

Doskonalenie metod sporządzania leku recepturowego

Aldona Maciejewska, Krzysztof Niwiński, Bartosz Jaworski, Renata Jachowicz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Krzysztof Niwiński, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: krzysztof.niwiniski@uj.edu.pl

Optimization of compounded drug · The usefulness of four new Eprus® mixers to prepare compounded drugs: suspension, ointment and suppositories was evaluated. Several factors, such as functional characteristic of mixers, jars, standard and disposable blades as well as quality of prepared pharmaceutical forms were considered. Three automatic mixers out of four tested provided good reproducibility of mixing parameters, that allowed appropriate formulation of good quality dosage forms.

Keywords: compounded drug, pharmaceutical mixer.

© Farm Pol, 2017, 73 (12): 746–753

Ponad 15 lat temu do praktyki farmaceutycznej zostały wprowadzone miksery recepturowe, których stosowanie zapewnia odpowiednią jakość sporządzanych leków recepturowych. Do ich prawidłowego funkcjonowania niezbędne są elementy wyposażenia, takie jak: mieszadła, pojemniki, końcówki dozujące i aplikatory, jednorazowe formy czopkowe, statywy i opakowania na czopki [1, 2].

Obecnie wprowadzono nową generację mikserów recepturowych marki Eprus®. Dostępne są cztery modele: półautomatyczny – Eprus® U200 oraz trzy automatyczne: Eprus® U500, Eprus® U1000 i Eprus® Q500. Spośród wymienionych, trzy pierwsze są zmodyfikowanymi urządzeniami w stosunku do dotychczas stosowanych aparatów typu Unguator®. Model Q500 jest nowym rodzajem miksera recepturowego.

Półautomatyczny mikser recepturowy U200 wprowadzony w miejsce dotychczas stosowanego Unguatora® B/R, wyposażony został w nowy panel sterowania z centralnie umieszczonym pokrętkiem regulacji szybkości obrotów mieszadła. Regulator umiejscowiony na wysokości wzroku operatora sprawia, że układ jest czytelny, ułatwia

stałą kontrolę i płynną zmianę szybkości mieszania. Natomiast zasada działania i sposób obsługi pozostają bez zmian. Pojemnik z odważonymi składnikami leku recepturowego, z dopasowanym do jego wielkości mieszadłem, montowany jest w głowicy napędowej. Wymaga jednak przytrzymywania w dłoni i wykonywania ręcznie ruchów posuwistych, tj. podnoszenia i opuszczania pojemnika. Z uwagi na niewielką moc silnika, tj. 220 W, zalecany jest do sporządzania leków recepturowych w postaci płynnej i półstałej o niskiej lepkości, w pojemnikach o maksymalnej pojemności do 200 mL. Zmniejszony zakres możliwych do wykonania postaci leku recepturowego, czynny udział osoby obsługującej w trakcie mieszania oraz konieczność zapewnienia częstych przerw w pracy miksera, stanowią pewnego rodzaju niedogodności dla użytkownika.

Zaletą stosowania mikserów recepturowych w wersji automatycznej są powtarzalne warunki sporządzania leku recepturowego. Po odważeniu składników bezpośrednio do pojemnika, zamontowaniu w statywie aparatu i ustawieniu parametrów mieszania, proces zachodzi automatycznie bez udziału operatora. Modele automatyczne przeznaczone są do sporządzania preparatów recepturowych o różnej konsystencji, tj.: płynnej, półstałej i stałej, w pojemnikach o pojemności od 15 do 500 mL, w przypadku miksera recepturowego U1000 do 1000 mL. Wyposażone są w dwa silniki. Główny silnik napędowy, o mocy w zakresie od 220 W do 550 W w zależności od modelu, wprawia mieszadło w ruch obrotowy. Drugi, o mniejszej mocy (50 W), stanowi element układu napędowego podnośnika-windy. Ruch obrotowy silnika zamieniany jest na posuwisto-zwrotny, umożliwiając mieszanie w całej objętości pojemnika.

Mikser Eprus® U500 w porównaniu z poprzednim urządzeniem typu Unguator® E/S charakteryzuje się

nowym panelem sterowania z układem wyświetlacza diodowego i 6 przyciskami sterującymi. Przyciski membranowe: czasu mieszania z symbolem zegara, szybkości mieszania oznakowany strzałką, zwiększania (+) i zmniejszania (-) obu parametrów, rozpoczęcia/zatrzymania mieszania oraz ustawienia podnośnika w żądanej pozycji, rozmieszczone są na panelu w dwóch rzędach na planie prostokąta. Wyjściowe parametry mieszania, zarówno szybkość obrotów mieszadła, jak i czas mieszania mogą być zmieniane w trakcie rozpoczętego już procesu.

Mikser Eprus® U1000, wprowadzony w miejsce dotychczas stosowanego Unguatora®2100, oraz nowy model Q500 wyposażone zostały w kolorowe, ciekłokrystaliczne wyświetlacze. Przy użyciu obu aparatów można dokonać wyboru odpowiedniego programu spośród programów standardowych lub indywidualnych.

