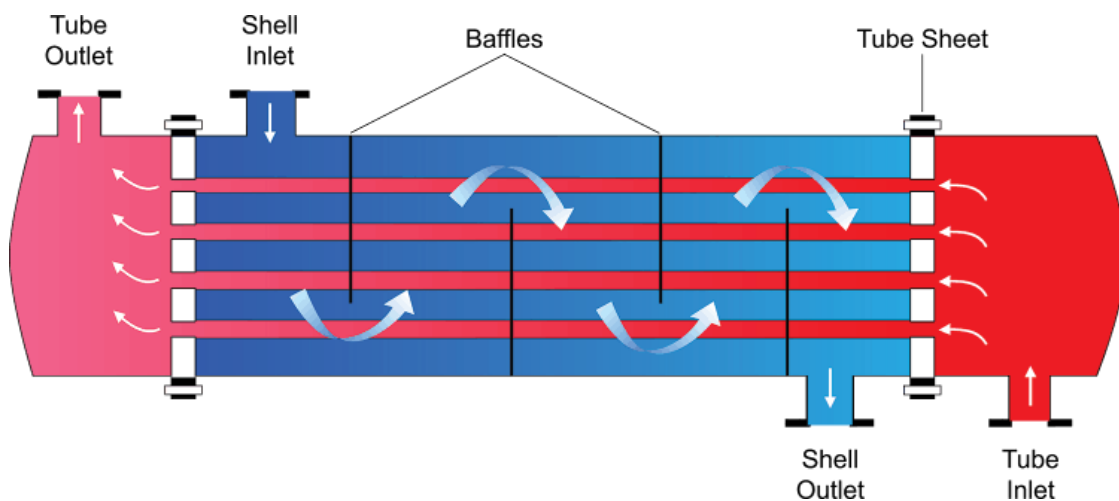


Obrázek 44; Schéma a teplotní profily souproudého a protiproudého provedení [29]

Ve farmaceutickém průmyslu se používají různá specifika konstrukce těchto zařízení. Tím hlavním je rozebratelná konstrukce, což umožňuje čistitelnost a sanitaci. Dále se provádějí všemožné úpravy tvaru povrchů trubek pro lepší účinnost přenosu tepla. Jedná se například o žebrování a rýhování, a to jak podélné, tak příčné. [3] [7] [29] [30]

### 3.5.2. Trubkové výměníky tepla

Trubkové výměníky patří mezi nejpoužívanější typ výměníku tepla v průmyslu. Princip je podobný výměníku typu trubka v trubce, nicméně je zde pár odlišností, a to hlavně v konstrukci (obr. 45). V tomto případě máme více trubek, které mají mezi sebou přesné mezery a v jejich poloze je drží trubkovnice (Tube sheet). Všechny trubky jsou umístěny v opláštěné nádobě a protéká skrz ně ohřívaná/oteplovaná tekutina. V prostoru mezi trubkami a trubkovnicemi proudí médium, které má za úkol ohřívat/ochlazovat výslednou kapalinu, pro farmacii se používají páry. Aby tento děj probíhal ve všech místech nádoby rovnoměrně, instalují se mezi trubky přepážky, které jsou uspořádány tak, aby ohřívající/ochlazující tekutina protékala všemi místy.



Obrázek 45; Schéma plášťového výměníku s rovnými trubkami [32]

Pro farmaceutické účely se používají spíše menší zařízení s menším počtem trubek. Výhodou je čistitelnost trubek, a to i mechanicky, nebo případná snadná výměna trubky. Na druhou stranu se musí řešit problém s tepelnou dilatací, protože změna teplot způsobuje roztahování a zkracování materiálu. To se řeší různými způsoby např. pružným zvlněním pláště nebo pružnými ucpávkami, které ale musí stále plnit svoji funkci těsnění, aby nedocházelo k prolínání tekutin. Dalším řešením je uspořádání trubek do tvaru „U“ (obr. 46). Toto řešení je použitelné pouze pro kapaliny, které se neusazují, protože trubky se dají vzhledem k jejich tvaru čistit pouze chemicky. [3] [7] [29] [30] [31]

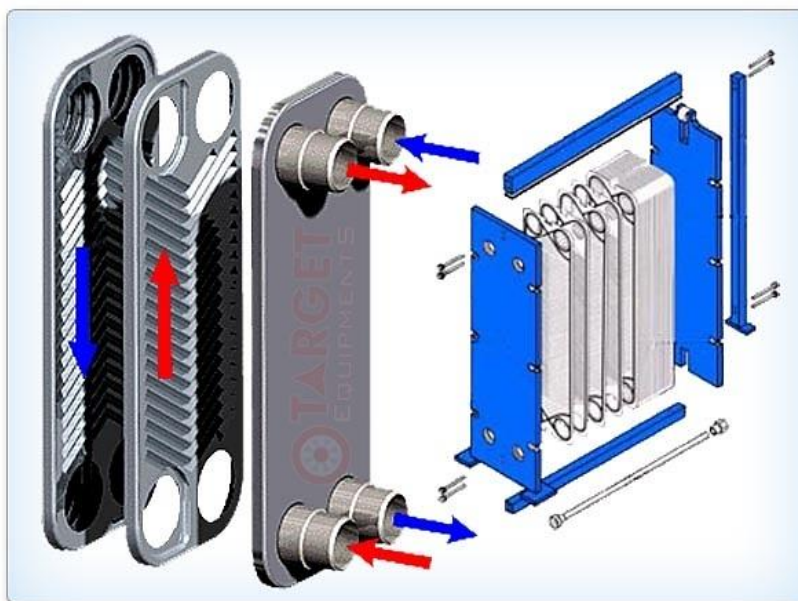


Obrázek 46; Farmaceutický výměník tepla [33]



### 3.5.3. Deskové výměníky tepla

Dalším hojně používaným typem zařízení pro výměnu tepla je deskový výměník (obr. 47). Konstrukčně se skládá ze svazku tenkých zvlněných desek, ve kterých jsou otvory pro potrubí, skrz které proudí obě kapaliny. Desky bývají lisovány z plechů a mývají tloušťku 0,4 – 1 mm. Díky speciálnímu uspořádání otvorů v rozích jednotlivých desek proudí kapaliny vždy střídavě a protiproudem. Teplo se převádí přes celou plochu desek a kvůli protiproudému toku je zajištěna maximální možná účinnost přestupu tepla. Svazek desek je ukotven mezi dvěma přítláčnými deskami a ty jsou udržovány ve správné poloze horní a dolní příčnou tyčí, kdy spodní je zároveň vodící tyč. Celá konstrukce je spojena šrouby.



Obrázek 47; Schéma deskového výměníku tepla [34]

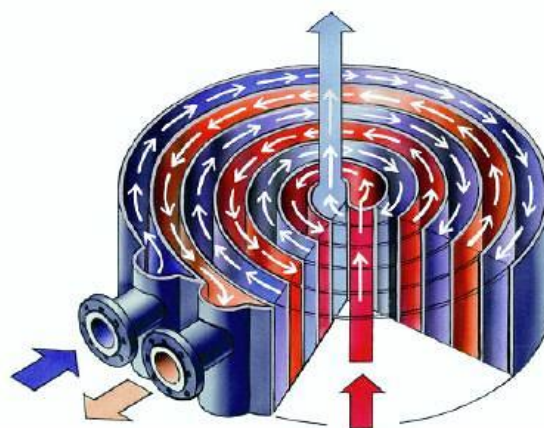
Mezi jednotlivými deskami se nachází těsnění, aby kapaliny neunikaly do okolí. Dále mají desky speciálně tvarované žebrování, které napomáhá ke zvětšení teplosměnné plochy a zároveň ke vzniku vírů, které také zvyšují účinnost výměny tepla. Vzhledem k tomu, že mezi jednotlivými deskami je mezera 3 ÷ 5 mm, je kladen důraz na to, aby se kapaliny neusazovaly.

Spojení desek může být buď pevné (svařované nebo pájené), nebo mohou být desky rozebíratelné. První způsob je nevýhodný kvůli čistitelnosti, proto se dá použít jen pro určitý druh kapalin. Ve farmacii se více využívají rozebíratelné výměníky, které se snadno čistí, a zároveň je možné měnit počet desek kvůli přesné změně teplot na vstupu a výstupu. Musí se však řešit kvalitní utěsnění, a to především za vyšších tlaků. Teplotní limity se u rozebíratelných výměníků pohybují od -35 °C do +200 °C a pracovní tlaky mohou být maximálně 2,5 MPa. [3] [7] [29] [30] [31]

### 3.5.4. Spirálové výměníky tepla

Spirálové výměníky tepla jsou v principu deskové výměníky s tím rozdílem, že u těchto zařízení se jedná o nejčastěji dvě desky spirálově stočené kolem jedné osy (obr. 48). Tyto desky jsou od sebe úplně odděleny, aby nedošlo ke smíchání kapalin. Tato média zpravidla proudí v protiproudu. Díky zakřivení je vyšší intenzita přestupu tepla a je potlačen přechod do turbulentního proudění.

U těchto zařízení je výhodou jejich menší velikost v poměru velikosti teplosměnné plochy. Dále pak velmi malý sklon k zanášení díky povětšinou hladkému povrchu, takže je lze použít i pro kapaliny s vláknitými materiály a jinými přísadami. Spirálový výměník má také samočisticí schopnost. Pokud dojde k naplavení nečistot do spodní části spirály, zmenší se průměr a tím se zvýší rychlost proudění tekutiny, což způsobí odstranění nánosů. Další výhodou jsou také velmi malé tlakové ztráty. Nevýhodou jsou menší tlaky provozu a nutnost kvalitního těsnění. [3] [7] [29] [30] [31]



Obrázek 48; Schéma spirálového výměníku tepla [35]

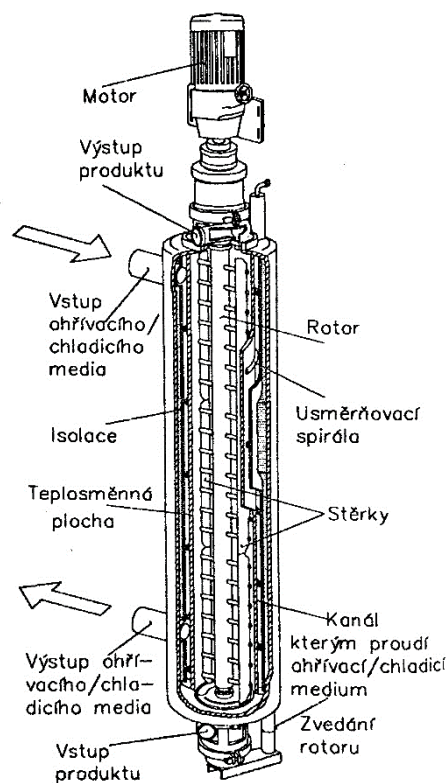
### 3.5.5. Výměníky se stíraným povrchem

Speciálním typem ohřevu kapalin používaném ve farmacii je ohřev pomocí výměníku se stíraným povrchem (obr. 49). Tento typ se využívá pro velmi viskózní materiály, které by jiné výměníky nezvládly.

Konstrukčně je to trubka v trubce, kdy ve vnitřní trubce se nachází ohřívané/ochlazované médium, které je mícháno stěrkami poháněnými motorem. Ohřívací/chladicí médium se nachází v mezi prostoru trubek. Z vnějšku je celé zařízení izolované.

Hlavní výhoda spočívá v tom, že stěrky průběžně vsádku promíchávají a nedochází tak k lokálnímu přehřátí/přechlazení, proto se toto zařízení používá na různé krémy, pasty a obecně pro zpracování termolabilních látek.

[3]

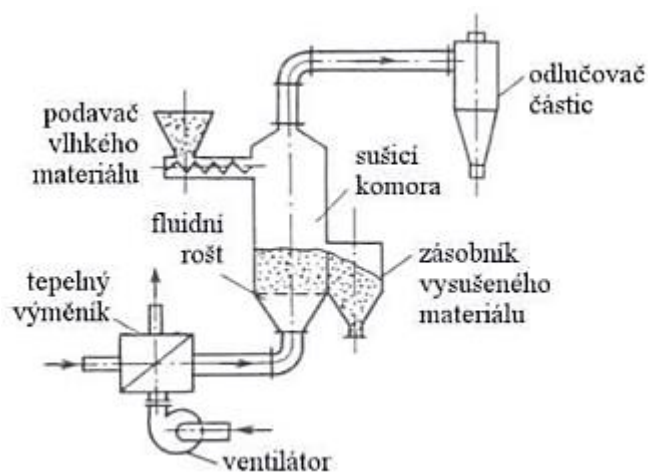


Obrázek 49; Schéma výměníku se stíraným povrchem [3]

## 3.6. Sušárny

### 3.6.1. Fluidní sušárny

Fluidní sušárny jsou zařízení pracující pomocí konvektivního přenosu tepla. Konstrukčně se jedná o sušící komoru, ke které jsou připojena další zařízení. V sušící, většinou válcové komoře je ve spodní části fluidní děrovaný rošt s otvory přesně velkými tak, aby jimi prošel vzduch, ale zároveň sušený materiál nepadl skrz ně dolů. Tento materiál je většinou přiváděn automatickým



Obrázek 50; Schéma fluidní sušárny [8]

podavačem vlhkého materiálu. Vzduch je hnán ventilátorem a je ohříván v tepelném výměníku na přesně stanovenou teplotu. Dále proudí přes rošt a udržuje sušený materiál ve vznosu. Materiál se postupně vysušuje, a tím klesá jeho hmotnost, takže ho síla vzduchu odnese do zásobníku na vysušený materiál. Horním otvorem odchází vzduch, ve kterém jsou přebytečné částice materiálu odlučovány odlučovačem částic.

