

Nowe rozwiązania w zakresie sporządzania leku recepturowego – czopki

Aldona Maciejewska, Krzysztof Niwiński, Renata Jachowicz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Aldona Maciejewska, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, email: tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl

Wstęp

Lek recepturowy sporządzony w aptece na podstawie recepty lekarskiej przekazywany jest choremu bezpośrednio po jego wykonaniu. Skład, postać leku i dawka substancji leczniczej dostosowane są do jego wieku, stanu zaawansowania choroby, obecności schorzeń towarzyszących oraz indywidualnych cech. Farmaceuta zobowiązany jest do takiego sposobu wykonania leku, by jego jakość odpowiadała wymaganiom stawianym danej postaci leku [1, 2]. Zobowiązuje to farmaceutę do jak najlepszego wykorzystania posiadanej wiedzy i umiejętności praktycznych. Stopniowo zmienia się sposób wykonywania niektórych postaci leku, dzięki wprowadzeniu do praktyki farmaceutycznej nowych aparatów, takich jak: Unguator®, kapsułkarki.

Mikser recepturowy Unguator® przeznaczony do sporządzania półstałych postaci leku, takich jak: emulsje, maści, kremy, żele i pasty oraz czopków do odbytniczych i dopochwowych został wprowadzony do praktyki recepturowej 10 lat temu, co w znacznym stopniu ułatwiło wykonywanie ww. form leku [3]. Półstałe i płynne leki recepturowe sporządzane są w pojemnikach, stanowiących jednocześnie opakowanie leku. Natomiast w przypadku czopków, w pojemnikach sporządzana jest półpłynna masa, rozlewana w następnej kolejności do jednorazowych form.

Obecnie stosowane są trzy rodzaje mikserów: półautomatyczny mikser UNGUATOR®B/R i dwa automatyczne: UNGUATOR®E/S oraz UNGUATOR®2100, dodatkowo wyposażony w port USB umożliwiający podłączenie do komputera. Modernizacja konstrukcji i wzrost mocy silników w kolejno wprowadzonych aparatach przyczyniły się do poszerzenia zakresu ich zastosowania. Model półautomatyczny wymagający ręcznej obsługi w trakcie mieszania, stosowany jest do przygotowania półstałych i płynnych postaci leku

New solutions in manufacturing compounded drugs preparations

– **suppositories** · The aim of this study was to evaluate the suitability of a new mixer UNGUATOR® 2100 to prepare suppositories. Three programs were used to produce the formulation: „suppositories” – standard formulation program with constant mixing parameters, two individual programs: “direct” and “manual” program. To evaluate the compounded drugs preparations the results of the tests were taken into account: visual inspection, uniformity of mass, total time of deformation, content and uniformity of active ingredient content. The quality of suppositories prepared using UNGUATOR® 2100 mixing system depends on the proper selection of the program and mixing parameters.

Keywords: Unguator 2100, suppositories

© Farm Pol, 2010, 66(12): 823-828

o niskiej lepkości, w pojemnikach o maksymalnej pojemności do 200 ml. Natomiast przy użyciu aparatu typu E/S można sporządzać leki o różnej lepkości, w pojemnikach o większej pojemności – do 500 ml, w przypadku Unguatora 2100 – do 1000 ml. UNGUATOR 2100 został znacznie wzbogacony pod względem konstrukcyjnym. W odróżnieniu od pozostałych, poza ręcznym sterowaniem, może być zdalnie sterowany za pomocą programu komputerowego UNGUATOR®ASIST SOFTWARE.

Elementem stałym aparatu UNGUATOR® 2100 jest podstawa z urządzeniem miksującym, elektronicznym panelem sterującym i ciekłokrystalicznym wyświetlaczem. Aparat wyposażony jest w pojemniki z przesuwającym dnem, pojemności od 15 do 1000 ml, mieszadła stałe i jednorazowego użytku, dostosowane do wielkości pojemnika oraz akcesoria dodatkowe, takie jak: nakrętki, końcówki dozujące, złącza, aplikatory oraz jednorazowe formy do czopków z tworzywa sztucznego. Do sporządzania

leku recepturowego służą programy standardowe: „emulsja”, „maść/krem”, „zawiesiny”, „żele”, „czopki/globulki” oraz programy indywidualne: „tryb ręczny”, „mieszanie proste” i „receptury użytkownika”. W zależności od składu jakościowego i ilościowego preparatu, użytkownik samodzielnie określa sposób postępowania i dobiera parametry pracy urządzenia.