Programy standardowe, proste w obsłudze, mają ustalone przez producenta parametry mieszania. Program *emulsja+* proponowany jest do sporządzania maści zawierających twarde składniki podłoża, np. woski. Czas mieszania wynosi 17 minut. Proces mieszania prowadzony jest ze zmienną szybkością obrotów mieszadła i ruchu posuwistego podnośnika (windy). Program *emulsja* stosowany jest do sporządzania maści typu emulsji, program *maść/krem* do wielofazowych maści z dodatkiem gotowych maści lub kremów. Czas mieszania przy użyciu ww. programów wynosi odpowiednio: 2 min i 1 min 50 s. Do sporządzania maści typu zawiesin, w zależności od ilości i stopnia rozdrobnienia substancji stałych, zalecane są programy: *zawiesina <2%* lub *zawiesina >2%*. Program *zawiesina <2%* jest dwuetapowy. Obejmuje mieszanie wstępne (1 min 40 s), w trakcie którego dyspergowane są składniki stałe z częścią podłoża lub dodatkiem substancji pomocniczej oraz mieszanie właściwe (2 min 40 s) z pozostałą ilością podłoża. Etap mieszania wstępnego może być powtórzony. Program *żele* zakłada 27-minutowy czas mieszania, z przewagą niskich szybkości obrotów mieszadła w celu unikania zbyt dużego napowietrzenia preparatu. Program *czopki, globulki* przeznaczony jest do sporządzania w/w postaci leku metodą wylewania. Proces upłynnienia podłoża trwa 2 min 30 s przy wysokiej szybkości obrotów mieszadła. Proponowany czas mieszania jest wystarczający do uzyskania właściwego stopnia upłynnienia masy czopkowej dla czopków 1 gramowych. W przypadku czopków o masie 2 g oraz globulek dopochwowych zalecane jest wcześniejsze ogrzanie pojemnika z podłożem w łaźni wodnej w celu nadtopienia podłoża.

Programy indywidualne umożliwiają dobór parametrów mieszania dostosowanych do rodzaju i ilości składników preparatu oraz precyzyjne ustawienie szybkości i czasu mieszania dla

dowolnej liczby etapów. Mikser recepturowy Eprus® U1000 dodatkowo wyróżnia regulacja szybkości ruchu posuwistego podnośnika, co umożliwia przesuwanie pojemnika wzdłuż osi pionowej i zwiększa efektywność mieszania w całej masie preparatu. Aparat ten wyposażony jest w dwa silniki krokowe o całkowitej mocy 600 W, 2-krotnie większej w porównaniu z modelem Eprus® Q500 i 3-krotnie większej w stosunku do modelu półautomatycznego U200. Stwarza to możliwość zwiększenia szybkości obrotów mieszadła do wartości 2500 obr/min i mieszania w sposób ciągły w pojemnikach o pojemności do 1000 mL. Dodatkowo aparat może być połączony z komputerem i zdalnie sterowany za pomocą programu komputerowego Farma Lab. W przypadku mikserów Eprus® U1000 i Q500 istnieje możliwość zapisania ustalonych parametrów mieszania dla danego składu i powtórzenia ich w dowolnym czasie, odpowiednio: w ramach programu indywidualnego *receptury użytkownika* lub *programowanie użytkownika*. Mikser Eprus® Q500 wyposażony jest dodatkowo w program *mieszanie wstępne*, który można użyć np. do wstępnego wymieszania substancji leczniczej z podłożem w równych ilościach lub z dodatkiem substancji pomocniczej w celu homogennego rozproszenia cząstek w podłożu.

W tabeli 1 zebrano dane charakteryzujące ww. miksery recepturowe.

Pojemniki, w których sporządzane są półstałe postaci leku recepturowego i stanowią jednocześnie finalne opakowanie leku dla pacjenta, wykonano z tworzyw sztucznych: polipropylenu i polietylenu, odpornych na podwyższoną temperaturę do wartości 85°C i promieniowanie mikrofalowe. Aktualnie dostępne są dwa rodzaje pojemników: dotychczas stosowane (Gako) oraz nowe (Eprus). Różnią się wyglądem zewnętrznym, m.in. kształtem nakrętki, karbowaniem powierzchni bocznej pokrywy, zaokrągleniem dolnej krawędzi pojemnika oraz ukształtowaniem i wysokością strefy gwintowej, na którą nakładana jest pokrywa (**rycina 1a**). Pokrywy pojemników Eprus zostały dodatkowo wyposażone w elastyczne uszczelki (**rycina 1b**), dno ściśle dopasowano do ścianek pojemnika w celu zwiększenia ich szczelności, z możliwością przesuwania zawartości pojemnika i podania preparatu bez konieczności otwierania pokrywy.