Ve farmacii se používají různé druhy těchto sušáren. Mohou být buď jednokomorové, které slouží spíše pro laboratorní účely a menší dávky materiálu, nebo mohou být vícekomorové pro větší průmyslovou výrobu.

Tato sušárna se používá především na sušení sypkých materiálů, ale dá se použít i na granulované, a dokonce i na pastovité látky.

Výhody má v menších rozměrech, malých energetických nárocích a nízkých tlakových ztrátách.



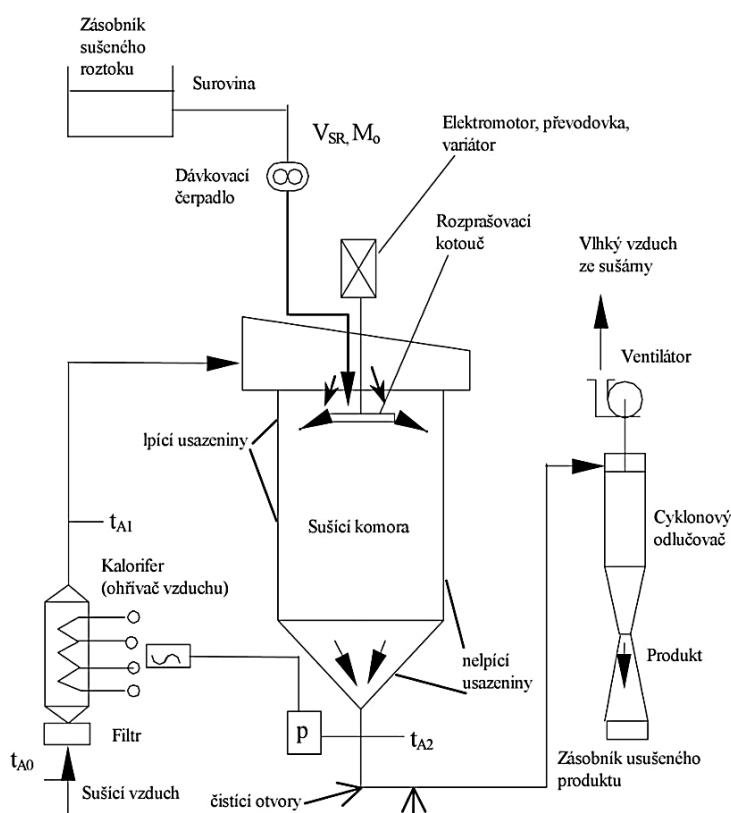
Obrázek 51; Fluidní sušárna používaná ve farmacii [38]

Speciálním typem fluidní sušárny je vibrofluidní sušárna. Její specifikace spočívá v tom, že rošt, na kterém je vlhký materiál, vibruje, a tím napomáhá k rovnoměrnějšímu vysušení. [3] [8] [36] [37]



### 3.6.2. Rozprašovací sušárny

Vůbec nejpoužívanějším typem sušáren pro farmaceutický průmysl jsou rozprašovací sušárny (obr. 52). Roztok sušeného materiálu je přiváděn ze zásobníku dávkovacím čerpadlem do sušicí komory. Před samotným vstupem do komory se musí dezintegrovat na malé kapičky (o průměru  $10 \div 100 \mu\text{m}$ ), a to pomocí trysky nebo rotačního rozprašovacího kotouče (obr. 53). Takto rozprášená suspenze narazí v komoře na proud horkého suchého vzduchu. Ten je přiváděn shora a je filtrován a ohříván v kaloriferu. Poté co se kapičky setkají s horkým médiem, následuje velmi rychlé odpaření vody z povrchu částic. Ty dále už jako vysušený jemný prášek dopadají na kónické dno komory, kde jsou stírány pomocí lopatek a dále dopravovány skrze čistící otvory do cyklonového odlučovače, kde jsou oddělovány od sušícího média.



Obrázek 52; Schéma rozprašovací sušárny [37]



Obrázek 53; Nahoře – rozprašovací trysky, dole – rozprašovací rotační disk [39] [40]

Velká výhoda rozprašovacích sušáren spočívá v tom, že celý proces sušení probíhá v řádu sekund, a tak se částičky sušeného materiálu nestihnou znehodnotit v důsledku vysoké teploty. To je bezesporu velká výhoda pro výrobu léčiv, kde je klíčové nijak neznehodnotit výsledný produkt.

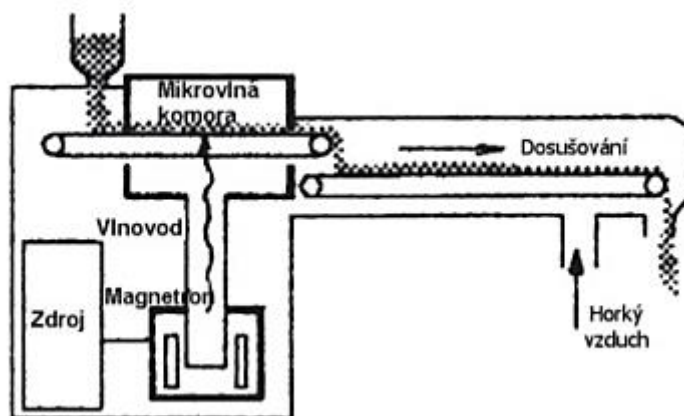
Nevýhodou může být poměrně časově náročné čištění a velké energetické nároky na ohřev. [3] [8] [36] [37]

### 3.6.3. Mikrovlnné sušárny

Mikrovlnné sušárny mohou být z konstrukčního hlediska velmi různorodé. Proto zde budou popsány pouze základní prvky těchto zařízení a princip jakým vysoušení u tohoto druhu sušáren probíhá (obr. 54).

Základní částí je mikrovlnná komora, ve které je umístěn dopravník, na kterém se nachází sušený materiál. Samotný ohřev probíhá pomocí mikrovln, které vytváří magnetron a tyto mikrovlny jsou do komory dopravovány pomocí vlnovodu.

Dále bývají mikrovlnné komory vybaveny dosušovací komorou, kde probíhá fáze dosušování pomocí konvekčního ohřevu. Efektivnost konvekčního ohřevu je po mikrovlnném sušení až trojnásobná.



Obrázek 54; Schéma mikrovlnného sušení [3]

Princip mikrovlnného ohřevu spočívá v tom, že voda ve vysokofrekvenčním elektromagnetickém poli extrémně rychle mění svoji polaritu, a to vyvolává oscilační vibrace. Molekuly se rozkmitají a začnou do sebe narážet. To se projeví přeměnou mikrovlnné energie na energii tepelnou a kinetickou. Voda se tak vypařuje nejen teplem, ale je i vytlačována z materiálu.

Vzhledem k tomu, že mikrovlny působí pouze na vlhká místa, má tento typ sušení vysokou rovnoměrnost zbytkové vlhkosti. Ta je při mikrovlnném sušení extrémně malá. Další výhodou spočívá v tom, že se na povrchu materiálu nevytváří žádná kůrka a materiál má jemnou strukturu. Také je tento typ velmi rychlý v porovnání s ostatními typy sušení.

Nevýhodou by mohla být skutečnost, že mikrovlnné pole nemá ve všech místech stejnou intenzitu, a mohlo by dojít k lokálnímu přehřátí, či dokonce spálení materiálu. To se však v praxi řeší pohyblivým pásem. [3] [8] [36] [37]

### *3.7. Materiály a povrchové úpravy*

Pro farmaceutické stroje se používají různé materiály, nicméně mezi úplně ty nejpoužívanější patří bezesporu nerezové korozivzdorné ocele. Mezi hlavní využívané typy ocelí patří chrom-niklová austenitická ocel 1.4301 a 1.4306. Tyto oceli jsou dobře svařitelné, mají dobrou tažnost za studena, dobře se ohýbají a jsou dobře leštitelné. Obrobitelnost těchto ocelí není příliš dobrá a je potřeba použít ostré nože.

Dále se používá kyselinovzdorná chrom-nikl-molybdenová ocel 1.4404 s nízkým obsahem uhlíku do 0,03 %. Má výrazně zvýšenou odolnost proti všem typům koroze. Je velmi dobře svařitelná a leštitelná. Její výhodou je, že po svařování si ocel zachovává svou vysokou odolnost proti mezikrystalové korozi a vyznačuje se velice dobrými mechanickými vlastnostmi při lisování, ohýbání a tažení.

Pro vysoce korozivní materiály se využívají slitiny na bázi niklu Hastelloy C276. Tyto slitiny jsou mnohem více odolné proti korozi než běžné nerezové oceli, také jsou dobře svařitelné a lisovatelné, nicméně jsou mnohonásobně dražší, a tak se používají jen tam, kde je to opravdu nutné.

Alternativou bývají duplexní oceli, které jsou tvrdší, odolnější proti otěru a odolnější proti korozivnímu prostředí než nerezové oceli, jsou však levnější než slitiny Hastelloy. Zároveň mají dvojnásobně větší mez kluzu než austenitické oceli.

Dále je možné využít i uhlíková ocel, je však potřeba ji opatřit povrchovou úpravou smaltování. To zajistí dostatečnou korozivní ochranu před agresivními látkami.

Povrchové úpravy ocelí jsou nejčastěji leštění nebo broušení. Používá se také elektrolytické leštění korozivzdorných ocelí. Mezi další povrchové úpravy patří různé povlaky, např. fluoroplatové.

Další používané materiály jsou bezesporu různá provedení laboratorních skel, keramika, titan, tantal a v neposlední řadě také různé druhy plastů. [41] [53] [54]

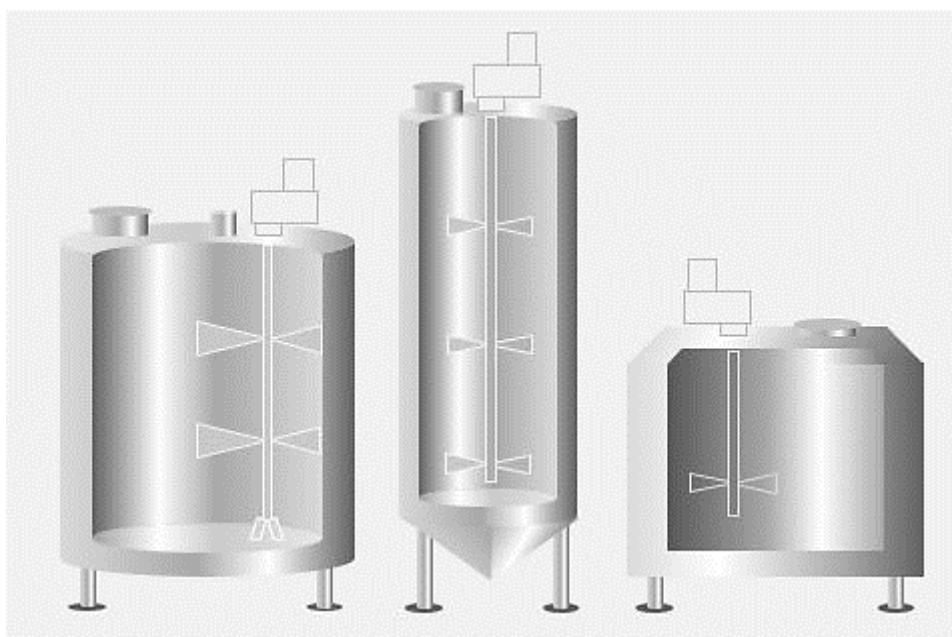
## 4. Návrh a konstrukce míchacího zařízení pro farmaceutický průmysl

Tato kapitola bude věnována samotnému návrhu a popsání specifik konstrukce zařízení pro míchání ve farmaceutickém průmyslu. První podkapitola bude věnována obecnému popsání částí nádoby a následné specifikaci, které druhy z těchto částí jsou vhodné pro zařízení používaná k výrobě léčiv. Další podkapitola je zaměřena na mechanická rotační míchadla a jejich specifika. Ve třetí podkapitole se zaměřím na to, jak se podle požadované finální podoby a vlastnostem vstupního materiálu volí procesní parametry míchacího zařízení, na základě kterých se upravují samotné díly celého aparátu.

