

# Optymalizacja sporządzania recepturowych czopków z ichtamolem

Aldona Maciejewska, Krzysztof Niwiński, Renata Jachowicz

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.niwiński@uj.edu.pl

## Wstęp

Ichtamol (*Ammonii bituminosulfonas*) jest znanym surowcem farmaceutycznym stosowanym do sporządzania leków recepturowych. Występuje w postaci gęstej, ciągnącej się brunatnej cieczy o charakterystycznym zapachu i smaku. Otrzymywany jest z mezozoicznych łupków bitumicznych, poddawanych suchej destylacji w temperaturze 480 °C. Destylat jest sulfonowany, następnie zobojętniany wodorotlenkiem amonu. Wg Farmakopei Polskiej X substancja zawiera ponad 10,5% siarki związanej organicznie, nie więcej niż 20% siarki w postaci siarczanów i od 4,5% do 7% amoniaku [1]. Ichtamol jest rozpuszczalny w wodzie w stosunku 1:10, w etanolu 1:1, glicerolu 1:9. Miesza się z wazeliną, lanoliną, nie miesza się z parafiną ciekłą i olejami tłustymi. Może dawać niezgodności, m.in. z: substancjami anionowo czynnymi obniżającymi napięcie powierzchniowe, z substancjami kationowo czynnymi (np. sole alkaloidów, związki zawierające azot), z substancjami o odczynie kwaśnym, zasadowym, jonami metali, np.: Cu<sup>+2</sup>, Zn<sup>+2</sup>, Pb<sup>+2</sup>, Al<sup>+3</sup>, jodkami, niektórymi antybiotykami [2].

Sulfobituminian amonu stosowany był w leczeniu już w XIX w. W okresie poprzedzającym użycie antybiotyków, chemioterapeutyków, kortykosteroidów, odgrywał ważną rolę w leczeniu chorób skóry, tkanki podskórnej, błon śluzowych jako środek bakteriobójczy, grzybobójczy, pasożyto-bójczy, przeciwzapalny, przeciwobrzękowy oraz uśmierzający ból. Stosowano go również wewnętrznie w schorzeniach, takich jak: astma oskrzelowa, przewlekły nieżyt nosa, żołądka, jelit, gruźlica zwłaszcza u dzieci, blednica, zastoje żyłne oraz przewlekły reumatyzm [3].

Obecnie ichtamol jest składnikiem preparatów leczniczych o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym

## Optimization of preparation compounded suppositories with ichthammol

The aim of this study was to optimize the preparation of compounded suppositories with *ichthammol*, prepared using two types of the mixer Unguator® 2100 and Unguator® e/s and evaluation of the drug preparation's quality. In compounding practice *ichthammol* is not miscible with *cacao oleum*, therefore addition of lanolin is recommended. In this study, particular emphasis was placed on the possibility of preparing of the suppositories without lanolin. The homogeneity, consistency, mass uniformity and the total deformation time were analyzed. The quality of *ichthammol* rectal and vaginal preparations on the basis of *cacao oleum* depends on the mixing parameters. In case of the compounded suppositories, emulsifying with lanolin is required.

**Keywords:** Unguator®, Ichthammol, suppositories.

© Farm Pol, 2016, 72(3): 135–141

i przeciw pasożytniczym. Wykazuje działanie ściągające, przywraca prawidłowe krążenie w skórze i ułatwia jej regenerację. Stosowany jest w stanach zapalnych skóry, takich jak: czyrak, trądzik, w zapaleniu mieszków włosowych oraz tkanki podskórnej (rumień guzowaty, róża) [4]. Przeciwdrobnoustrojowe właściwości ichtamolu potwierdzono w stanach zapalnych ucha na tle bakteryjnym. Stwierdzono zahamowanie wzrostu głównie bakterii Gram-dodatnich *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermitis* i *Streptococcus pyogenes*, w mniejszym stopniu bakterii Gram-ujemnych *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* [5]. Skuteczność terapeutyczną potwierdzono również w leczeniu infekcji wywołanej obecnością wirusa *Herpes Simplex* [6].