W seriach pojemników Gako zgłaszane były przypadki nieszczelności, widoczne w postaci wilgotnych plam pod pojemnikiem, w którym sporządzony był preparat. Należy zwrócić uwagę, że wypłynięcie składników płynnych z półstałych postaci leku może świadczyć o nieprawidłowym toku postępowania podczas sporządzania. W badaniach prowadzonych w tutejszej katedrze dla losowo wybranych pojemników nie stwierdzono braku ich szczelności.

Tabela 1. Porównanie mikserów recepturowych Eprus®

Charakterystyka miksera	Typ			
	U200	U500	U1000	Q500
Rodzaj	półautomatyczny – ręczna obsługa w trakcie mieszania	automatyczny	automatyczny z możliwością zdalnego sterowania za pomocą programu komputerowego Farma Lab	automatyczny
Silnik	pojedynczy – do mieszania		dwa silniki: do mieszania i poruszania podnośnikiem, windą	
Moc całkowita (W)	220	270	600	300
Maksymalna wielkość pojemnika (mL)	200	500	1000	500
Parametry mieszania/ programy	indywidualnie dobierana szybkość obrotów mieszadła	indywidualnie dobierana szybkość obrotów mieszadła i czas mieszania (przy stałym poziomie ruchu posuwistego podnośnika)	programy standardowe – automatycznie zaprogramowane parametry mieszania <i>emulsja+, emulsja, maść/krem, zawiesina <2%, zawiesina >2%, żele, czopki, globulki</i>	<i>mieszanie wstępne, zawiesina <2%, zawiesina >2%, emulsja+, emulsja, maść, żel, czopki/globulki</i>
			programy indywidualne – samodzielnie określana szybkość obrotów mieszadła, czas mieszania i szybkość ruchu posuwistego podnośnika:	programy indywidualne – samodzielnie określana szybkość obrotów mieszadła, czas mieszania, stała szybkość ruchu posuwistego podnośnika:
			<i>tryb ręczny, mieszanie proste, receptury użytkownika</i>	<i>programowanie użytkownika, auto start, mieszanie proste</i>
Maksymalna szybkość obrotów mieszadła (obr/min)	2000	2340	2500	2400
Tryb pracy	przerwy, 5 min pracy, 15 min przerwy	przerwy, przerwa po sporządzeniu kilku preparatów	ciągły, bez przerw czasowych	
Stabilność ustawienia/ natężenie efektów akustycznych	wibracje, wysokie natężenie efektów akustycznych	stabilne ustawienie, średnie natężenie efektów akustycznych	stabilne ustawienie, niskie natężenie efektów akustycznych	
Przeznaczenie	forma leku recepturowego			
	płynna, półstała o niskiej lepkości	płynna, półstała o różnej lepkości	płynna, półstała i stała o zróżnicowanej lepkości	

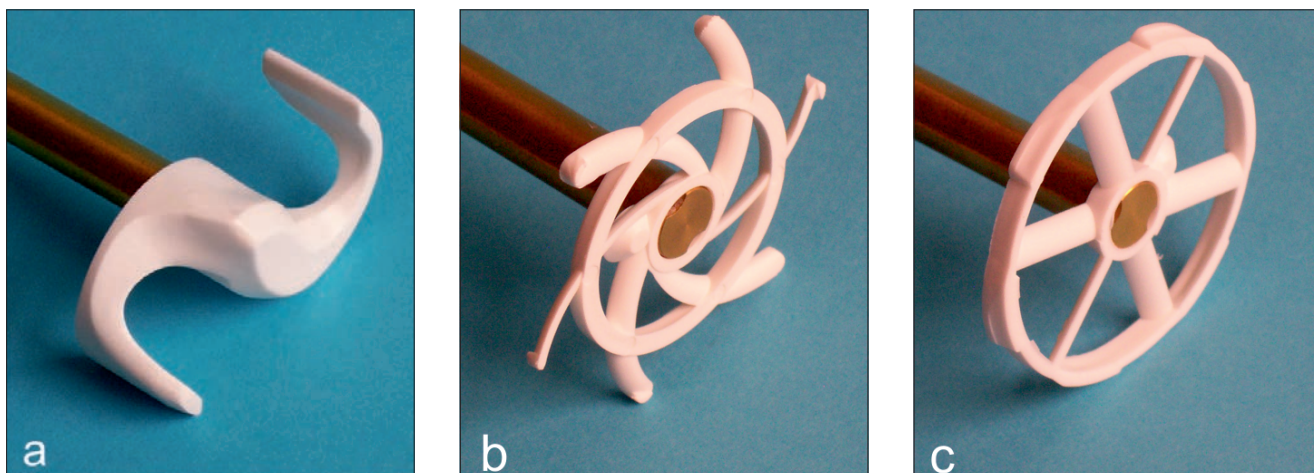
Do pojemników dołączone są końcówki dozujące oraz aplikatory, które ułatwiają dozowanie leku w zależności od konsystencji preparatu i drogi podania. Kończówki dozujące: niebieskie o średnicy otworu 1 mm, żółte – 2 mm lub różowe o średnicy 4 mm umieszczone są w króćcu pokrywki pojemnika. Aplikator krótki o długości 37 mm i średnicy wylotu 1 mm przeznaczony jest do podawania

preparatów do worka spojówkowego gałki ocznej, do nosa lub ucha. Długi aplikator o długości 75 mm i średnicy wylotu 2 mm stosowany jest do wprowadzania preparatu do jam ciała, a także do napełniania jednorazowych form upłynnioną masą czopkową.