### 4.1. Konstrukce aparátu

#### 4.1.1. Tvar nádoby

Základní používané nádoby pro míchání jsou válcové vertikální nebo horizontální a nádoby se čtvercovým půdorysem (obr. 55). Ve farmaceutickém průmyslu se pro míchání používají výhradně vertikální válcové nádoby. Nejvíce používané jsou nádoby s poměrem výšky



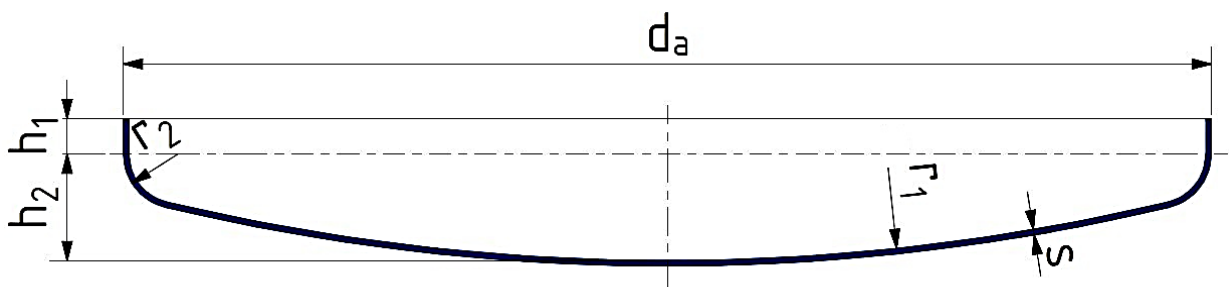
Obrázek 55; Proporcionálně odlišné vertikální válcové nádoby [43]

a průměru 1:1. Mohou se použít i vyšší a užší nádoby, nebo naopak mělké nádoby s větším průměrem. Takové změny proporcí však zásadně mění celý proces míchání a je potřeba tomu přizpůsobit všechny části reaktoru, např. přidáním dalších pater nebo zvětšení průměru míchadla.

Dále se většinou míchá v podtlakových nádobách a tomu je potřeba přizpůsobit tloušťku stěny nádoby z pevnostního hlediska. [2] [41] [42]

### 4.1.2. Dno a víko nádoby

Pro konstrukci dna nádoby je možné volit dno ploché, kuželovité nebo klenuté. Ploché dno se konstruuje lehce nakloněné tak, aby se dosáhlo co nejlepšího odtoku vsádky. Nicméně pro farmacii nemusí být takový odtok dostatečný. Kuželové dno má v tomto ohledu mnohem lepší vysoušení, nicméně nesmí být příliš hluboké. To by zapříčinilo špatné pomíchávání, obzvláště pokud by bylo ve vsádce větší množství pevné látky. Poslední volbou je dno klenuté (obr. 56). To je výhodné hlavně kvůli tomu, že nemá žádné ostré hrany a neobsahuje tak žádná místa, kde by se mohl usazovat materiál. Pro různé účely se volí mělkí nebo hlubší klenuté dno. Dno se ve většině případů přivařuje k nádobě. Rozměry klenutých den jsou normalizované a např. pro hluboce klenuté dno platí  $r_2 = 0,1 \cdot d_a$ .



Obrázek 56; Klenuté dno firmy Slawinski [44]

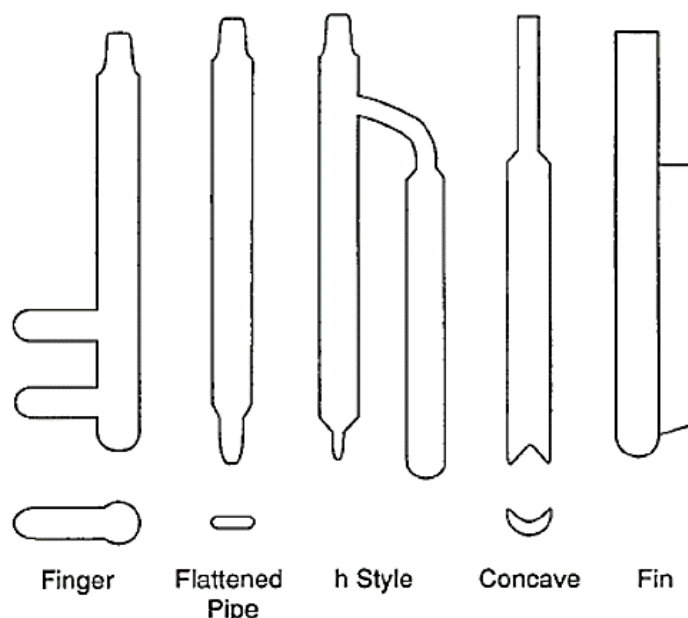
Víko nádoby může mít stejné tvary jako dno, tedy může být ploché, kuželovité nebo klenuté. Pro tlakové nádoby se však ploché víko použít nedá, a tak se většinou používá víko klenuté. Dále je potřeba navrhnout, zda bude víko přivařeno nebo bude odnímatelné. U svařeného víka je potřeba zajistit, aby šla hřídel i s míchadlem vyndat a aparát se tak dal vyčistit. Odnímatelná víka mají v tomto ohledu výhodu díky lepšímu přístupu dovnitř reaktoru. Na druhou stranu jsou svou konstrukcí mnohem složitější a tím i dražší. Samotná víka se s nádobou spojí přes příruby na obou částech, a to pomocí šroubů, svorníků nebo různých speciálních řešení.

Konstrukčním problémem je ustavení pohonu, který může být přiveden skrz víko i skrz dno. Proto je potřeba počítat s přítomností pohonu a podle toho víko nebo dno dimenzovat. [2] [41] [42]

### 4.1.3. Narážky a vestavby

Mechanické míchání málo viskózních vsádek pomocí centricky umístěného míchadla způsobuje vznik tangenciálního proudění, které vede ke tvorbě středového víru a tím minimální cirkulaci, která vede ke špatnému promíchávání. Proto se tomuto víru musí zamezit a nejčastěji se tak docílí pomocí nárážek uvnitř reaktoru. Typicky se jedná o vertikální pláty přimontované na plášť nádoby, a to buď čtyři po 90° nebo tři po 120°. Pláty bývají široké kolem desetiny průměru nádoby, což stačí k zamezení středového víru a ke vzniku axiálního a radiálního proudění.

Tyto narážky také bývají připevněny pouze na pár místech a ve většině jejich výšky je mezi nimi a nádobou mezera tak, aby se zamezilo tvorbě usazenin. Bohužel i to je pro farmaceutický průmysl příliš mnoho kritických míst. Na obr. 57 jsou schematicky znázorněny schémata používaných typů narážek.



Obrázek 57; Schémata různých typů narážek [52]

Další možností mohou být různá beznarážková provedení. První, která připadá v úvahu pro farmacii, je vložení topného „hada“ dovnitř zařízení, který také částečně potlačí vznik středového víru. Další eventualita spočívá v samotném umístění míchadla a hřídele. Může se jednat o šikmo položené míchadlo nebo o excentricky vložené míchadlo. Dále se nemusí míchadlo přivádět shora, ale může být konstruováno z boku nebo ze dna nádoby. Všechny tyto možnosti zamezí tangenciálnímu proudění a budou blíže popsány v následujících kapitolách. [2] [41] [42] [52]

#### 4.1.4. Chlazení a ohřev

Při míchání farmaceutických látek je potřeba vsádku v některých případech ohřívat a v některých případech je zase nutné udržovat konstantní teplotu a ochlazovat je, protože při samotném procesu vzniká teplo. K těmto procesům se aplikují různá konstrukční řešení.

Dají se použít různá provedení topných spirál a „hadů“. Jedná se o tvarované trubky, které jsou vloženy přímo do vsádky. Vzhledem k tomu, že se trubky dostávají do přímého kontaktu se vsádkou, je potřeba zajistit netečnost materiálu, ze kterého jsou zhotoveny. Mohou to být spirálové trubky obtočené okolo hřídele nebo se může využít narážkových systémů. Uvnitř nich cirkuluje ochlazující/ohřívající médium a dochází k přestupu tepla. Jejich výhoda spočívá v tom, že se kvůli nim nemusí nijak zvětšovat tloušťka nádoby.

Pro farmacii je nejvýhodnější použití duplikátorového pláště nádoby, kdy se jedná o velice jednoduché a elegantní řešení. Konstrukčně je to v podstatě dvojitý plášť, ve kterém je mezera a uvnitř ní protéká médium, které ochlazuje nebo otepluje vsádku uvnitř nádoby. Dále se může do duplikátorového pláště vložit usměrňovací spirála pro lepší proudění média. Musí se však počítat s tím, že takové řešení podstatně zvětší celkové rozměry zařízení. [2] [41] [42]

## 4.2. Rotační míchadla a jejich části

### 4.2.1. Umístění míchadla

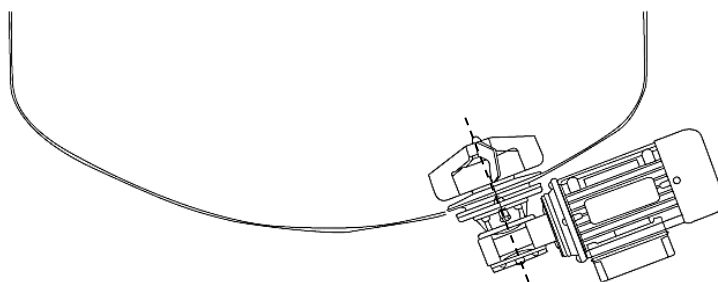
Při mechanickém míchání je nejdůležitější částí celého zařízení samotné míchadlo. Na základě jeho tvaru a umístění se odvíjí veškeré procesy v průběhu míchání. V této podkapitole budou ukázány základní způsoby umístění mechanického míchadla.

Nejčastěji jsou míchadla umístěna centricky v ose nádoby a jsou přiváděna shora. Takové umístění zajistí rovnoměrné míchání do všech směrů. Pokud je nádob vyšší, než je její průměr, je možnost umístit tzv. etážová míchadla (obr. 55 uprostřed), aby se zamezilo „mrtvým místům“, kde by vsádka nebyla dostatečně promíchávána. Etážová míchadla jsou prakticky dva nebo více míchadel umístěných na společné hřídeli.

Vlastnost centricky umístěných míchadel je, že tvoří středový vír. Ten se eliminuje přidáním narážek, ale jak bylo popsáno v kapitole 3.1.3, taková konstrukce není příliš vhodná pro farmacii.

Vhodnější řešení je přívod míchadla shora, ale excentricky (obr. 55 vpravo). V takovém případě jsou použita stejná míchadla jako při centrickém míchání, ale hřídel je umístěna mimo osu, a tím pádem se potlačí středový vír i bez použití narážek.

V poslední době jsou velmi využívána, a to především ve farmacii, míchadla s magnetickou spojkou umístěna excentricky na dně nádoby (obr. 58). Jejich princip a specifika budou popsány v následujících kapitolách. [2] [41] [42]



Obrázek 58; Míchadlo s magnetickou spojkou umístěno excentricky ve dně nádoby [41]



#### 4.2.2. Těsnění hřídelí

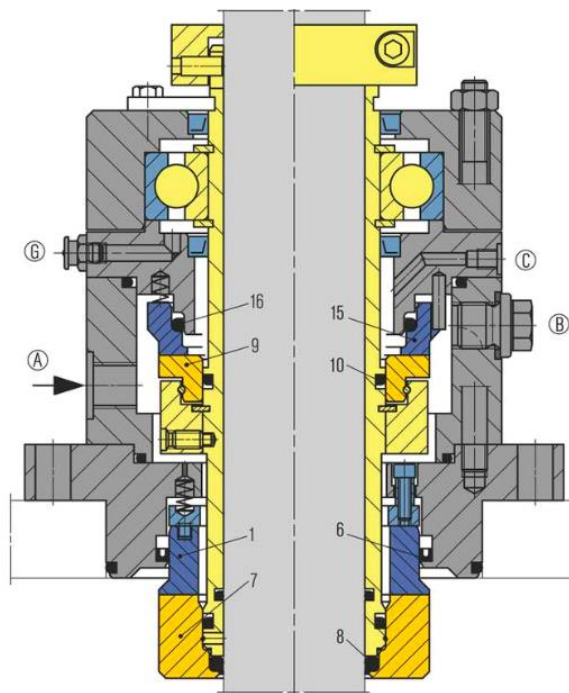
Vzhledem k tomu, že hřídele míchadel prochází skrz stěny nádoby je potřeba použít těsnící ucpávky, což je především ve farmacii velmi důležité, protože okolí nesmí kontaminovat vsádku.

Pro míchadla s magnetickou spojkou odpadá nutnost použití těsnění, protože v podstatě nemají žádnou rotační hřídel, která by procházela skrz nádobu a části, které procházejí nádobou, jsou k ní přivařeny, což zajistí dokonalé těsnění.

Prvním příkladem jsou ucpávkové šňůry napuštěné mazivem. Tyto šňůry se obtočí kolem hřídele a přitlačí se pouzdem. Jejich nízká životnost a nedostatečné těsnění však pro farmaceutický průmysl není příliš použitelné. Také se rychle opotřebují a mohly by kontaminovat vsádku.

Další možností je použití hřídelových těsnících kroužků, tzv. gufer. Jedná se o tvarované pryžové kroužky, které pružina tlačí směrem ke hřídeli, a to zajistí těsnění. Vzhledem k tomu, že neobsahují žádné rotační části, tvoří se mezi nimi a hřídelí třením teplo, a to způsobuje jejich opotřebení a následnou ztrátu těsnících vlastností. Také je nelze použít pro tlakové nádoby. Z těchto důvodů své uplatnění ve farmacii rovněž příliš nenalezou.

Naopak vhodná a využívaná těsnění ve farmaceutickém průmyslu jsou mechanické ucpávky, a to především dvojitě mechanické ucpávky (obr. 59). Existuje celá řada různých provedení těchto ucpávek, ale v principu se jedná o ucpávku, která má rotační a pevnou část. Pevná vnější část, kterou tvoří pouzdro, je připevněna k přírubě na nádobě a utěsněna těsnícími kroužky. Rotační část je připevněna ke hřídeli a od pevné části je tlačena sérií pružin a různých pryžových ucpávek. Většinou ji také tvoří ložiska. Dále je uvnitř přítomno mazací médium, pro farmaceutické účely je nejvhodnější plyn, takže při případné kontaminaci pronikne do vsádky pouze tento plyn.