W ramach programu „tryb ręczny” zmiennymi parametrami są: szybkość obrotów mieszadła i szybkość ruchu posuwistego podnośnika oraz czas trwania mieszania.

Program „mieszanie proste” przeznaczony jest do sporządzania płynnych postaci leku recepturowego również w innych niż proponowane przez producenta pojemnikach, np. zlewkach szklanych. Ramię oscylacyjne mechanizmu posuwu windy służy wówczas jako podstawa ustawienia naczynia na wysokości dostosowanej do jego wielkości i głębokości zanurzenia mieszadła. Szybkość obrotów mieszadła oraz czas dobierane są indywidualnie.

Program „receptury użytkownika” daje największe możliwości modyfikacji procesu wytwarzania leku recepturowego. Zakłada regulację mieszania dla trzech etapów tego procesu, tj.: mieszanie wstępne, mieszanie właściwe oraz odwirowanie preparatu z powierzchni mieszadła. Określona została regulacja szybkości obrotów mieszadła dla każdego z nich: mieszanie wstępne w zakresie od 0 do 2000 obr./min, mieszanie właściwe od 250 do 2500 obr./min i odwirowanie z prędkością od 0 do 2500 obr./min. Również regulacji może podlegać szybkość ruchu posuwistego podnośnika odpowiednio dla każdego z etapu, tj. w przypadku mieszania wstępnego prędkość obrotów silnika w zakresie od 0 do 2200 obr./min i mieszania właściwego od 800 do 3600 obr./min. Poza tym program zakłada możliwość precyzyjnej regulacji tzw. mieszania właściwego. Wyróżniono szesnaście poziomów regulacji pośrednich. Dla każdego z nich przypisano określoną szybkość obrotów mieszadła, posuwu windy i czas.

Lek recepturowy sporządzany jest w cylindrycznych, jednorazowych pojemnikach z polipropylenu, które posiadają ruchome dno umożliwiające przesuwanie zawartości i dozowanie preparatu bez konieczności otwierania, a centralnie umieszczony otwór w pokrywie pojemnika służy do wprowadzania i montażu mieszadła, końcówki dozującej lub aplikatora.

Cel

Celem pracy była ocena przydatności trzech programów nowego typu miksera recepturowego UNGUATOR® typ 2100 do sporządzania czopków doodbytnicznych i globulek dopochwowych. Do badań wybrano oryginalne przepisy lekarskie o zróżnic-

wanym składzie jakościowym i ilościowym, których wykonanie przysparzało farmaceutom trudności.

Materiały i metody

Substancje lecznicze i pomocnicze:

Acidum boricum – *PPVH Tarchem* (Polska), Amoxicillinum (Duomox) – *Yamanouchi Europe B.V.* (Holandia), Acidum lacticum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Aminophillinum – *Cooperation Pharmaceutique Trangaise S.A.S.* (Francja), Ammonium bituminosulfonas – *Pharma Cosmetic* (Polska), Balsamum peruvianum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Belladonnae folii extractum siccum – *Herbapol* (Polska), Benzocainum – *Interforum Pharma* (Polska), Bismuthum subgallicum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Furaginum – *TEVA Kutno S.A.* (Polska), Hydrocortisonum – *Interforum Pharma* (Polska), Ibuprofenum – *Farm-Impex* (Polska), Phenobarbitalum – *Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdz. Pracy Galenus* (Polska), Metronidazolom – *Farm-Impex* (Polska), Metamizolum natricum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Neomycini sulfas – *PPH Galfarm* (Polska), Nystatinum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Papaverinum hydrochloridum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Saccharum lactis – *PPH Galfarm* (Polska), Vitaminum A roztwór – *Hasco-Lek* (Polska), Vratizolin krem – *PF Jelfa S.A.* (Polska), Zinci oxidum – *Pharma Cosmetic* (Polska), Cacao oleum – *Interforum Pharma* (Polska), Glycerolum 86% - *Pharma Cosmetic* (Polska), Adeps lanae – *PPH Galfarm* (Polska).