Do sporządzania jałowych postaci leku proponowane są sterylne zestawy zawierające



Rycina 1. Pojemniki Gako (dotychczas używane) i pojemniki Eprus (1a). Pokrywka pojemnika Eprus z uszczelką (1b)



Rycina 2. Mieszadła do mikserów recepturowych: mieszadło wielokrotnego użytku (2a), mieszadło jednorazowe Gako (2b), mieszadło jednorazowe Eprus (2c)

w jednorazowym opakowaniu: pojemnik z pokrywą i nakrętką, mieszadło jednorazowe oraz aplikator.

Do mieszania składników leku można stosować dwa rodzaje mieszadeł: wielokrotnego lub jednorazowego użytku. W przypadku mieszadeł wielokrotnego użytku metalowy trzpień jest trwale połączony z końcówką mieszającą w kształcie motylka, wykonaną z polioksymetylenu, o średnicy dopasowanej do wielkości pojemnika, tj. 35,7 mm dla pojemników o pojemności 15–30 mL, 43,3 mm dla pojemników 50 mL, 57,5 mm dla pojemników 100 i 200 mL i 80,5 mm dla pojemników o pojemności 300 i 500 mL (**rycina 2a**). Mieszadła jednorazowe z tworzywa sztucznego montowane są na metalowym trzpieniu wielokrotnego użytku. Mieszadła zróżnicowane są pod względem kształtu i konstrukcji. Oprócz dotychczas stosowanych mieszadeł (Gako) o kształcie płaskiej rozety ze spiralnie ustawionymi łopatkami i grubości 2 mm (**rycina 2b**) proponowane są nowe (Eprus), o grubości 3 mm, w kształcie pierścienia łączącego promieniowo ustawione, ukośne łopatki (**rycina 2c**). Boczna trąco-zgarniająca powierzchnia pierścienia oraz tnące łopatki mają na celu zwiększenie efektywności mieszania. Mieszadła jednorazowe przeznaczone są do mniejszych pojemników, o pojemności od 15 do 200 mL. Nie są usuwane z pojemnika po wykonaniu preparatu, dlatego mogą mieć zastosowanie m.in. do sporządzania leków z substancjami barwiącymi oraz z antybiotykami.

W Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM podjęto badania mające na celu ocenę porównawczą ww. czterech rodzajów mikserów recepturowych jako urządzeń do sporządzania leków recepturowych, biorąc pod uwagę:

- właściwości użytkowe aparatów, pojemników i mieszadeł;
- jakość sporządzonych postaci leku.

Ocenę przeprowadzono na przykładzie trzech postaci leku, tj. pudru płynnego, maści oraz czopków. Skład preparatów podano w **tabeli 2**.

Sporządzanie pudru płynnego

Do pojemnika o pojemności 100 mL odważono sproszkowane substancje lecznicze: prednizolon, tlenek cynku i talk. Dodano składniki płynne: glicerol, etanol 70%V/V i wodę. Pojemnik z mieszadłem wielokrotnego użytku instalowano w aparacie i po ustawieniu parametrów procesu, mieszanie prowadzono przez 5 min (**tabela 3**).

Sporządzanie maści siarkowej

Do pojemnika odważono siarkę i podłoże w równych ilościach, przykryto pokrywą z wprowadzonym przez jej otwór mieszadłem wielokrotnego użytku. Całość umocowano w statywie miksera i mieszano przez 4 minuty. Odłączono pojemnik, dodano pozostałą ilość podłoża, ponownie

Tabela 2. Skład jakościowy i ilościowy preparatów

Postać leku		Skład	
Puder płynny	Rp. 1	<i>Prednisoloni</i>	0,5
		<i>Zinci oxidi</i>	15,0
		<i>Talci veneti</i>	15,0
		<i>Glyceroli</i>	20,0
		<i>Ethanol 70°</i>	
		<i>Aquae</i>	aa ad 100,0
		<i>M.f. susp.</i>	
Maść	Rp. 2	<i>Sulfuris ppt.</i>	15,0
		<i>Adipis suilli</i>	35,0
		<i>M.f. ung.</i>	
Czopki doodbytnicze	Rp. 3	<i>Hydrocortisoni</i>	0,05
		<i>Benzocaini</i>	0,1
		<i>Zinci oxidi</i>	
		<i>Bismuthi subgallatis aa</i>	0,3
		<i>Cacao olei</i>	q.s.
		<i>M.f. supp. anal. D.t.d. No 10</i>	