Dział „Monografie narodowe” FP X zawiera dwie monografie maści z ichtamolem: *Ichthammoli unguentum* i *Ichthammolo-camphoratum unguentum* o stężeniu odpowiednio 10% i 15%, na podłożu liofilowym absorpcyjnym, tj. wazeliny i lanoliny w równych częściach. Monografie maści

z ichtamolem zawarte są również m.in. w Farmakopei Amerykańskiej USP 38, *Ichthammol Ointment*, w Farmakopei Brytyjskiej 2007, *Zinc and Ichthammol Cream* [7, 8]. W Deutscher Arzneimittel Codex Neues Rezeptur-Formularium, w dziale dotyczącym preparatów na skórę znajdują się monografie dla różnych postaci leku z sulfobituminianem amonu, m.in. w formie pudru płynnego (2,5%, 5%, 10%) i maści (5%, 10%, 20%, 50%) [9]. Zgodnie z FP X zalecane jest stosowanie ichtamolu zewnątrznie w formie 1–5% preparatów do przemywań oraz do stosowania na skórę w stężeniach 2–15%. Ichtamol jest również składnikiem czopków doodbytniczych i globulek dopochwowych.

Czopki z ichtamolem sporządzane są na podłożu hydrofilowym, np. żelatynowo-glicerolowym lub lipofilowym oleju kakaowym. Ichtamol nie miesza się dobrze z olejem kakaowym, dlatego zalecane jest wstępne roztrzczenie z lanoliną przed połączeniem z podłożem. Obecność lanoliny może powodować jednak nadmierne mięknięcie czopków.

Wprowadzenie do praktyki recepturowej automatycznych mikserów recepturowych Unguator® stwarza możliwości ułatwienia sposobu sporządzania preparatów z ichtamolem. Aktualnie dostępne są trzy miksery recepturowe: Unguator® e/s;

Unguator® Q oraz Unguator® 2100, który może być sterowany za pomocą programu komputerowego Unguator® Assist. Dzięki oprogramowaniu można stworzyć bazę leków recepturowych, dla których przypisane będą parametry pracy urządzenia, np. szybkość i czas mieszania składników leku. Oprogramowanie to umożliwia również przygotowanie etykiety na opakowanie leku. Głównym elementem każdego miksera jest jednostka napędowa wyposażona w panel sterujący, który służy do monitorowania procesu mieszania. Pozostałe elementy systemu stanowią: mieszadła, pojemniki o różnej pojemności, zakrętki, dozowniki, aplikatory, podstawki, łączniki oraz zestaw do przetłaczania preparatów z opakowań zbiorczych do pojemników jednostkowych.

Celem pracy była optymalizacja procesu technologicznego sporządzania czopków doodbytniczych i dopochwowych z ichtamolem przy użyciu miksera recepturowego Unguator® oraz ocena ich jakości.

## Materiały i metody

### Substancje lecznicze i pomocnicze

Acidum lacticum, Benzocainum, Hydrocortisonum, Ammonium bituminosulfonas, Metronidazolium, Nystatinum, Saccharum lactis, Cacao oleum, Adeps lanae – Fagron sp. z o.o.

### Produkty lecznicze

Biseptol® 480 w postaci tabletek o zawartości 400 mg sulfametoksazolu, 80 mg trimetoprimu i masie 670 mg – Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Lacid® w postaci liofilizatu o zawartości 2 mld CFU pałeczek *Lactobacillus rhamnosus* i masie 85 mg – „BIOMED-LUBLIN” Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna.

### Aparatura

Miksery recepturowe: Unguator®2100 i Unguator®e/s, Gako Konietzko GmbH (Niemcy), tachometr cyfrowy z fotooptycznym pomiarem liczby obrotów PFM-1205 (Polska), aparat fotograficzny Sony DSC-H1 (Japonia), aparat do badania czasu całkowitej deformacji Erweka (Niemcy).







### Sporządzanie czopków i globulek

Do badań wybrano czopki doodbytnicze i globulki dopochwowe, których składy zaczerpnięto z recept zebranych z województw Polski południowej.