Aparatura

Mikser recepturowy UNGUATOR® 2100, Gako Ko-nietzko GmbH (Niemcy), mikroskop polaryzacyjny Hund Wetzlar (Niemcy), tachometr cyfrowy z foto-optycznym pomiarem liczby obrotów PFM-1205 (Polska), Aparat fotograficzny Samsung Digimax A40/Cyber 400 (Chiny), Aparat do badania czasu całkowitej deformacji Erweka (Niemcy).

Sporządzanie czopków i globulek

Materiał do badań stanowiły czopki doodbytniczne i globulki dopochwowe sporządzone wg powtarzających się w aptekach ogólnodostępnych przepisów lekarskich, których wykonanie wymaga odpowiedniego toku postępowania. Skład preparatów podano w **tabelach 1 i 2**.

Przyjęto następujący sposób sporządzania czopków: do pojemnika o pojemności 50 ml odważano obliczoną ilość rozdrobnionego oleju kakaowego, następnie miątko sproszkowane i ujednolicone pod względem wielkości cząstek składniki stałe, na końcu substancje o konsystencji płynnej. Pojemnik, po zamknięciu pokrywką z umieszczonym w jej otworze mieszadłem wielokrotnego użytku, montowano w statywie miksera. Parametry mieszania ustawiano

Tabela 1. Skład sporządzonych czopków doodbytniczych

Przykłady recept z czopkami			
Rp. 1	Rp. 2	Rp. 3	Rp. 4
Phenobarbitali natrici Belladonnae extr. sicc aa 0,02 Papaverini hydrochl. 0,04 Benzocaini 0,20 Aminophyllini 0,30 Cacao olei q.s. M.f. supp. anal. D.t.d. No X D.S. 2 × dziennie czopek	Hydrocortisoni 0,01 Belladonnae extr. sicc. 0,015 Zinci oxidi 0,15 Bismuthi subgallatis Balsami peruviani aa 0,2 Cacao olei q.s. M.f. supp. anal. D.t.d. No X D.S. 2 × dziennie czopek	Ammonii bituminosulfonatis 0,20 Metamizoli natrici 0,35 Metronidazoli 0,25 Papaverini hydrochl. 0,04 Phenobarbitali 0,02 Cacao olei q.s. M.f. supp. analia D.t.d. No X D.S. 2 × dziennie czopek	Ibuprofeni 0,25 Cacao olei q.s. M.f. supp. anal. D.t.d. No X D.S. 3 × dziennie czopek

Tabela 2. Skład sporządzonych globulek dopochwowych

Przykłady recept z globulkami			
Rp. 5	Rp. 6	Rp. 7	Rp. 8
Metronidazoli Neomycini sulfatis aa 0,25 Acidi lactici 0,05 Lactosi 0,10 Aphtini 0,2 Cacao olei q.s. M.f. glob. vag. D.t.d. No X D.S. Dopochwowo 2 × dziennie po 1 globulce	Amoxicillini 0,25 Nystatini 500 000 j Metronidazoli 0,20 Ac. borici 0,10 Lactosi 0,20 Cacao olei q.s. M.f. glob.vag. D.t.d.No X D.S. dopochwowo 2 × dziennie po 1 globulce	Furagini 0,05 Nystatini 200 000 j. Lactosi 0,30 Vit. A liq. 15 000 j. Cacao olei q.s. M.f. glob. vag. D.t.d. No X D.S. Dopochwowo 2 × dziennie po 1 globulce	Nystatini 200 000 j. Metronidazoli 0,30 3% Vratizolini cream 0,20 Acidi borici 0,015 Glyceroli gtt. V Cacao olei q.s. M.f. glob. vag. D.t.d. No X D.S. Dopochwowo globulkę na noc

na panelu sterującym zgodnie z zapisem wybranego programu. Po zakończonej homogenizacji odłączano pojemnik, usuwano miesadło i nakładano aplikator dozujący. Wywierając nacisk na ruchome dno pojemnika, wylewano upłynnioną masę do jednorazowych form z tworzywa sztucznego. Czopki pozostawiano do częściowego zestalenia w temperaturze pokojowej, a następnie do całkowitego zestalenia w lodówce. Preparaty przechowywano przez cztery tygodnie w temperaturze ok. 10°C.