Tabela 3. Parametry mieszania *pyłnego*

Typ miksera		U200	U500	Q500	U1000
Program		-	-	indywidualny – auto start	indywidualny – tryb ręczny
Parametry mieszania	szybkość [obr/min]	1350	1375 (5 poziom)	1400 (5 poziom)	1250 (5 poziom)
	czas [min]			5	
	winda [obr/min]	-	zdefiniowane przez producenta		3600

Tabela 4. Parametry mieszania *maści siarkowej*

Typ miksera		U200	U500	Q500	U1000
Program		-	-	indywidualny auto start	Indywidualny tryb ręczny
Parametry mieszania	szybkość obrotów mieszadła [obr/min]	1500	1520 (6 poziom)	1400 (5 poziom)	1500 (6 poziom)
	czas [min]		5	mieszanie wstępne – 4 min mieszanie właściwe – 1 min	
	winda [obr/min]	-	zdefiniowane przez producenta		3600

Tabela 5. Parametry mieszania *czopków doodbytniczych*

Typ miksera		U200	U500	Q500	U1000
Program		-	-	indywidualny – programowanie użytkownika	indywidualny – tryb ręczny
Parametry mieszania	szybkość [obr/min]	2000	1960 (9 poziom)	2150 (8 poziom)	2000 (8 poziom)
	czas [min]	6	6	6	6
	winda [obr/min]	-	zdefiniowane przez producenta		3600

zamontowano w aparacie i kontynuowano proces mieszania przez 1 min. Przy użyciu miksera recepturowego U1000 sporządzono dodatkowo dwa preparaty za pomocą mieszadeł jednorazowych: Gako i Eprus. Parametry procesu mieszania zebrano w **tabeli 4**.

Sporządzanie czopków doodbytniczych

Do pojemnika o pojemności 50 mL odważono obliczoną ilość rozdrobnionego masła kakaowego i sproszkowane substancje lecznicze: hydrokortyzon, benzokainę, tlenek cynku i zasadowy galusan bizmutu. Po umocowaniu pojemnika z mieszadłem wielokrotnego użytku w statywie miksera, mieszanie prowadzono przez 6 minut przy szybkości obrotów mieszadła ok. 2000 obr/min (**tabela 5**). Po zakończeniu procesu pojemnik odłączono od aparatu, usunięto mieszadło i założono aplikator na pokrywę. Wywierając nacisk na ruchome dno, wypełniono jednorazowe formy na 10 czopków półpłynną masę czopkową. Czopki pozostawiono do wstępnego zestalenia w temperaturze pokojowej, następnie do całkowitego stwardnienia w lodówce.

Ocena użytkowa mikserów recepturowych

Analizę właściwości użytkowych mikserów przeprowadzono w oparciu o badanie szybkości

obrotów mieszadła, charakterystykę pojemników pod kątem masy, objętości całkowitej i objętości preparatu pozostającego w pojemniku po opróżnieniu tzw. objętości resztkowej oraz siły nacisku niezbędnej do przesunięcia i wyciśnięcia preparatu przez otwór dozujący w pokrywie pojemnika.

Badanie szybkości obrotów mieszadeł w mikserach recepturowych Eprus®

Do badań użyto tachometru cyfrowego PFM-1205 z fotooptyczną detekcją szybkości obrotowej. Do każdego miksera instalowano pojemnik o pojemności 50 mL zawierający 5,0 g parafiny ciekłej w celu zmniejszenia tarcia mieszadła o ścianki wewnętrzne pojemnika. Na metalowy trzpień mieszadła naklejono znacznik pozwalający na odczyt szybkości obrotowej mieszadła. Pomiary prowadzono 3-krotnie dla każdej deklarowanej szybkości obrotowej. W przypadku miksera recepturowego U200 dokonano 6 pomiarów w zakresie od 300 do 2000 obr/min, U500 – 10 w zakresie od 630 do 1960 obr/min, Q500 – 9 w zakresie od 600 do 2400 obr/min i w przypadku aparatu U1000 – 10 pomiarów w zakresie od 250 do 2500 obr/min. Porównanie deklarowanych przez producenta i praktycznie oznaczonych szybkości obrotów

mieszadła przedstawiono w formie graficznej na **rycynie 3**.

Wyniki pomiarów szybkości obrotów mieszadeł wskazują na dobrą korelację pomiędzy praktycznie zmierzonymi a deklarowanymi wartościami w przypadku mikserów automatycznych Eprus®: U500, U1000, Q500. Zmierzone szybkości obrotów odpowiadały wartościom deklarowanym przez producenta. Równocześnie wykazano dobrą powtarzalność szybkości mieszania.