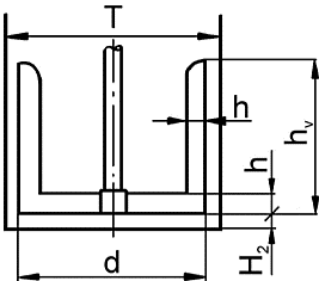
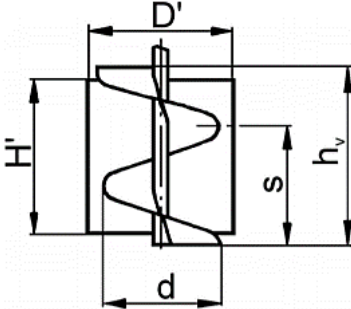
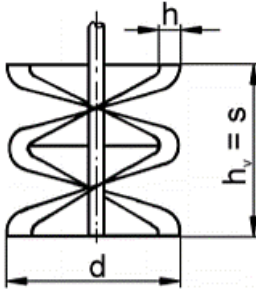
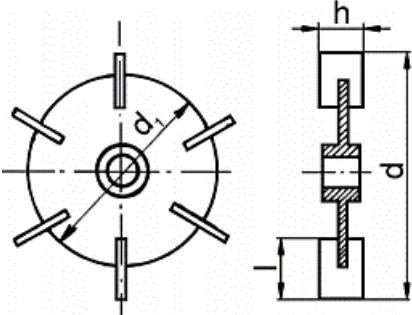


Obrázek 59; Dvojitá mechanická ucpávka firmy EagleBurgmann [45]

Dvojitá mechanická ucpávka zajišťuje dokonalé těsnění. [2] [41] [42] [45] [46]

### 4.2.3. Typy míchadel

Mechanických rotačních míchadel existuje nepřeborné množství a jejich výběr závisí na tom, jaký typ proudění požadujeme pro naši vsádku. Norma CVS 69 1013 skrývá základní typy mechanických míchadel a jejich geometrické parametry. V následující tabulce, která čerpá ze skript *Hydrodynamické procesy II (Rieger, Novák, Jirout; 2005)*, jsou základní používané typy míchadel, pro které jsou zhotoveny příkonové a homogenizační charakteristiky, kterým se budu věnovat v následujících kapitolách. [2]

Číslo	Název a norma	Schéma	Geometrie
1	Kotvové míchadlo CVS 69 1014		$T / d = 1,11$ $h_v / d = 0,8$ $h / d = 0,12$ $H_2 / d = 0,055$
2	Šroubové míchadlo s usměrňovacím válcem CVS 69 1028		$T / d = 2$ $h_v / d = 1,5$ $s / d = 1$ $D' / d = 1,1$ $H' / D' = 1,15$
3	Pásové míchadlo CVS 69 1029		$T / d = 1,05$ $h_v / d = 1$ $s / d = 1$ $h / d = 0,1$
4	Turbínové míchadlo s dělicím kotoučem CVS 69 1021		$T / d = 3 \div 4$ $h / d = 0,2$ $1 / d = 0,25$ $d_1 / d = 0,75$ 6 lopatek

5	Šestilopátkové míchadlo se šikmými lopatkami CVS 69 1020		$T / d = 3 \div 4$ $\alpha = 45^\circ$ $h / d = 0,20$
6	Třílopatkové míchadlo se šikmými lopatkami CVS 69 1025.3		$T / d = 3 \div 4$ $\alpha = 45^\circ$ $h / d = 0,20$
7	Vrtulové míchadlo s konstantním stoupáním šroubovice CVS 69 1019		$T / d = 3 \div 4$ $s / d = 1$ $h / d = 0,22$ $R / d = 0,4$ $R_1 / R = 0,16$
8	Zubové míchadlo CVS 69 1038.1, .2		$T / d = 2 \div 4$ <i>provedení 1</i> $h / d = 0,1$ $d_2 / d = 0,8$ <i>provedení 2</i> $h / d = 0,075$ $d_2 / d = 0,85$

Tabulka 1; Hlavní typy míchadel [2]

Kotvová, šroubová a pásová míchadla jsou pomaloběžná a používají se pro viskózní vsádky. Turbínová, vícelopátková, vrtulová a zubová naopak slouží pro rychloběžné míchání nízkoviskózních látek.

Z těchto základních typů míchadel vychází celá řada hydrodynamicky optimalizovaných míchadel, tzv. hydrofoil (obr. 60). Firmy zabývající se výrobou a vývojem míchadel (např. Techmix, Chemineer, Lightnin, Ekato, ...) konstruují nejrůznější tvary, například ohýbáním nebo



Obrázek 60; Hydrofoil míchadla od firem (zleva) Techmix, Ekato a Lightnin [47] [48] [49]

speciálním tvarováním, které jsou vhodné pro různé účely, a je tak na konstruktérovi aparátu, aby vybral ten nejvhodnější typ, protože geometrie míchadla dokáže zásadně ovlivnit energetické náklady a kvalitu promíchání vsádky.

Samostatnou kategorií jsou míchadla používaná u míchání s magnetickou spojkou, např. firma Alfa Laval takováto zařízení vyrábí a pro farmaceutické účely má ve své nabídce model LeviMag® UltraPure (obr. 61). Princip spočívá v přenosu točivého momentu pomocí magnetické spojky. Část, která je vně nádoby, tvoří elektromotor, který roztáčí hřídel. Na tu je připevněna další hřídel se silnými magnety, a ta je vložena do příruby. Tato příruba je přišroubována k pouzdru, jež je přivařeno ke dnu nádoby. Na toto pouzdro je zašroubováno samotné míchadlo, které obsahuje stejný počet magnetů, aby se magneticky spojilo s magnetickou hřídelí a mohl se přenášet točivý moment.

Mezi míchadlem a pouzdem vzniká magnetický polštář, skrz který může protékat samotná vsádka. Také se tam dostane čistící kapalina při sanitaci, takže se během ní nemusí míchadlo vyndávat z nádoby. [2] [41] [42] [50]



Obrázek 61; Míchadlo s magnetickou spojkou Alfa Laval LeviMag® UltraPure [50]

### 4.3. Procesní parametry míchadel

Co se týče procesních návrhových parametrů míchadel a nádoby, pak se bavíme hlavně o homogenizaci, přenosu tepla, potřebném příkonu a o chemických reakcích vznikajících při míchání. Všechny tyto operace se navrhují ještě před samotným chodem zařízení a odvíjí se od vlastností vsádky a jejího objemu, dále od času za jak dlouho chceme homogenizace docílit a v neposlední řadě výkonu motoru a jeho schopnosti tento výkon předat samotnému míchadlu.

#### 4.3.1. Homogenizace

Homogenizace označuje proces, při kterém se mícháním směsi vzájemně mísitelných látek dosáhne jedné stejnorodé látky. Dále existuje homogenizace teplotního pole, kdy chceme dosáhnout rovnoměrného teplotního pole v celém objemu vsádky. Pro farmaceutické míchání se homogenizace vsádky používá v drtivé většině případů. Proto se dále zaměřím na stanovení doby homogenizace a na výběr míchadla podle energetického hlediska.

##### *Doba homogenizace*

Doba homogenizace  $t_m$  je čas potřebný k tomu, aby se rozdíl počáteční koncentrace přídavné látky ve vsádce a konečné koncentrace po dokonalém rozmíchání lišil o předem stanovenou hodnotu. Běžně je standard 5 %, pro farmacii se však užívá přísnějších hodnot, a to 2 %. Doba homogenizace se stanovuje experimentálně, např. přidáním barviva do vsádky a následném pozorování, za jak dlouho se barvivo rozmístí po celém objemu vsádky.

Pro stanovení doby homogenizace, nebo naopak podle zvolené doby homogenizace určit otáčky míchadla, by bylo třeba řešit Navier-Stokesovy rovnice a základní rovnici přenosu hmoty. Při míchání jsou hlavní děje konvektivní a turbulentní difúze. Molekulární difúze je možno zanedbat. To nám umožňuje zjednodušit základní rovnici přenosu hmoty a po jejích úpravách za použití inspekční analýzy a zavedení bezrozměrných veličin dostáváme tvar kritéria  $t^*$ :

$$t^* = n \cdot t_m = f(Re), \quad (1)$$

kde  $n$  je počet otáček míchadla [ $\text{ot} \cdot \text{s}^{-1}$ ],  $Re$  je Reynoldsovo číslo, které se při míchání používá v modifikovaném tvaru:

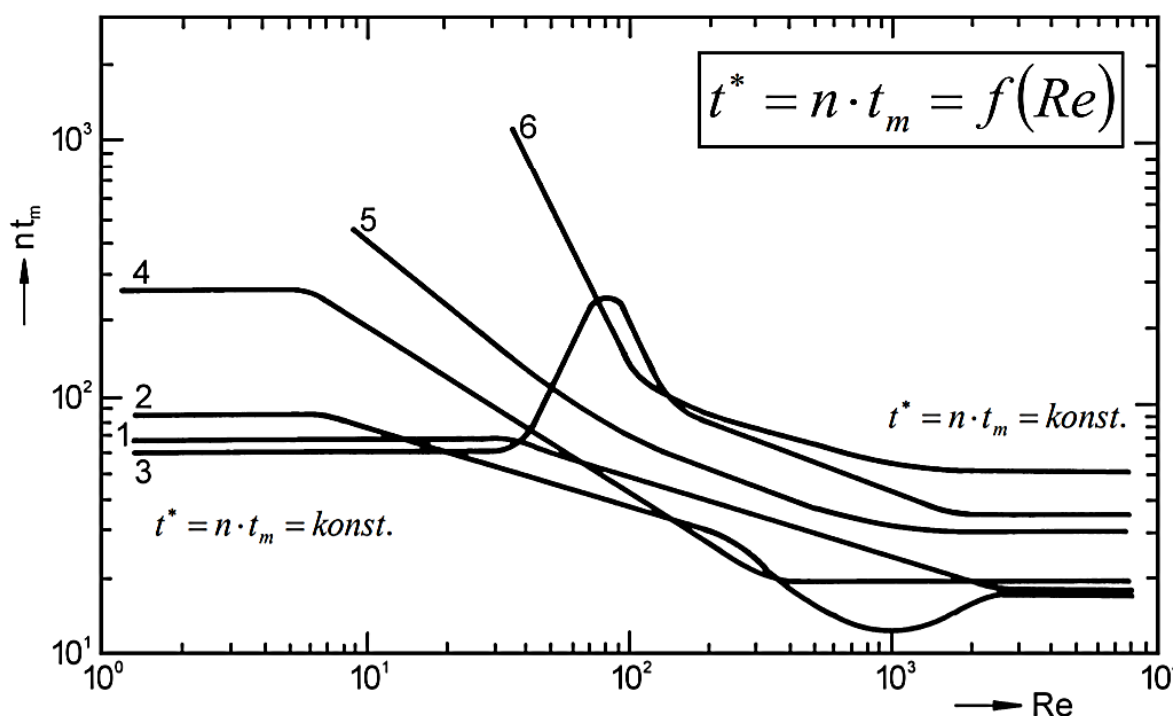
$$Re = \frac{n \cdot d^2 \cdot \rho}{\mu}, \quad (2)$$

kde  $d$  je průměr míchadla [m],  $\rho$  je hustota vsádky [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ],  $\mu$  je dynamická viskozita vsádky [ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ].

V oblasti plouživého proudění, které je pro většinu míchadel do přibližně  $Re = 10$ , a pro oblast turbulentního proudění, které je pro  $Re > 10^4$ , se tvar rovnice (1) upraví na:

$$t^* = n \cdot t_m = konst. \quad (3)$$

Pro většinu pomaloběžných míchadel, uvedených v tabulce (1), byla autory skript *Hydrodynamické procesy II* (Rieger, Novák, Jirout; 2005) změřena a následně vynesena do grafu v logaritických hodnotách závislost kritéria  $n \cdot t_m$  na Reynoldsově čísle  $Re$  (obr. 62, s výjimkou turbínového míchadla č. 6, které je rychloběžné). Vzhledem k tomu, že rychloběžná míchadla běží v turbulentní oblasti, kde je kritérium  $n \cdot t_m$ , je pro ně uvedena pouze tabulka s konkrétními parametry a naměřenou hodnotou kritéria  $n \cdot t_m$  (tab. 2).