Każdą z formułacji sporządzono przy zastosowaniu trzech programów aparatu. W przypadku programu standardowego „czopki/globulki”, o ściśle zdefiniowanych parametrach mieszania, tj. szybkość obrotów miesadła w zakresie od 400 do 2250 obr./min przez 3 min, otrzymanie masy czopkowej o półtłynnej konsystencji, łatwej do rozlania do form, wymagało częściowego lub całkowitego upłynnienia podłoża przed dodaniem pozostałych składników. W ramach programów indywidualnych: „tryb ręczny” i „receptury użytkownika” zmienne parametry mieszania, takie jak: szybkość obrotów miesadła, szybkość ruchu posuwistego windy i czas mieszania, dobierano doświadczalnie w zależności od składu formułacji. Z uwagi na fakt, że proces mieszania w ramach programu „receptury użytkownika” uwzględnia trzy etapy, tj.: mieszanie wstępne, mieszanie właściwe i odwirowanie preparatu z powierzchni miesadła, uwzględniono także zmienność parametrów dla każdego etapu.

Parametry procesu technologicznego zestawiono w **tabeli 3**.

Wykonanie czopków o składach podanych w **tabeli 1** wymagało takiego doboru parametrów pracy urządzenia, by móc wyeliminować trudności, które pojawiają się przy ich wytwarzaniu. Dotyczy to przede wszystkim uzyskania homogenności składników w czopkach, zwłaszcza w obecności suchego wyciągu z pokrzyki oraz balsamu peruwiańskiego i sulfobituminianu amonu. W przypadku globulek dopochwowych do analizy wybrano przepisy, w których uwzględniono substancje, które nie występują jako substancje *pro receptura*. Istnieje więc konieczność użycia gotowych postaci leku, tj.: tabletki, roztwory wodne lub glicerolowe oraz krem.

Sporządzone preparaty oceniono w oparciu o wygląd czopków i globulek, badania czasu całkowitej deformacji i badania jednolitości masy.

Ocenę wyglądu czopków/globulek oraz czasu całkowitej deformacji przeprowadzono bezpośrednio po sporządzeniu oraz po upływie 30 dni (**tabela 4**). Preparaty przechowywano w dobrze zamkniętych pojemnikach, w temperaturze ok. 10°C, przez 30 dni. Badanie czasu całkowitej deformacji wykonano dla czopków wybranych losowo z każdej grupy, wykonanych przy użyciu trzech programów. Badania jednolitości masy pojedynczego czopka/globulki wykonano zgodnie z monografią ogólną wg FP VI. Wyniki badań zebrano w **tabeli 4**.

Dodatkowo przeprowadzono oznaczenie zawartości ibuprofenu w czopkach doodbytniczych (*Rp. 4*)

Tabela 3. Parametry procesu technologicznego

Przepis Rp	Program standardowy				Program indywidualnego doboru parametrów mieszania							
	CZOPKI / GLOBULKI				TRYB RĘCZNY				RECEPTURY UŻYTKOWNIKA			
	szybkość obrotów mieszadła (obr/min)	czas (min)	etapy sporządzania	winda (poziom)	mieszanie (poziom)	czas (min/s)	mieszanie wstępne (poziom)	mieszanie właściwe			odwirowanie (poziom)	
								winda (poziom)	mieszanie (poziom)	czas (min/s)		
1	400–2250	3 min	I	5	10	20 min	01	5	10	18 min	01	
2			I	5	7	8 min 30 s	01	4	8	7 min		
3			I, II	4	6	5 min 30 s	01	4	6	4 min 30 s		
4			I	4	7	7 min 30 s	01	4	6–7	6 min 30 s		
5			I, II	etap I	5	7	8 min	etap I	01	5	7	8 min
				etap II	4	1	20 s	etap II	-	4	1	20 s
6			I	5	7	5 min 30 s	01	5	7	5 min		
7			I, II	etap I	5	7	10 min 30 s	etap I	01	5	7	10 min 30 s
				etap II	4	1	20 s	etap II	-	4	1	20 s
8			I, II	etap I	5	7	6 min	etap I	01	5	7	5 min 30 s
				etap II	5	7	20 s	etap II	-	4	1	20 s