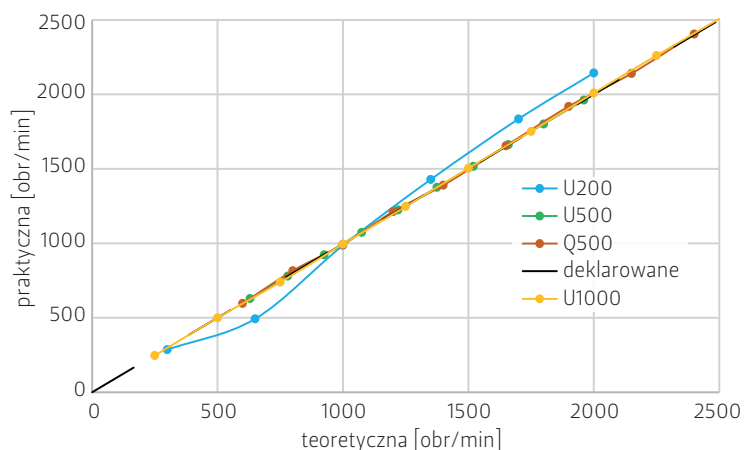
Natomiast w przypadku miksera półautomatycznego U200 zmierzone szybkości obrotów mieszadła odbiegały od założonych, np. przy deklarowanej 650 obr/min, uzyskiwano wartość 493 obr/min, tj. o 24% mniejszą. Przy pozostałych szybkościach obrotów wartości zmierzone różniły się średnio o ok. 5%.

Badanie pojemników

Dokonano pomiaru masy pojemników, pojemności całkowitej oraz objętości „resztkowej”, tj. objętości preparatu pozostającego w pojemniku po opróżnieniu (**tabela 6**).

Pojemniki Gako i Eprus charakteryzują się podobną masą lecz różną wysokością. Różnice masy wynoszą odpowiednio: 0,2 g dla pojemników o pojemności 30 mL, 0,1 g dla pojemników 50 mL i 0,6 g dla pojemników 100 mL. Wysokość pojemników Eprus o pojemności 30 mL jest o 1,8 mm większa niż pojemników Gako, pojemników o pojemności 50 mL i 100 mL odpowiednio o 2,6 mm i 2,9 mm (**tabela 6**). Nakrętki do pojemników Eprus o półkulistym kształcie, mają 1,8-krotnie większą masę w porównaniu do cylindrycznych nakrętek pojemników Gako (**rycina 1a**).

Badane pojemniki charakteryzują się obecnością „przestrzeni martwej” w pobliżu otworu wylotowego pokrywy, uniemożliwiającej całkowite opróżnienie opakowania. Wyznaczenie tzw. objętości resztkowej przeprowadzono dla pojemników najczęściej stosowanych w recepturze aptecznej,



Rycina 3. Porównanie szybkości obrotów mieszadeł w mikserach recepturowych Eprus®

tj. o pojemności: 30, 50, i 100 mL (**tabela 6**). Najmniejsza „objętość resztkowa” w pojemnikach Eprus została określona w przypadku pojemników 30 mL, większa odpowiednio 1,2-krotnie i 2-krotnie w odniesieniu do pojemników o pojemności 50 i 100 mL (**tabela 6**).

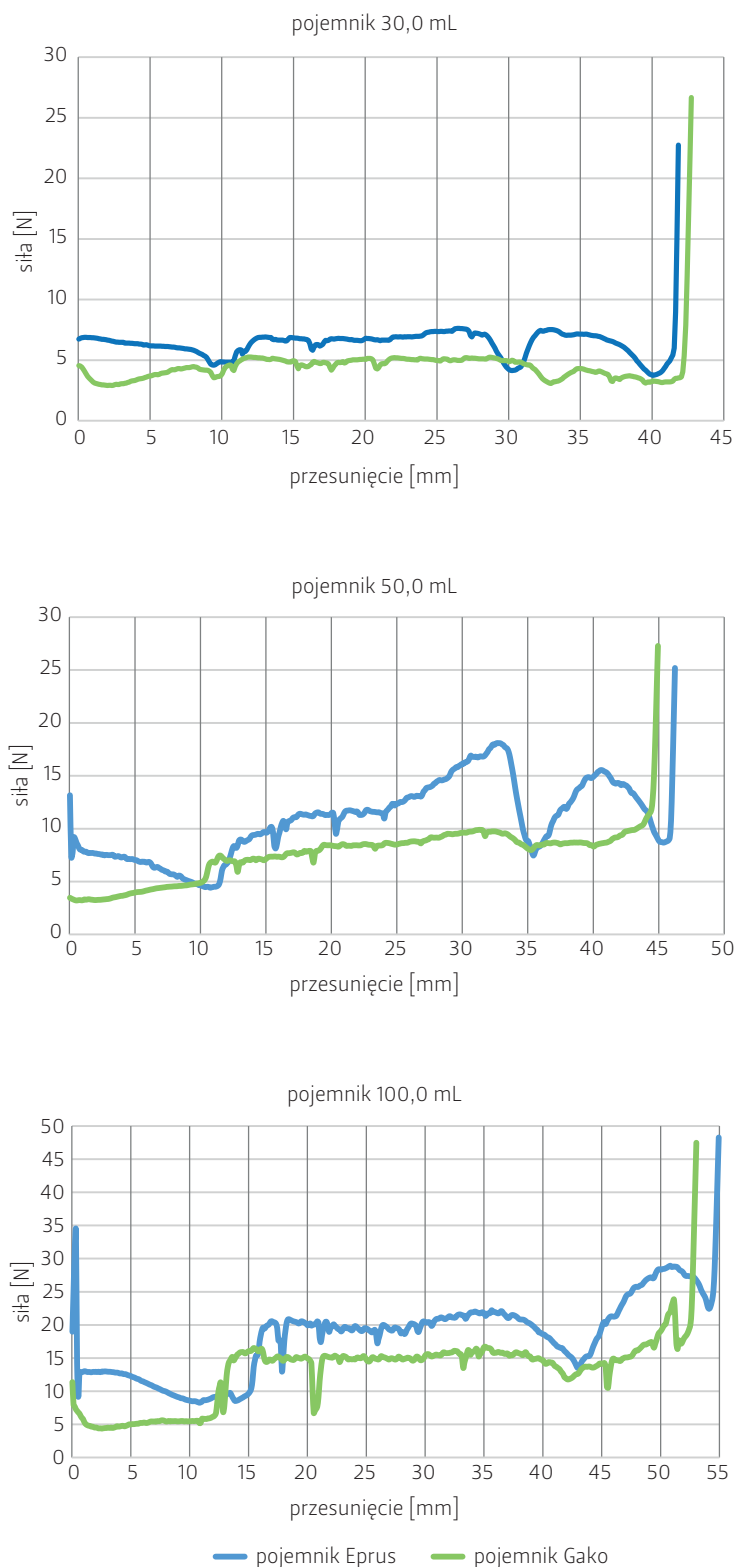
Ocena pojemników pod kątem siły nacisku potrzebnej do wyciśnięcia preparatu przez otwór dozujący