Obrázek 62; Závislost kritéria  $n \cdot t_m$  na Reynoldsově čísle  $Re$

1 – šroubové míchadlo (CVS 69 1028), 2 – šroubové míchadlo umístěné excentricky, 3 – pásové míchadlo (CVS 69 1029), 4 – čtyřnásobné lopátkové míchadlo umístěné excentricky, 5 – kotvové míchadlo (CVS 69 10 14), 6 – turbínové míchadlo (CVS 69 1021) [2]

Typ míchadla a norma	T/d	H <sub>2</sub> /d	Hodnota $n \cdot t_m$
Turbínové, CVS 69 1021	3,3	1	51,8
Šestilopátkové, CVS 69 1020	3,3	1	53,1
Třílopatkové, CVS 69 1025.3	3,3	1	60,5

Tabulka 2; Hodnota kritéria  $n \cdot t_m$  pro rychloběžná míchadla [2]

Další hodnoty kritéria  $n \cdot t_m$  a jiných parametrů pro různé typy míchadel jsou uvedeny v tabulkách (3) a (4). Tyto hodnoty byly stanoveny experimentálně. [2] [42]

	$D/d$	$h/d$	$t/d$	$nt$	$Po$	$E$
<b>BN</b>	1,5	0,1	0,03	$144,1 \pm 12,6$	$0,19 \pm 0,002$	75626
	1,5	0,15	0,03	$95,3 \pm 2,7$	$0,26 \pm 0,002$	29275
	1,5	0,15	0,07	$136,5 \pm 6,7$	$0,22 \pm 0,004$	73376
	2	0,1	0,03	$385,6 \pm 84,2$	$0,25 \pm 0,003$	450357
	2	0,12	0,03	338,8	$0,30 \pm 0,007$	359213
	2	0,15	0,03	287,7	<b><math>0,30 \pm 0,003</math></b>	225891
	2	0,15	0,07	$318,1 \pm 53,6$	$0,27 \pm 0,006$	275229
	2	0,2	0,03	164,5	$0,35 \pm 0,004$	48498
<b>RN</b>	1,5	0,1	0,03	$27,0 \pm 1,6$	$0,29 \pm 0,01$	750
	1,5	0,15	0,03	$20,7 \pm 0,9$	$0,46 \pm 0,03$	538
	1,5	0,15	0,07	$23,7 \pm 1,3$	$0,36 \pm 0,02$	627
	2	0,1	0,03	$40,6 \pm 2,8$	$0,25 \pm 0,04$	513
	2	0,12	0,03	$38,8 \pm 3,8$	$0,32 \pm 0,04$	589
	2	0,15	0,03	<b><math>35,2 \pm 2,7</math></b>	<b><math>0,39 \pm 0,05</math></b>	525
	2	0,15	0,07	$37,9 \pm 3,2$	$0,35 \pm 0,03$	590
	2	0,2	0,03	$31,9 \pm 1,8$	$0,53 \pm 0,04$	539
<b>PN</b>	2	0,15	0,03	<b><math>39,0 \pm 2,5</math></b>	<b><math>0,57 \pm 0,06</math></b>	1057

Tabulka 3; Homogenizační účinky třílopatkových radiální míchadel se zakřivenými lopatkami ve válcové nádobě s klenutým dnem bez narážek (BN), s modifikovanými radiálními narážkami (RN) nebo s prstovými narážkami (PN). [42]

Míchadlo	$D/d$	$H_2/d$	$nt$	$Po$	$E$
TX 335	3	0,75	$44,7 \pm 1,5$	$0,905 \pm 0,012$	333
TX 445	3	0,75	$45,9 \pm 1,4$	$0,900 \pm 0,011$	358
TX 535	3	0,75	$51,7 \pm 1,4$	$0,646 \pm 0,009$	367
RT	3,3	1	51,8	5,099	1811
6SL	3,3	1	53,1	1,702	651
3SL45	3,3	1	60,5	1,1	622
3SL24	2	1	37,8	0,39	430
3SL24	3	1	60,3	0,34	367
3SL24	4,5	1	142	0,29	450
3SL35	2	1	25,3	0,8	403
3SL35	3	1	58,7	0,69	572
3SL45	2	1	18,6	1,23	236
3SL45	3	1	42,3	1,06	329
3SL45	3	0,75	51,8	1,11	633
3SL45	3	0,5	55,3	1,19	824
3SL45	3	0,33	54,5	1,29	858
3SL45	4,5	1	112	0,92	697
6SL	3	0,75	$39,05 \pm 2,3$	1,65	404
4SL	3	0,75	$46,5 \pm 1,5$	1,29	534
4RLLN	3	0,75	$55,5 \pm 4$	0,59	414

Tabulka 4; Homogenizační účinky míchadel ve válcové nádobě s radiálními narážkami. TX 335, 445, 535 – axiální míchadla firmy Techmix s.r.o; RT – turbínové míchadlo s dělicím kotoučem, 4SL, 6SL – čtyř, resp. šestilopátkové míchadlo s lopatkami skloněnými pod úhlem 45°; 3SL24, 3SL35, 3SL45 – třílopatkové míchadlo s lopatkami skloněnými pod úhlem 24°, 35° resp. 45°; 4RLLN – axiální míchadlo s velkoplošnými lomenými lopatkami (Jirout a Rieger, 2012) [42]



*Volba míchadla podle energetického kritéria*

Další kritérium, podle kterého se volí míchadlo, je kritérium energetické závislé na době homogenizace. Ukazuje energii potřebnou k získání požadovaného stupně homogenity. Energetické kritérium bylo získáno kombinací základních kritérií a má tvar:

$$\frac{E \cdot t_m}{\mu \cdot T^3} = \frac{P \cdot t_m^2}{\mu \cdot T^3} = Po \cdot Re \cdot (n \cdot t_m)^2 \cdot \left(\frac{d}{T}\right)^3, \quad (4)$$

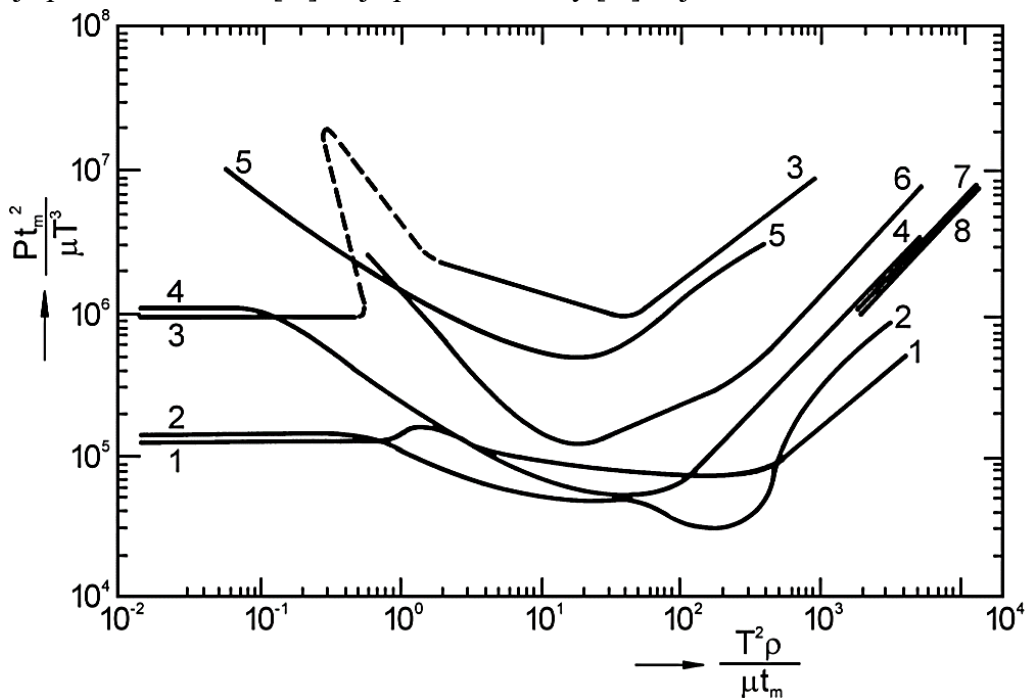
resp. pro turbulentní oblast

$$\frac{P \cdot t_m^3}{\rho \cdot T^5} = Po \cdot (n \cdot t_m)^3 \cdot \left(\frac{d}{T}\right)^5. \quad (5)$$

Jako druhé bylo použito kritérium na základě zadaných veličin:

$$\frac{T^2 \cdot \rho}{t_m \cdot \mu} = Re \cdot (n \cdot t_m)^{-1} \cdot \left(\frac{T}{d}\right)^2, \quad (6)$$

kde E je energie pro homogenizaci [J],  $t_m$  je doba homogenizace,  $\rho$  je hustota vsádky [ $\text{kg/m}^3$ ],  $\mu$  je dynamická viskozita vsádky [ $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ], P je příkon [W],  $Po$  je příkonové číslo, Re je Reynoldsovo číslo, d je průměr míchadla [m], T je průměr nádoby [m], n je frekvence otáček [ $\text{s}^{-1}$ ].



Obrázek 63; Závislost energetického kritéria  $P \cdot t_m^2 / \mu \cdot T^3$  na kritériu  $\rho \cdot T^2 / \mu \cdot t_m$  pro následující typy míchadel

- 1 – šroubové míchadlo (CVS 69 1028), 2 – šroubové míchadlo umístěné excentricky, 3 – pásové míchadlo (CVS 69 1029), 4 – čtyřnásobné lopatkové míchadlo umístěné excentricky, 5 – kotvové míchadlo (CVS 69 1014), 6 – turbínové míchadlo (CVS 69 1021), 7 – šestilopatkové míchadlo (CVS 69 1020), 8 – třílopatkové míchadlo (CVS 69 1025.3) [2]

Z grafu vyplývá, že pro plouživou a přechodovou oblast nejlépe energeticky vychází šroubová míchadla. V turbulentní oblasti je však lepší využít třílopatkových nebo šestilopátkových míchadel z důvodu jejich mnohem jednodušší konstrukce a tím nižší ceny (obr. 63). [2] [42]

#### 4.3.2. Příkon rotačních míchadel

Dalším důležitým kritériem míchadel je příkon. Pro stanovení příkonu bylo pomocí inspekční analýzy stanoveno tzv. příkonové číslo  $Po$ , které má tvar:

$$Po = \frac{P}{\rho \cdot n^3 \cdot d^5}, \quad (7)$$

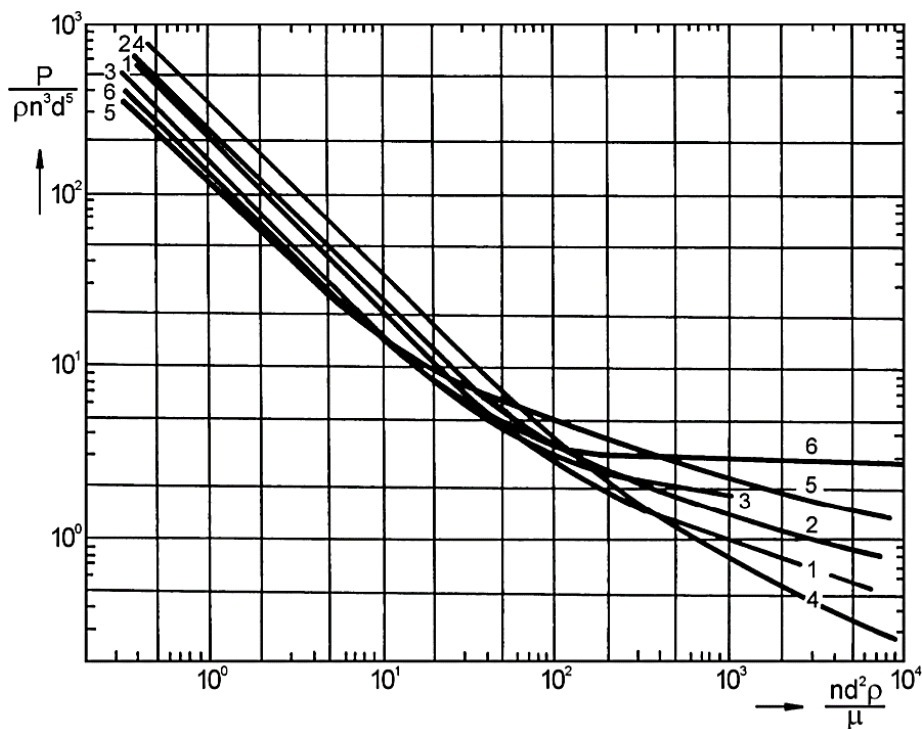
kde,  $P$  je příkon [W],  $\rho$  je hustota vsádky [ $\text{kg/m}^3$ ],  $d$  je průměr míchadla [m],  $n$  jsou otáčky míchadla [ot/s]. Dále byla inspekční analýzou stanovena závislost příkonového čísla  $Po$  na Reynoldsově čísle  $Re$ , tzv. příkonová charakteristika:

$$Po = f(Re), \quad (8)$$

kdy pro turbulentní oblast proudění příkonové číslo  $Po$  nezávisí na Reynoldsově číslu  $Re$  a platí:

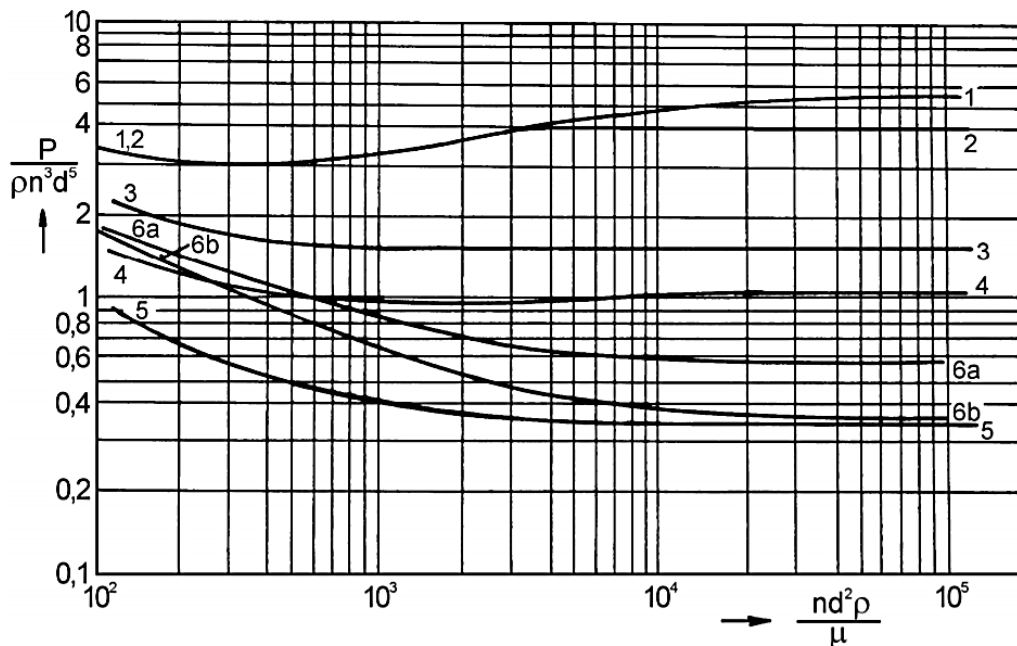
$$Po = konst. \quad (9)$$

Na následujících grafech jsou znázorněny příkonové charakteristiky pro vybraná pomaloběžná i rychloběžná míchadla (obr. 64 a 65). [2] [41] [42]



Obrázek 64; Příkonové charakteristiky pomaloběžných míchadel

1 – kotvové míchadlo (CVS 69 1014), 2 – šroubové míchadlo s usměrňovacím válcem (CVS 69 1028), 3 – šroubové míchadlo umístěné excentricky, 4 – pásové míchadlo (CVS 69 1029), 5 – listové míchadlo (CVS 60 1016), 6 – čtyřnásobné lopátkové míchadlo umístěné excentricky [2]



Obrázek 65; Příkonové charakteristiky rychloběžných míchadel v nádobě s narážkami

1 – turbínové míchadlo (CVS 69 1021), 2 – turbínové míchadlo bez dělicího kotouče, 3 – šestilopátkové míchadlo (CVS 69 1020), 4 – třílopatkové míchadlo (CVS 69 1025.3), 5 – vrtulové míchadlo (CVS 60 1019), 6a, 6b – zubová míchadla (CVS 69 1038.1.2) [2]

#### 4.4. Metodika návrhu míchacího zařízení

V následujících bodech bude ukázáno, jak by měl konstruktér při návrhu míchacího zařízení a všech jeho částí postupovat.

- Zvolit vhodnou geometrii nádoby a míchadla dle technologických parametrů a limitů technologie.
- Stanovit proces, který se bude v míchané vsádce odehrávat.
- Stanovit vlastnosti míchané vsádky, např. hustotu, viskozitu atd.
- Pro zvolené míchadlo stanovit procesní parametry, např. otáčky míchadla, průměr míchadla atd.
- Na základě otáček stanovit příkon. Příkon navýšit např. o příkon rozběhový, o ztráty ve spojce nebo v mechanické ucpávce atd. Poté navrhnout instalovaný příkon převodovky a motoru.
- Zpracovat basic-design míchaného aparátu.

## 5. Ukázkový příklad – Návrh míchacího zařízení pro přípravu nosních kapek

### Zadání:

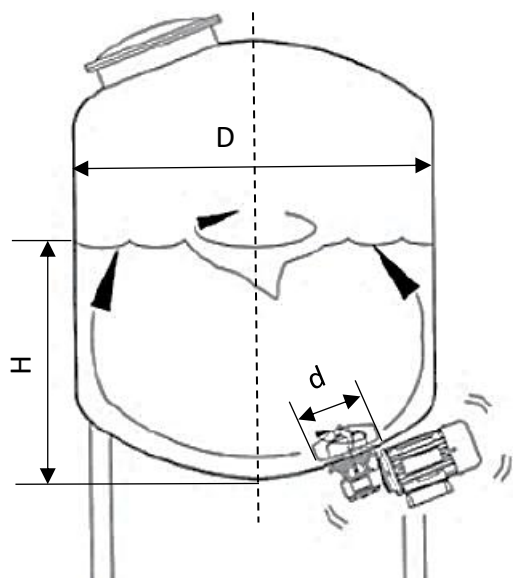
Navrhněte variantní řešení zařízení (míchadlo s mechanickou ucpávkou bez narážek vs. míchadlo s magnetickou spojkou bez narážek, obr. 66 a 67) pro homogenizaci účinné látky v rozpouštědle při výrobě nosních kapek. V jedné šarži má být vyrobeno  $V = 0,8 \text{ m}^3$  objemu produktu. Doba trvání přípravy roztoku nesmí přesáhnout 10 min.

Látka A – rozpouštědlo (95 obj. %) – demineralizovaná voda

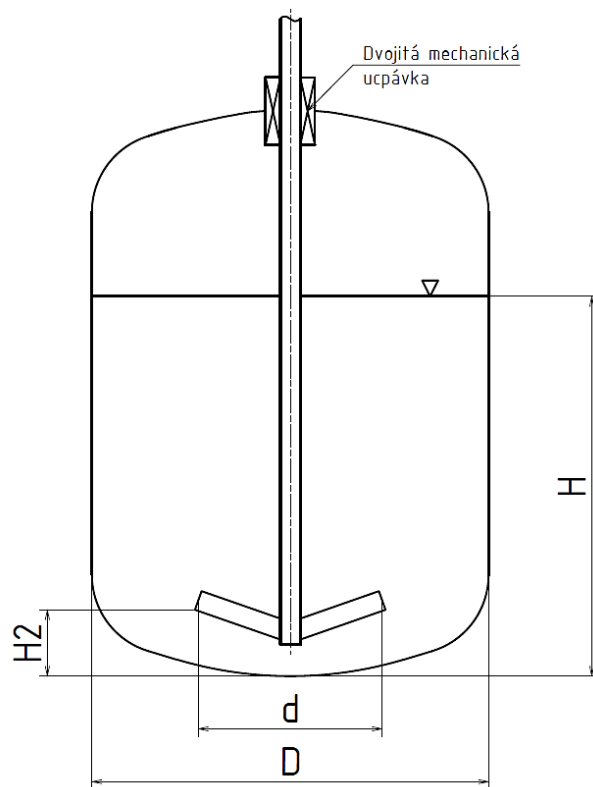
Látka B – účinná látka (5 obj. %) – vlastnosti při pracovní teplotě  $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$ , hustota  $\rho_B = 1030 \text{ kg/m}^3$  a dynamická viskozita  $\mu_B = 50 \text{ mPa}\cdot\text{s}$

Do homogenizační nádrže jsou látky A + B dávkovány ohřáté na pracovní teplotu  $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$ . Ztráty tepla do okolí zanedbejte (izolovaná nádoba bez temperace).

Pozn.: z důvodu nemožnosti dosažení ideálního míchání v zařízení bez narážek a z důvodu smíchávání látek s výrazně odlišnou viskozitou je třeba, aby doba homogenizace byla alespoň 10x kratší než doba procesu.



Obrázek 66; Schéma míchacího zařízení s magnetickou spojkou [41]



Obrázek 67; Schéma míchacího zařízení s dvojitou mechanickou ucpávkou [vlastní]

## Řešení:

Řešení je provedeno na základě metodiky kapitoly 4.4.

Jako první určím základní geometrii nádoby, v níž celý proces probíhá. Pro obě varianty míchadel lze zvolit válcovou nádobu s klenutým dnem. Dále volím nádobu s izolací bez temperace.

Na základě objemu jedné šarže stanovím velikost nádoby. Válcová nádoba se většinou konstruuje tak, že její průměr  $D$  je roven výšce hladiny  $H$  roztoku, který je v ní míchán. Na základě toho se nám zjednoduší vzorec pro výpočet objemu válce na tvar:

$$V = \frac{\pi \cdot D^3}{4}, \quad (9)$$

a z něj při známém objemu  $V$ :

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot V}{\pi}} = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 0,8}{\pi}} \approx \mathbf{1 \text{ m}}. \quad (10)$$

Na základě tohoto výpočtu volím nádobu s průměrem  $D = 1 \text{ m}$ , dle normalizovaného průměru dna.

V zadání je řečeno, že mám porovnat dvě provedení míchadel a následně z nich zvolit, které je vhodnější pro využití ve farmacii.

První variantou je radiální třílopatkové míchadlo se zakřivenými lopatkami. Míchadlo je přivedeno shora a je v nádobě bez narážek. Hřídel míchadla je ucpána dvojistou mechanickou ucpávkou.

Druhou variantou je míchadlo s magnetickou spojkou, které se nachází ve dně nádoby.

Nyní je třeba zjistit fyzikální vlastnosti demineralizované vody. Z tabulek vyčteme, že voda má při  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  hustotu  $\rho_A = 983,2 \text{ kg/m}^3$  a dynamickou viskozitu  $\mu_B = 0,467 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ .

Následně stanovím výslednou hustotu po smíchání jedné šarže:

$$\rho = \frac{\text{obj. \% } A}{100} \cdot \rho_A + \frac{\text{obj. \% } B}{100} \cdot \rho_B = 0,95 \cdot 983,5 + 0,05 \cdot 1030 \approx \mathbf{986 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}}. \quad (11)$$

Dále stanovím samotnou homogenizační dobu  $t_m$ , po kterou bude proces homogenizace probíhat. Z poznámky v zadání vyplývá, že doba homogenizace  $t_m$  musí být alespoň 10x kratší, než doba procesu čili jinými slovy doba homogenizace  $t_m$  musí být maximálně  $\mathbf{1 \text{ min} = 60 \text{ s}}$ .

Výpočty otáček  $n$  a příkonu  $P$  budou stanoveny pro každou variantu zvlášť.

### *Třílopatkové radiální míchadlo s mechanickou ucpávkou*

Pro konkrétní typ třílopatkového radiálního míchadla v nádobě bez narážek byly změřeny tyto vlastnosti (tabulka 3):

poměr průměru nádoby k průměru míchadla  $D/d = 2$ , kritérium  $n \cdot t_m = 164,5$ , příkonové číslo  $P_o = 0,35 \pm 0,004$ .

Na základě těchto hodnot a hodnot ze zadání lze spočítat potřebné otáčky míchadla:

$$n \cdot t_m = 164,5 \Rightarrow n = \frac{164,5}{60} = 2,74 \text{ s}^{-1} \quad (12)$$

Následně určíme průměr míchadla při známém průměru nádoby a jejich poměru:

$$\frac{D}{d} = 2 \Rightarrow d = \frac{D}{2} = 0,5 \text{ m} \quad (13)$$

Nyní už známe vše potřebné ke spočítání výkonu  $P$  potřebného pro správný průběh míchaní:

$$P = P_o \cdot \rho \cdot n^3 \cdot d^5 = 0,35 \cdot 985,5 \cdot 2,74^3 \cdot 0,5^5 = 222 \text{ W} \quad (14)$$

### *Míchadlo s magnetickou spojkou*

U míchadla s magnetickou spojkou od firmy NovAseptic byly v manuálu zadány následující hodnoty:

průměr míchadla  $d = 0,184 \text{ m}$ , příkonové číslo  $P_o \approx 3$ , kritérium  $n \cdot t_m \approx 400$ .

Z těchto hodnot lze spočítat otáčky míchadla:

$$n \cdot t_m \approx 400 \Rightarrow n = \frac{400}{60} \approx 6,67 \text{ s}^{-1} \quad (15)$$

Vzhledem k tomu, že průměr míchadla  $d$  je zadán, můžu spočítat i příkon potřebný pro tyto otáčky:

$$P = P_o \cdot \rho \cdot n^3 \cdot d^5 = 3 \cdot 985,5 \cdot 6,67^3 \cdot 0,184^5 \approx 185 \text{ W} \quad (16)$$

Z vypočtených příkonů potřebných pro chod jednotlivých míchadel lze vyčíst, že se u obou variant rovnají přibližně 200 W, a tím pádem na základě pouze tohoto hlediska u nich lze použít přibližně stejně výkonné elektromotory. Nicméně pro výsledný výkon elektromotoru musíme započítat účinnost přenosu kroutícího momentu dvojité mechanické ucpávky, resp. účinnost magnetické spojky. U obou těchto provedení je nutno počítat s připočtením  $0,5 \div 1 \text{ kW}$  k vypočtenému výkonu motoru v závislosti na konkrétním typu ucpávky nebo spojky, a také dle rozběhového příkonu, který bývá  $2 \div 5x$  větší než provozní příkon.

### *Ověření předpokladů výpočtů*

Nyní musím ověřit předpoklad svých výpočtů, protože zadané hodnoty míchadel platí pouze při turbulentním proudění, kde lze příkonové číslo a kritérium  $n \cdot t_m$  považovat za konstantní.

Turbulentní proudění ověřím spočtením Reynoldsova čísla  $Re$  pro oba případy, kdy hranice pro turbulentní proudění je přibližně  $10^4$ . Pro určení  $Re$  je potřeba znát nejen výslednou hustotu vsádky, ale také její výslednou dynamickou viskozitu. Nicméně určení výsledné viskozity je bez znalosti dalších vlastností látky B obtížné. Dá se však očekávat, že při převaze 95 obj. % látky A se bude výsledná viskozita blížit právě viskozitě látky A. Proto pro výpočet  $Re$  volím  $\mu = \mu_A = 0,466 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ .

Re pro třílopatkové míchadlo:

$$Re = \frac{n \cdot d^2 \cdot \rho}{\mu} = \frac{2,74 \cdot 0,5^2 \cdot 985,5}{0,466 \cdot 10^{-3}} \approx \mathbf{1\,449\,000} \quad (17)$$

Re pro míchadlo s magnetickou spojkou:

$$Re = \frac{n \cdot d^2 \cdot \rho}{\mu} = \frac{6,67 \cdot 0,184^2 \cdot 985,5}{0,466 \cdot 10^{-3}} \approx \mathbf{478\,000} \quad (18)$$

Oba dva výsledky jsou řádově větší než  $10^4$ , proto můžeme říci, že i při počínání s výslednou viskozitou = viskozitě látky A, lze označit předpoklad turbulentního proudění za ověřený.

### *Volba míchadla*

Po zvážení všech výsledků a výhod/nevýhod jednotlivých typů provedení bych pro tento druh míchání zvolil míchadlo s magnetickou spojkou (obr. 68). V následujících odstavcích se budu snažit vysvětlit, proč jsem se tak rozhodl.



*Obrázek 68; Zvolený typ míchadla s magnetickou spojkou od firmy NovAseptic (vlevo, větší zařízení) [51]*

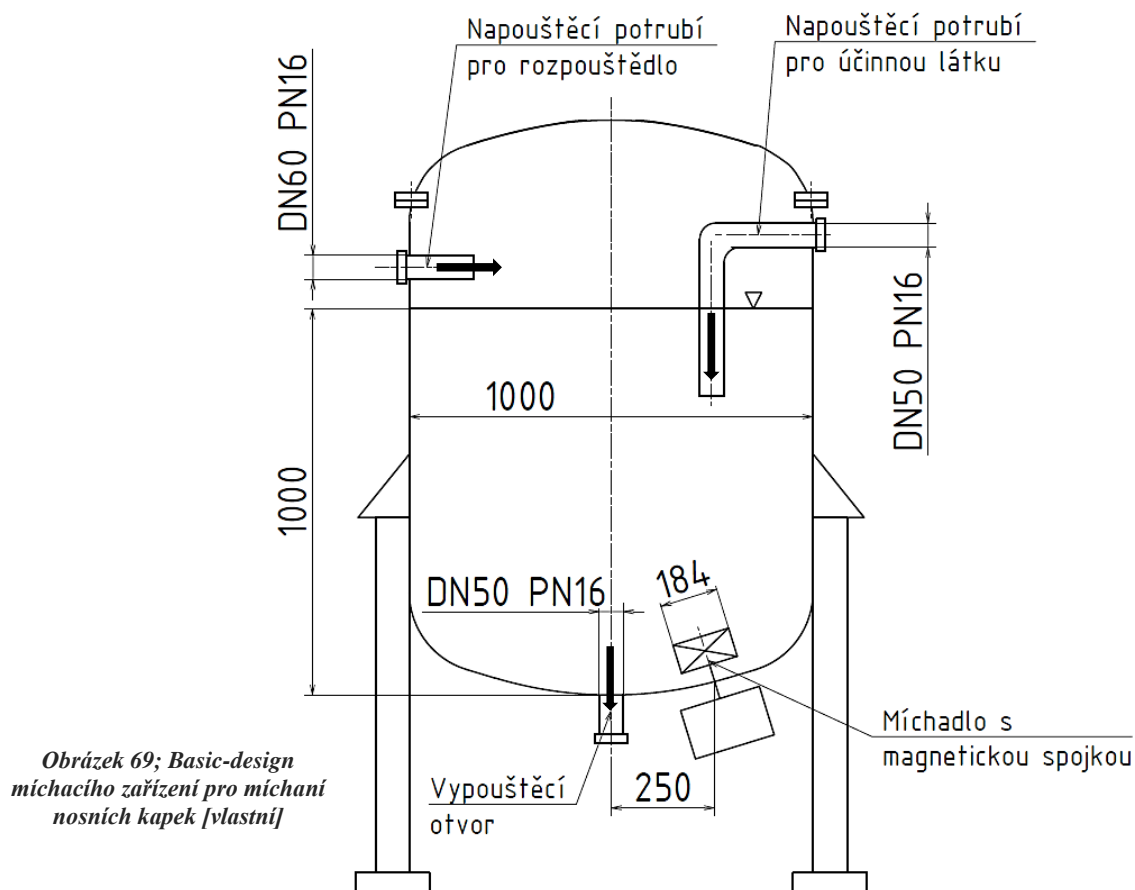


Hlavní důvod volby míchadla s magnetickou spojkou je její poměrně jednoduchá konstrukce, která vyhovuje vysokým nárokům na čistotu provozu. Vzhledem k tomu, že míchadlo s magnetickou spojkou rotuje na magnetickém polštáři, tak u něj nejsou prakticky žádná místa, kde by se mohla vsádka usazovat, a tím způsobovat nečistotu provozu. Neméně významná výhoda je ve velikosti celkové konstrukce míchadla s magnetickou spojkou. Míchadlo nemá, oproti míchadlu umístěném seshora, dlouhou hřídel, a tím pádem je rozměrově mnohem menší. Také samotné lopatky míchadla jsou menší než u třílopatkové hlavy. Další konstrukční výhoda je absence těsnících částí, které je potřeba časem měnit.

Nevýhodou by mohla být vlastnost malých míchadel, kdy čím je míchadlo menší, tím je horší cirkulace celé vsádky. Proto je potřeba míchadlo správně dimenzovat, aby nevznikala špatně promíchávaná místa vsádky.

### *Basic-design míchacího zařízení*

Na základě výpočtů a zvoleného typu míchadla s magnetickou spojkou jsem navrhl basic-design celého míchacího zařízení. Míchadlo je umístěno excentricky 250 mm od osy nádoby dle výrobce. Pro napouštění rozpouštědla i účinné látky a vypouštění vsádky jsem navrhl potrubí s přírubami DN50 PN16. Dno je klenuté a je přivařeno k nádobě. Víko je odnímatelné a je připevněno přes příruby. Celé zařízení pak stojí na nohách, které jsou přivařeny k patkám na boku nádoby.



*Obrázek 69; Basic-design míchacího zařízení pro míchaní nosných kapek [vlastní]*

## 6. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo zpracovat literární rešerši, která se zaměřuje na procesy, konstrukci a provoz zařízení využívaných ve farmaceutickém průmyslu.

První část práce obecně popisuje hlavní procesy a pochody, které primárně souvisí s farmaceutickou průmyslovou výrobou. Dále jsou zde uvedeny příklady konkrétních strojů a zařízení, která souvisejí se zmíněnými procesy.

Druhá část už konkrétněji popisuje příklady zařízení, která jsou vhodná k výrobě léčiv. Jsou zde uvedeny principy a specifika konstrukcí jednotlivých zařízení. Dále jsou zde zmíněny výhody právě pro farmacii, kdy se zařízení vybírají především s ohledem na čistotu jejich provozu a sanitaci. V neposlední řadě jsou zde uvedeny možné nevýhody a různá kritická místa, se kterými se musí procesní inženýři patřičně vypořádat.

Třetí část se již konkrétně zabývá jedním ze zařízení, které je hojně využívané ve farmaceutickém průmyslu, a to míchacím zařízením. Postupně jsou zde popsány konstrukční prvky celého aparátu a jednotlivé části rotačních míchadel, kdy je vždy uvedeno, jaký typ je vhodný pro farmaceutické účely. Na závěr jsou zde zmíněny procesní parametry míchadel, na základě kterých se volí nejvhodnější typ míchadla pro konkrétní typ míchání.

Na třetí část navazuje část poslední, kde je nastíněn samotný výběr aparátu a míchadla pro konkrétní typ vsádky se stanoveným objemem a dobou, po kterou má příprava probíhat. Zvoleným léčivem byly nosní kapky a z návrhu basic-designu zařízení vyplynulo, že pro jejich přípravu bude nejvhodnější izolovaná válcová nádoba bez temperace s klenutým dnem i víkem a míchadlo s magnetickou spojkou.

# Seznam symbolů

E	energie	[J]
$h_v$	vzdálenost míchadla od stěny nádoby	[m]
H	výška hladiny	[m]
$H_2$	vzdálenost míchadla ode dna	[m]
d	průměr míchadla	[m]
$d_1$	průměr dělicího kotouče	[m]
D	průměr nádoby	[m]
n	frekvence otáčení míchadla	[s <sup>-1</sup> ]
P	příkon míchadla	[W]
$P_o$	příkonové číslo	[-]
R, r	poloměr nádoby	[m]
Re	Reynoldsovo číslo	[-]
s	tloušťka stěny	[m]
$t^*$	bezrozměrný čas	[-]
$t_m$	doba homogenizace	[s]
T	průměr nádoby	[m]
V	objem	[m <sup>3</sup> ]
$\alpha$	úhel	[-]
$\rho$	hustota	[kg·m <sup>-3</sup> ]
$\mu$	dynamická viskozita	[Pa·s]

## Zdroje

- [1] RIEGER, František, Václav NOVÁK a Tomáš JIROUT. *Hydromechanické procesy I*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2005. ISBN 8001032868.
- [2] RIEGER, František, Václav NOVÁK a Tomáš JIROUT. *Hydromechanické procesy II*. Praha: Česká technika – nakladatelství ČVUT, 2005. ISBN 8001033023.
- [3] ŠESTÁK, Jiří a Rudolf ŽITNÝ. *Tepelné pochody II: výměníky tepla, odpařování, sušení, průmyslové pece a elektrický ohřev*. Vyd. 2. Praha: Nakladatelství ČVUT, 2006. ISBN 9788001034750.
- [4] DITL, Pavel. *Difúzně separační pochody*. V Praze: České vysoké učení technické, 1996. ISBN 8001014398.
- [5] CHALABALA, Milan a Antonín LIBICKÝ. *Výroba léků*. Praha: Avicenum, 1985, 392 s.
- [6] CHALABALA, Milan. *Technologie léků: galenika. 2., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Galén, c2001. ISBN 8072621289.
- [7] *Výměníky tepla*, ČVUT Katedra technických zařízení budov [online]. 2011, [cit. 2019-07-25]. Dostupné z: <http://tzb.fsv.cvut.cz/files/vyuka/125yatm/prednasky/125yatm-06.pdf>
- [8] JUNEK, Jan. *KONSTRUKČNÍ NÁVRH PRŮMYSLOVÉ SUŠÁRNY* [online]. Brno, 2013 [cit. 2019-07-25]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=66520](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=66520). Diplomová práce. VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ.
- [9] BILLET, R. *Průmyslová destilace*. 1.vyd. Praha: SNTL, 1979. 504 s.
- [10] Doleček, Josef., Holoubek, Zdeněk. *Strojnictví II pro SOU*. 3. vydání. Praha: SNTL – NAKLADATELSTVÍ TECHNICKÉ LITERATURY, 1989. 165 s. ISBN 80-03-00036-X.
- [11] Magnetic Drive Seal-Less Pumps. *Gruppo Aturia* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <http://gruppoaturia.co.uk/applications/process/magnetic-drive-seal-less-pumps/>
- [12] Magnetic Coupling. *MPCO Magnetic Productss* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://www.mpcomagnetics.com/magnetic-coupling/>
- [13] DANIEL, Šperlich. *JEDNOSTUPŇOVÉ Odstředivé čerpadlo* [online]. 2018 [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: [http://www1.fs.cvut.cz/stretech/2018/sbornik\\_2018/pdf/61.pdf](http://www1.fs.cvut.cz/stretech/2018/sbornik_2018/pdf/61.pdf). Setkání a prezentace prací středoškolských studentů na ČVUT. Střední průmyslová škola strojnická Třída 17. listopadu, Olomouc.
- [14] VOJÁČEK, Antonín. Principy průmyslových čerpadel – 4.díl – odstředivá čerpadla. *Automatizace.hw.cz* [online]. 2011 [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://automatizace.hw.cz//principy-prumyslovych-cerpadel-4dil-odstrediva-cerpadla>
- [15] VOJÁČEK, Antonín. Principy průmyslových čerpadel – 7.díl – hadicová čerpadla. *Automatizace.hw.cz* [online]. 2011 [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://automatizace.hw.cz//principy-prumyslovych-cerpadel-7dil-hadicova-cerpadla>