Preparaty sporządzono przy użyciu mikserów recepturowych typ Unguator®e/s i Unguator® 2100, stosując program *tryb ręczny*. Zakres badań obejmował:

- kontrolę wypełnienia podłożem jednorazowych form z tworzywa sztucznego,
- sporządzanie czopków i globulek z ichtamolem,

**Tabela 1.** Charakterystyka formulacji zawierających samo podłoże

Rodzaj miksera recepturowego	Unguator®		
	2100 ( <i>tryb ręczny</i> )	e/s	e/s
Parametry mieszania:			
obroty mieszadła - poziom/	- 5	- 5	- 6
czas - min/	- 5	- 5	- 5
winda - poziom	- 5	-	-
<b>Masa czopkowa</b>			
Konsystencja/ barwa	półpłynna/ kremowa	półstała/ kremowa	półpłynna/ kremowa
<b>Czopki</b>			
Wygląd, barwa, masa [g]			
	kremowa	kremowa	kremowa
	1,46 ± 0,42%	1,42 ± 0,54%	1,46 ± 0,65%
<b>Globulki</b>			
Wygląd, barwa, masa [g]			
	kremowa	kremowa	kremowa
	1,91 ± 1,04%	1,68 ± 13,49%	1,90 ± 1,55%

- wykonanie preparatów wieloskładnikowych, zawierających ichtamol.

### Sporządzanie postaci leku bez substancji czynnych

Rozdrobnione masło kakaowe odważano bezpośrednio do pojemnika, o pojemności 50 mL i mieszano do uzyskania półpłynnej konsystencji. Stosowano mieszadło wielokrotnego użytku. Pojemnik z mieszadłem montowano w uchwycie miksera recepturowego. Założono następujące parametry procesu mieszania:

Unguator®2100	program indywidualny:	tryb ręczny	
	mieszanie	poziom 5	
	podnośnik (winda)	poziom 5	
	czas mieszania	5 min	
Unguator®e/s	szybkość mieszania	poziom 5	poziom 6
	czas mieszania	5 min	5 min





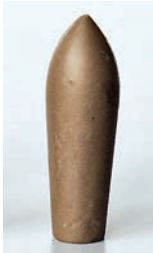
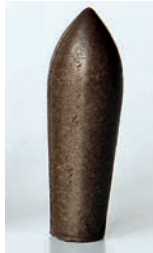



Po zakończeniu mieszania przeprowadzono kontrolę zabarwienia i stopnia upłynnienia podłoża (tabela 1). Na pokrywie pojemnika montowano aplikator dozujący i wylewano upłynnione podłoże do jednorazowych form z tworzywa sztucznego. Czopki pozostawiano ok. 15 min w temperaturze pokojowej do częściowego zestalenia, następnie umieszczano w lodówce, w temperaturze ok. 8 °C do całkowitego stwardnienia. Po zestaleniu podłoża kontrolowano masę i zabarwienie czopków (tabela 1).

### Sporządzanie czopków doodbytniczych i globulek dopochwowych z ichtamolem

Sporządzono po 3 formułacje czopków doodbytniczych (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>) oraz globulek dopochwowych (F<sub>4</sub>-F<sub>6</sub>) zawierające jako substancję czynną ichtamol (0,1; 0,2 lub 0,3 g w jednostce leku) oraz podłoże.

Do pojemnika wprowadzano rozdrobniony olej kakaowy, a następnie ichtamol. Dalej postępowano

Tabela 2. Charakterystyka formułacji z ichtamolem (F<sub>1</sub> - F<sub>6</sub>) - Unguator® e/s

Skład preparatu	Ichthammoli 0,1 Cacao olei q.s.	Ichthammoli 0,2 Cacao olei q.s.	Ichthammoli 0,3 Cacao olei q.s.
<b>Masa czopkowa</b>			
Konsystencja/ barwa/ wygląd	półpłynna/ jasnobrązowa	półpłynna/ brązowa	półpłynna/ ciemnobrązowa
			
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
			
Wygląd, barwa, masa [g]	jasnobrązowa 1,45 ± 0,49%	brązowa 1,55 ± 0,50%	ciemnobrązowa 1,6 ± 0,54%
<b>Globulki</b>			
	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>
			
Wygląd, barwa, masa [g]	jasnobrązowa 1,91 ± 0,80%	brązowa 1,94 ± 0,73%	ciemnobrązowa 1,97 ± 0,50%

w sposób opisany powyżej. Przyjęto następujące parametry mieszania:

Unguator®2100	program indywidualny:	tryb ręczny
	mieszanie	poziom 5
	podnośnik (winda)	poziom 5
	czas mieszania	5 min
Unguator®e/s	szybkość mieszania	poziom 6
	czas mieszania	5 min

Po zakończeniu mieszania przeprowadzono kontrolę zabarwienia i stopnia upłynnienia masy czopkowej, a po zestaleniu masy czopkowej, jednolitości rozproszenia ichtamolu w masie czopkowej i zabarwienia (tabela 2).