Analizę przeprowadzono za pomocą urządzenia Shimadzu EX-SX z cełą pomiarową w zakresie od 5 do 500 N. Urządzenie zostało wyposażone w przystawkę własnego projektu, która umożliwiała stabilne ustawienie pojemnika w pozycji pionowej podczas pomiaru. Oznaczenie polegało na pomiarze siły potrzebnej do przesunięcia ruchomego dna pojemnika i wyciśnięcia preparatu przez otwór dozujący. Zachowano stałą szybkość przemieszczania głowicy 1 mm/sekundę. Badaniom poddano wypełnione podłożem Lekobaza Lux pojemniki Gako i Eprus o pojemności 30 mL, 50 i 100 mL. Dane liczbowe poddano przetworzeniu za pomocą

Tabela 6. Charakterystyka pojemników

Oznaczenie opakowania [mL]		30/42		50/70		100/140	
Producent		Gako	Eprus	Gako	Eprus	Gako	Eprus
Masa [g]	pojemnik	9,5	9,3	12,6	12,7	24,3	23,7
	pokrywa	5,0	4,3	5,8	6,2	8,6	8,4
	nakrętka	1,7	3,1	1,7	3,1	1,7	3,1
Wymiary pojemnika [mm]	wysokość	55,3	57,1	61,6	64,2	72,2	75,1
	średnica wewn.	35,0	35,2	43,1	43,4	57,2	57,6
Pojemność całkowita [mL]		43,3	44,4	70,8	72,5	140,4	148,8
Objętość „resztkowa” [mL]		3,6	3,7	3,0	4,6	7,7	7,5
	%	8,1	8,2	4,2	6,2	5,5	5,0

programu obliczeniowego Trapezium X oraz programu Excel. Wyniki przedstawiono graficznie w formie wykresu zależności siły nacisku od przesunięcia (**rycina 4**).



Rycina 4. Porównanie zależności siły nacisku od przesunięcia w pojemnikach z maścią borową

W oparciu o wyniki badań, niezależnie od rodzaju pojemników stwierdzono zależność pomiędzy ich wielkością a siłą nacisku. W przypadku najmniejszych badanych pojemników o pojemności 30 mL, średnia wartość siły nacisku była ok. 1,8-krotnie mniejsza w porównaniu do pojemników o pojemności 50 mL i 3-krotnie mniejsza w odniesieniu do pojemników 100 mL. Jednak w przypadku pojemników Eprus, średnia wartość siły w ramach tej samej wielkości pojemników była ok. 1,5-krotnie większa w porównaniu do pojemników Gako (**rycina 4**). To zróżnicowanie jest wynikiem ścisłego przylegania ruchomego dna do ścianek wewnętrznych. Jednocześnie dokładne przyleganie dna zapewnia większą szczelność i zabezpiecza pojemnik przed ewentualnym wypłynięciem ciekłych składników.

Ocena szczelności pojemników Eprus

Badanie szczelności przeprowadzono w oparciu o pomiar mas napełnionych wodą pojemników o pojemności 30 mL, 50 mL i 100 mL w 5-dniowym okresie przechowywania. W przypadku żadnego z 30 poddanych ocenie pojemników nie stwierdzono strat masy.