- [16] VOJÁČEK, Antonín. Principy průmyslových čerpadel – 6.díl – pístová čerpadla. *Automatizace.hw.cz* [online]. 2011 [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://automatizace.hw.cz/principy-prumyslovych-cerpadel-6dil-pistova-cerpadla>
- [17] MEMBRÁNOVÁ ČERPADLA. *Verder* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://www.verderliquids.com/cz/cs/podle-typu/co-je-membranove-cerpadlo/jak-funguji-membranova-cerpadla/>
- [18] VOJÁČEK, Antonín. Principy průmyslových čerpadel – 10.díl – mamutková čerpadla. *Automatizace.hw.cz* [online]. 2011 [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://automatizace.hw.cz/principy-prumyslovych-cerpadel-10dil-mamutkova-cerpadla>
- [19] *The Nutsche Pressure Filter* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <http://www.solidliquid-separation.com/pressurefilters/Nutsche/nutsche.htm>
- [20] *FILTRACE* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: [http://fzp.ujep.cz/ktv/uc\\_texty/pt3/14%20Filtrace.pdf](http://fzp.ujep.cz/ktv/uc_texty/pt3/14%20Filtrace.pdf)
- [21] Candle Filters for Glass Filtration vs. CentraSep. *CentraSep* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://www.centrasep.com/candle-filters-glass-filtration-vs-centrasep/>
- [22] Základní funkce a princip reverzní osmózy (RO). *CentraSep* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://voda.tzb-info.cz/vlastnosti-a-zdroje-vody/14589-zakladni-funkce-a-princip-reverzni-osmozy-ro>
- [23] Ultrafiltrace při úpravě vody. *CentraSep* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://voda.tzb-info.cz/13403-ultrafiltrace-pri-uprave-vody>
- [24] Univerzální centrifuga typ MPW 351e. *Unimed* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://www.unimed.cz/univerzalni-centrifuga-mpw-351e>
- [25] *ODSTŘEĐOVÁNÍ* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: [http://fzp.ujep.cz/ktv/uc\\_texty/pt3/15%20Odstredovani.pdf](http://fzp.ujep.cz/ktv/uc_texty/pt3/15%20Odstredovani.pdf)
- [26] *ROZPOJOVÁNÍ* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: [http://fzp.ujep.cz/ktv/uc\\_texty/pt3/5%20Rozpojovani.pdf](http://fzp.ujep.cz/ktv/uc_texty/pt3/5%20Rozpojovani.pdf)
- [27] Ball mills. *911Metallurgist* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://www.911metallurgist.com/blog/ball-mill>
- [28] Horizontal Colloid Mill Ce Meat Colloid Mill Colloid Mill Factory. *Shanghai Kaiquan Machine Valve* [online]. [cit. 2019-07-27]. Dostupné z: <https://sh-kaiquan.en.made-in-china.com/product/VBGEqMuoEbhK/China-Horizontal-Colloid-Mill-Ce-Meat-Colloid-Mill-Colloid-Mill-Factory.html>
- [29] BERGER, Radim. *Víceúčelový chladič Ar* [online]. Ostrava, 2014 [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: [http://dspace.vsb.cz/bitstream/handle/10084/105124/BER0057\\_FS\\_B2341\\_2302R010\\_21\\_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=n](http://dspace.vsb.cz/bitstream/handle/10084/105124/BER0057_FS_B2341_2302R010_21_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=n). Diplomová práce. Technická univerzita Ostrava.

- [30] OSTREZI, Jakub. *TEPELNÉ VÝMĚNÍKY A PROBLEMATIKA JEJICH ZANÁŠENÍ* [online]. Brno, 2009 [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=16501](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=16501). Bakalářská práce. VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ.
- [31] ROSYPAL, Štěpán. *Výměníky tepla* [online]. Brno, 2010 [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=29102](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=29102). Bakalářská práce. VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ.
- [32] Shell and Tube Heat Exchangers. *WCR uk ltd* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.wcruk.com/shell-and-tube-heat-exchangers/>
- [33] Pharmaceutical Exchanger. *Southwest thermal technology inc.* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <http://www.shell-tube.com/Stainless-Steel/Pharmaceutical.html>
- [34] How does a plate heat exchanger work? *Quora* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.quora.com/How-does-a-plate-heat-exchanger-work>
- [35] Spiral Heat Exchangers. *Global technical solutions* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://sites.google.com/a/globaltecsolution.net/globaltechnical/spiral-heat-exchangers?overridemobile=true>
- [36] ŠIRŮČEK, Vojtěch. *EXPERIMENTÁLNÍ SUŠÁRNA ČISTÍRENSKÉHO KALU* [online]. Brno, 2013 [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://core.ac.uk/download/pdf/30308788.pdf>. Diplomová práce. VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ.
- [37] ŠTEFÁNIK, Juraj. *Návrh sušky pro odpadní biomasu s vysokou vlhkostí* [online]. Praha, 2018 [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/bitstream/handle/10467/77621/F2-BP-2018-Stefanik-Juraj-Bakalarska%20prace%20Juraj%20Stefanik%202018.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Bakalářská práce. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE.
- [38] Fluid Bed Dryer. *Neelam Industries* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.neelampharmamech.com/tablet-plant.html>
- [39] Spray drying. *Wikipedia* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Spray\\_drying](https://en.wikipedia.org/wiki/Spray_drying)
- [40] Atomizer wheels for rotary atomizers. *Werner* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <http://www.werco.de/seite213.htm>
- [41] CULLEN, P. J., Rodolfo J. ROMANACH, Nicolas ABATZOGLOU a C. D. RIELLY. *Pharmaceutical blending and mixing*. Hoboken, NJ: Wiley, 2015. ISBN 9781118683453.
- [42] JIROUT, Tomáš. *Využití teoretických a experimentálních poznatků pro optimalizaci procesu míchání a míchacích zařízení: Application of theoretical and experimental findings to optimization of mixing processes and equipment*. V Praze: České vysoké učení technické, 2013. ISBN 9788001053508.
- [43] Tank design. *PROQUIP* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://proquipinc.com/tank-design-industrial-mixing-application/>
- [44] Nízce klenuté dno. *Slawinski* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.slawinski.eu/produkty/nizce-klenuta-dna/>

- [45] SeccoMix 481. *EagleBurgmann* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <http://www.eagleburgmann.cz/en/products/mechanical-seals/agitator-seals/dry-running-seals/seccomix-481>
- [46] Gufero FKM – typ GPDLV. *Gufero.cz* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.gufero.cz/2424-gufero-fkm-typ-gpdlv>
- [47] A100 (Propeller). *SPXFLOW* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.spxflow.com/en/lightnin/pd-mp-axial-flow-impeller-a100/>
- [48] COMBIJET. *EKATO* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.ekato.com/en/products/agitator-components/impellers/combijet/>
- [49] Michadla. *Techmix* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <http://www.techmix.cz/produkty/produkty-dle-typu/michadla/>
- [50] LeviMag® UltraPure. *ALFALAVAL* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <https://www.alfalaval.com/products/fluid-handling/mixing-equipment/tank-mixers/levimag-ultrapure/>
- [51] NovAseptic GMP. *Tubes Technologies* [online]. [cit. 2019-07-28]. Dostupné z: <http://tubes-technologies.com/en/presentation-en/>
- [52] PAUL, Edward L., Victor A. ATIEMO-OBENG a Suzanne M. KRESTA. *Handbook of industrial mixing: science and practice*. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, c2004. ISBN 9780471269199.
- [53] CHARAKTERISTIKA KOROZIVZDORNÝCH MATERIÁLŮ. *Italinox* [online]. [cit. 2019-08-02]. Dostupné z: <https://www.italinox.cz/plechy/charakteristika-materialu/strana-2>
- [54] Technické smaltování. *Český smalt* [online]. [cit. 2019-08-02]. Dostupné z: <https://ceskysmalt.cz/technicke-smaltovani/>



# Seznam obrázků

Obrázek 1; Schéma pístového čerpadla [1].....	11
Obrázek 2; Schéma odstředivého čerpadla [1].....	11
Obrázek 3; Schéma pneumatického míchání [2].....	12
Obrázek 4; Schéma hydraulického míchání [2].....	12
Obrázek 5; Schéma proudění v nádobách s míchadly [2].....	13
Obrázek 6; Schéma statického směšovače [2].....	13
Obrázek 7; Vlevo – koláčová filtrace; vpravo – hloubková filtrace [1].....	14
Obrázek 8; Schéma bubnu filtrační odstředivky [2].....	15
Obrázek 9; Schéma bubnu polokontinuálně pracující usazovací odstředivky [2].....	15
Obrázek 10; Schéma vírového odlučovače [2].....	16
Obrázek 11; a – drcení, b – trhání, c – smýkání, d – lámání, e – otírání, f – rozbíjení, g – rozlupování [2].....	16
Obrázek 12; Vlevo – řazení sít za sebou, vpravo – řazení sít nad sebou [2].....	17
Obrázek 13; Mísič se stacionární komorou s pásovým míchadlem [2].....	18
Obrázek 14; Různá uspořádání mísičů s rotující komorou [2].....	18
Obrázek 15; Deskový výměník [3].....	19
Obrázek 16; Trubkový výměník [3].....	19
Obrázek 17; Spirálový výměník [3].....	19
Obrázek 18; Princip extrakce v kapalinách [4].....	21
Obrázek 19; Princip destilace [4].....	22
Obrázek 20; Schéma rektifikační patrové kolony [9].....	22
Obrázek 21; Schéma odstředivého čerpadla [10].....	23
Obrázek 22; Schéma odstředivého čerpadla s magnetickou spojkou [11].....	24
Obrázek 23; Schéma magnetické spojky [12].....	24
Obrázek 24; Schéma principu hadicového čerpadla [15].....	24
Obrázek 25; Sestava typického hadicového čerpadla [15].....	24
Obrázek 26; Schéma jednoho pracovního cyklu membránového čerpadla se dvěma membránami [16].....	25
Obrázek 27; Schéma mamutového čerpadla [10].....	26
Obrázek 28; Schéma vakuové nuče [1].....	27
Obrázek 29; Moderní provedení vakuové nuče [19].....	27
Obrázek 30; Procesy odehrávající se v nuči [19].....	27
Obrázek 31; Řez svíčkou [1].....	29

Obrázek 32; Schéma svíčkového filtru [1].....	29
Obrázek 33; Schéma filtrace a následné odstranění filtračního koláče [21] .....	29
Obrázek 34; Schéma kyvetové odstředivky s rotačními pouzdry [2] .....	30
Obrázek 35; Laboratorní kyvetová odstředivka s pevnými pouzdry [24].....	30
Obrázek 36; Schéma trubkové odstředivky [2].....	31
Obrázek 37; Princip usazovací odstředivky se samovolným odvodem kapaliny [25].....	31
Obrázek 38; Schéma filtrační bubnové odstředivky [25].....	32
Obrázek 39; Schéma kulového mlýnu [2].....	33
Obrázek 40; Průmyslový kulový mlýn [27] .....	33
Obrázek 41; Schéma vícediskového perličkového mlýnu [2].....	34
Obrázek 42; Schéma koloidního mlýna [2].....	34
Obrázek 43; Příklad koloidního mlýna používaného pro farmaceutické účely [28].....	35
Obrázek 44; Schéma a teplotní profily souproudeho a protiproudeho provedení [29].....	36
Obrázek 45; Schéma plášťového výměníku s rovnými trubkami [32] .....	37
Obrázek 46; Farmaceutický výměník tepla [33] .....	37
Obrázek 47; Schéma deskového výměníku tepla [34] .....	38
Obrázek 48; Schéma spirálového výměníku tepla [35] .....	39
Obrázek 49; Schéma výměníku se stíraným povrchem [3].....	39
Obrázek 50; Schéma fluidní sušárny [8] .....	40
Obrázek 51; Fluidní sušárna používaná ve farmacii [38] .....	40
Obrázek 52; Schéma rozprašovací sušárny [37] .....	41
Obrázek 53; Nahoře – rozprašovací trysky, dole – rozprašovací rotační disk [39] [40].....	41
Obrázek 54; Schéma mikrovlnného sušení [3] .....	42
Obrázek 55; Proporcionálně odlišné vertikální válcové nádoby [43] .....	44
Obrázek 56; Klenuté dno firmy Slawinski [44] .....	45
Obrázek 57; Schémata různých typů narážek [52].....	46
Obrázek 58; Míchadlo s magnetickou spojkou umístěno excentricky ve dně nádoby [41].....	47
Obrázek 59; Dvojitá mechanická ucpávka firmy EagleBurgmann [45] .....	48
Obrázek 60; Hydrofoil míchadla od firem (zleva) Techmix, Ekato a Lightnin [47] [48] [49].....	51
Obrázek 61; Míchadlo s magnetickou spojkou Alfa Laval LeviMag® UltraPure [50].....	51
Obrázek 62; Závislost kritéria $n \cdot t_m$ na Reynoldsově čísle $Re$ [2] .....	53
Obrázek 63; Závislost energetického kritéria $P \cdot t_m^2 / \mu \cdot T^3$ na kritériu $\rho \cdot T^2 / \mu \cdot t_m$ pro následující typy míchadel [2].....	55
Obrázek 64; Příkonové charakteristiky pomaloběžných míchadel [2] .....	56
Obrázek 65; Příkonové charakteristiky rychloběžných míchadel v nádobě s narážkami [2] .....	57

Obrázek 66; Schéma míchacího zařízení s magnetickou spojkou [41].....	58
Obrázek 67; Schéma míchacího zařízení s dvojitou mechanickou ucpávkou [vlastní] .....	58
Obrázek 68; Zvolený typ míchadla s magnetickou spojkou od firmy NovAseptic (vlevo, větší zařízení) [51] .....	61
Obrázek 69; Basic-design míchacího zařízení pro míchaní nosních kapek [vlastní].....	62

## Seznam tabulek

Tabulka 1; Hlavní typy míchadel [2] .....	50
Tabulka 2; Hodnota kritéria $n \cdot t_m$ pro rychloběžná míchadla [2].....	53
Tabulka 3; Homogenizační účinky třílopatkových radiální míchadel se zakřivenými lopatkami ve válcové nádobě s klenutým dnem bez narážek (BN), s modifikovanými radiálními narážkami (RN) nebo s prstovými narážkami (PN). [42] .....	54
Tabulka 4; Homogenizační účinky míchadel ve válcové nádobě s radiálními narážkami [42]....	54