Tabela 4. Wyniki badań jednolitości masy i czasu całkowitej deformacji czopków sporządzonych przy użyciu programów: „receptury użytkownika” i „tryb ręczny”

Przepis Rp.	Jednolitość masy			Czas całkowitej deformacji [min/s]	
	średnia masa [g]	SD		po sporządzeniu	po 30 dniach przechowywania
		mg	%		
1	1,90	47,5	2,5	6 min 30 s	6 min 35 s
2	1,95	87,7	4,5	5 min 30 s	5 min 35 s
3	1,95	48,7	2,5	5 min 20 s	5 min 05 s
4	1,95	39,0	2,0	8 min	8 min 20 s
5	2,60	78,0	3,0	8 min 30 s	9 min 05 s
6	2,65	93,0	3,5	7 min 40 s	8 min 10 s
7	2,60	104,0	4,0	8 min 40 s	9 min 05 s
8	2,60	91,0	3,5	7 min 30 s	7 min 35 s

zgodnie z monografią szczegółową *Ibuprofeni Suppositoria* wg FP VI [4].

Omówienie wyników

Analiza czopków i globulek wykonanych przy użyciu trzech programów: standardowego „czopki/globulki” lub programów indywidualnych „tryb ręczny” i „receptury użytkownika”, wykazała różnice w wyglądzie powierzchni, zabarwieniu i jednorodności rozproszenia składników.

Program standardowy „czopki/globulki” nie uwzględnia regulacji obrotów mieszadła i ruchu podnośnika. Z tego względu sporządzano czopki stosując szybkość obrotów mieszadła i ruchu posuwistego podnośnika oraz czas mieszania zgodny z charakterystyką urządzenia. Należy podkreślić, że maksymalna szybkość obrotów mieszadła uzyskiwana jest po 60 s. W przypadku użycia tego programu należy podłoże częściowo lub całkowicie upłynnić. Tak więc w celu uzyskania czopków dobrej jakości, o składzie podanym w przepisie Rp. 1 podłoże poddano całkowitemu stopniowi przed wprowadzeniem kolejnych składników. Stosując natomiast programy indywidualne: „tryb ręczny” lub „receptury użytkownika” konieczne było mieszanie przy najwyższych szybkościach obrotów mieszadła i ruchu posuwistym podnośnika przez 20 minut.

Dobrej jakości czopki, zawierające m.in. balsam peruwiański, suchy wyciąg z pokrzyki (Rp. 2) uzyskano stosując każdy z ww. programów (ryciny 1a, b, c). Czopki charakteryzowały się równomiernym rozproszeniem składników w masie czopkowej i gładką powierzchnią. W przypadku obu programów indywidualnych zastosowano zbliżone parametry: szybkości obrotów mieszadła 1750–2000 obr./min (poziom 7–8) i szybkości posuwu podnośnika 2900–3600 obr./min (poziom 4–5). Przy użyciu programu „receptury użytkownika”



Rycina 1. Przepis Rp. 2: a) program „tryb ręczny”, b) program standardowy „czopki/globulki”, c) program „receptury użytkownika”



Rycina 2. Przepis Rp. 3: a) program „tryb ręczny”, b) program standardowy „czopki/globulki”, c) program „receptury użytkownika”

ka” można było zastosować krótszy czas mieszania, tj. 7 min (**tabela 3**).

W oparciu o wcześniejsze doświadczenia dotyczące sporządzania czopków o jednorodnym rozproszeniu sulfobituminianu amonu, do składu podanego w przepisie Rp. 3 dodano lanolinę w ilości 2,0 g, odpowiadającej ilości substancji przepisanej w receptie dla dziesięciu czopków. Mieszanie w ramach programów indywidualnych prowadzono z taką samą szybkością obrotów mieszadła i ruchu posuwistego podnośnika oraz czasu mieszania (**tabela 3**). Uzyskano czopki o równomiernym rozproszeniu wszystkich składników (**ryciny 2a i c**). Natomiast w wyniku zastosowania programu standardowego czopki charakteryzowały się miękką konsystencją, nierówną powierzchnią, łatwo ulegały deformacji bezpośrednio po wyjęciu z form (**rycina 2b**).

W przypadku przepisu Rp. 4, w składzie którego jest tylko jedna substancja lecznicza ibuprofen, czopki wykonane przy użyciu trzech ww. programów były prawidłowe.