Potwierdzona szczelność ruchomego dna pojemnika oraz obecność dodatkowego, obwodowego uszczelnienia pokrywy, stanowią o zasadności stosowania pojemników Eprus również do sporządzania płynnych postaci leku recepturowego.

Ocena jakości sporządzonych postaci leku recepturowego

Puder płynny

Niezależnie od rodzaju użytego miksera recepturowego sporządzone zawiesiny miały białe zabarwienie i jednolite rozproszenie składników (**tabela 7**).

Po 14 dniach przechowywania we wszystkich preparatach stwierdzono niewielkie rozwarstwienie. Osad był luźny, łatwy do rozproszenia. Po 30-sekundowym wstrząsaniu pojemnika z pudrem płynnym, jednolite rozproszenie utrzymywało się przez co najmniej 30 min.

Maść siarkowa

W przypadku maści typu zawiesiny potwierdzono przydatność wszystkich rodzajów mikserów recepturowych. Przy użyciu każdego z nich uzyskano maści o żółtym zabarwieniu i jednolitym rozproszeniu cząstek stałych.

Pomiar wielkości cząstek substancji czynnej oraz ocenę jednolitości rozproszenia w maściach przeprowadzono metodą mikroskopową, przy 100-krotnym powiększeniu, z użyciem

programu komputerowego przeznaczonego do analizy obrazu ImageJ. Preparaty, których składniki mieszano przez 5 minut charakteryzowały się niezależnie od rodzaju miksera oraz użytych mieszadeł jednolitym rozproszeniem cząstek stałych (tabela 8). Natomiast ich średnia wielkość w porównaniu do wyjściowej (38,2 μm) uległa 3-krotnemu zmniejszeniu przy użyciu mieszadła wielokrotnego użytku oraz 2,7 i 2,4-krotnemu zmniejszeniu odpowiednio w przypadku mieszadeł jednorazowych Eprus i Gako.

Czopki doodbytnicze

Niezależnie od rodzaju miksera recepturowego, przy wyborze odpowiednich parametrów mieszania uzyskuje się właściwe upłynnienie podłoża i jednolite rozproszenie substancji leczniczych. W przypadku miksera półautomatycznego prawidłowy proces

Tabela 7. Ocena pudru płynnego



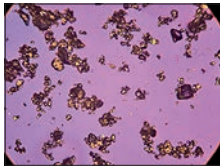
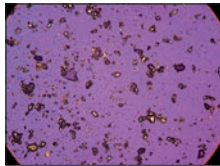
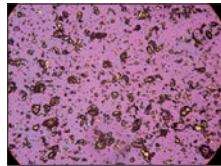
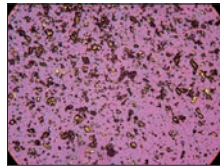
Typ miksera	U200	U500	Q500	U1000
Ocena	bezpośrednio po sporządzeniu			
	jednolita biała zawiesina			
				
	po 14 dniach (25°C) widoczna sedimentacja, luźny osad łatwy do rozproszenia			
				

Tabela 8. Stopień rozproszenia cząstek stałych w maści siarkowej w zależności od użytego mieszadła

	Surowiec farmaceutyczny	Mieszadło		
		wielokrotnego użytku	jednorazowe	
		Eprus	Gako	
Średni rozmiar cząstek (μm)	38,2	11,9	13,7	15,8
Obraz mikroskopowy				

Biała kreska oznacza 0,1 mm



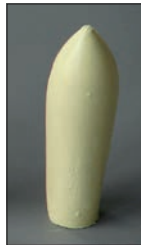
mieszania następuje, gdy pojemnik jest mocno przytrzymywany w trakcie mieszania. W ocenie wizualnej sporządzone czopki charakteryzowały się żółtym zabarwieniem, jednolitym rozproszeniem składników w masie czopkowej (tabela 9) oraz odchyleniem od średniej masy czopków maksymalnie o ±1,64% [3].

Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzono przydatność czterech rodzajów mikserów recepturowych Eprus® do sporządzania leków recepturowych w postaci płynnej, półstałej i czopków. Urządzenia w wersji automatycznej charakteryzują się powtarzalnymi parametrami mieszania, co przy odpowiednim sposobie postępowania i właściwym doborze parametrów mieszania zapewnia za każdym razem uzyskanie preparatów dobrej jakości.

W oparciu o ocenę właściwości użytkowych pojemników Eprus można rekomendować ich zastosowanie do sporządzania i przechowywania płynnej postaci leku recepturowego.

Tabela 9. Ocena czopków doodbytniczych

Typ miksera	U200	U500	Q500	U1000
czopki				
	żółte, o jednolitym rozproszeniu składników			

Otrzymano: 2017.12.15 · Zaakceptowano: 2017.12.22

Piśmiennictwo

- Jachowicz R.: Farmacja praktyczna. Wyd. 2, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2016.
- Jachowicz R.: Receptura apteczna. Wyd. 3, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2015.
- Farmakopea Polska X Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2014.