Spośród czterech rodzajów globulek, tylko globulki zawierające w swoim składzie substancje w formie stałej oraz podłoże (Rp. 6), charakteryzowały się dobrymi właściwościami, niezależnie od rodzaju

użytego programu. Z uwagi na brak substancji *pro receptura* do sporządzania globulek użyto tabletki *Duomox*. Zgodnie z obowiązującymi zasadami tabletki sproszkowano, przesiano przez sito 0,08 w celu ujednoczenia wielkości cząstek i dodano do pozostałych składników formułacji. Także do wykonania globulek wg przepisu Rp. 7 użyto tabletki „*Furaginum*”.

W przypadku preparatów, które zawierały składniki płynne (Rp. 5, 7, 8) właściwe było użycie programów: „tryb ręczny” lub „receptury użytkownika”, stosując dwuetapowy sposób sporządzania. W pierwszym etapie uzyskano homogenną mieszaninę podłoża z substancjami stałymi. Ustalono doświadczalnie następujące parametry mieszania: szybkość obrotów mieszadła 1750 obr./min (poziom 7), szybkość ruchu posuwistego windy 3600 obr./min (poziom 5). Jako optymalny czas mieszania przyjęto odpowiednio: w przypadku Rp. 5–8 min, Rp. 7–10 min 30 s i Rp. 8–6 min. Następnie, po otwarciu pokrywy, wprowadzono składniki płynne i mieszano przez 20 s. Sporządzone w ten sposób globulki charakteryzowały się gładką powierzchnią i równomiernym rozproszeniem składników (**ryciny 3a, 3c**). W przypadku użycia trybu standardowego, stwierdzono rozwarstwienie masy



Rycina 3. Przepis Rp. 7: a) program „tryb ręczny”, b) program standardowy „czopki/globulki”, c) program „receptury użytkownika”

czopkowej, brak jednolitości zabarwienia (*Rp.* 5, 7, 8), dodatkowo ubytki na powierzchni czopków (*Rp.* 7).

Prawidłowo wykonane czopki i globulki oceniono w oparciu o badania jednolitości masy i czasu deformacji. Wszystkie spełniały wymagania farmakopealne. Masa badanych czopków mieściła się w dopuszczalnych granicach $\pm 5\%$ średniej masy, gdyż jak widać z danych zebranych w tabeli 4, odchylenia od średniej masy mieściły się w granicach od 2% do 4,5%. Czas deformacji badanych preparatów był krótszy od wymaganego dla czopków o podłożu lipidowym, tj. 15 min. Mieścił się w granicach od 5 min 20 s do 9 min 5 s (tabela 4). W ocenie czopków z ibuprofenem uwzględniono wyniki badania zawartości substancji leczniczej. Dla dziesięciu wybranych losowo czopków średnia zawartość substancji leczniczej wynosiła 238 mg, tj. 96%. Zgodnie z wymaganiem FP VI, zawartość ibuprofenu w czopku nie powinna być mniejsza niż 95% i nie większa niż 105%.

Po miesiącu przechowywania nie stwierdzono zmian w wyglądzie. Wyniki badań czasu deformacji czopków nie uległy zmianie.

Wnioski

1. Do sporządzania wieloskładnikowych czopków przy użyciu Unguatora 2100 przydatne są przede wszystkim programy indywidualne: „tryb ręczny” i „receptury użytkownika”.
2. Program standardowy można stosować w przypadku czopków zawierających składniki stałe i podłoże.
3. Czopki nie wykazały zmian po miesiącu przechowywania w temperaturze 10°C.

Otrzymano: 2010.10.24 · Zaakceptowano: 2010.10.28

Piśmiennictwo

1. Jachowicz R.: Farmacja praktyczna. Wyd. I, Warszawa PZWL, 2007.
2. Thompson J.E.: A practical guide to contemporary pharmacy practice. First edition, USA, Williams & Wilkins, 1998.
3. Zobel H.P., Brinkmann I., Fröstl B., Haim S., Müller C., Nguyen T.H., Prescher K., Zimmer A.: Alternativen zum Salbenrühren im Vergleich. Pharmazie 1997, 35(142): 24–31.
4. Farmakopea Polska VI, Wydawnictwo: Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2002.