### Sporządzenie czopków i globulek wieloskładnikowych

Sporządzono 6 rodzajów preparatów zawierających oprócz ichtamolu również inne substancje czynne ( $F_7$ - $F_{12}$ ). Formułacje  $F_7$ - $F_{10}$  sporządzono z substancjami leczniczymi *pro receptura* wg przedstawionego w tabeli 3 opisu.

Globulki dopochwowe  $F_{11}$  i  $F_{12}$  zawierały jako składniki także gotowe produkty lecznicze, tj. tabletki Biseptol® 480 lub liofilizat Lacid® (tabela 4). W oparciu o deklarowaną przez producenta zawartość substancji czynnej i praktycznie wyznaczoną masę preparatu, obliczono ilość jednostek leku konieczną do sporządzenia globulek.

Dla każdego składu wykonano dwa rodzaje globulek dopochwowych, tj. z dodatkiem lub bez lanoliny, jako składnika ułatwiającego rozproszenie ichtamolu.

#### Z lanoliną

Do pojemnika odważano ichtamol i lanolinę, składniki mieszano przez 30 s, na 5 poziomie szybkości obrotów mieszadła. Po odłączeniu pojemnika dodawano rozdrobnione podłoże, sproszkowane substancje stałe i kontynuowano mieszanie na tym samym poziomie szybkości obrotów mieszadła przez 5 min.

#### Bez lanoliny

Do pojemnika odważano obliczoną ilość rozdrobnionego oleju kakaowego, sproszkowane substancje stałe oraz ichtamol. Pojemnik montowano w statywie miksera. Mieszanie prowadzono przez 5 min, stosując 5 poziom szybkości obrotów mieszadła. Półpłynną masę czopkową wylewano do polipropylenowych form i pozostawiano do zestalenia.

Po tym etapie sprawdzano zabarwienie i stopień upłynnienia masy czopkowej. Półpłynną masę rozdozowano do jednorazowych form i pozostawiano do zestalenia. Ponownie sprawdzano zabarwienie i jednolitość rozproszenia ichtamolu w globulkach (tabela 5).

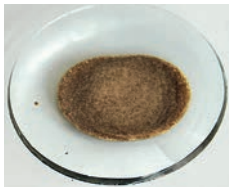





Tabela 3. Charakterystyka wieloskładnikowych formułacji  $F_7$  -  $F_{10}$

Formulacja	Typ miksera	Parametry procesu			Masa czopkowa konsystencja/zabarwienie	Czopek/globulka średnia masa/wygląd/zabarwienie	
		mieszanie [poziom/obr/min]	winda [poziom]	czas [min]			
F7 Benzocaini Ichthammoli Hydrocortisoni Cacao olei	2100 tryb ręczny	5 / 1250	5		półpłynna, jasnobrązowa	1,47 jednolite, jasnobrązowe	
						aa 0,1 0,05 q.s.	e/s
	F8 Benzocaini Ichthammoli Prednisoloni Cacao olei	2100 tryb ręczny	5 / 1250	5		półpłynna, brązowa	1,48 jednolite, jasnobrązowe
aa 0,15 0,01 q.s.							e/s
F9 Benzocaini Ichthammoli Cacao olei		2100 tryb ręczny	5 / 1250	5	5	półpłynna, brązowa	1,46 jednolite, brązowe
	aa 0,2 q.s.						e/s
	F10 Nystatini Ichthammoli Metronidazoli Acidi lactici Lactosi Cacao olei	2100 tryb ręczny	5 / 1250	5		półpłynna, brązowa	2,06 jednolite, brązowe
100 000j 0,2 0,5 aa 0,1 q.s.							e/s
GLOBULKI							

Tabela 4. Charakterystyka wieloskładnikowych formuacji F<sub>11</sub> i F<sub>12</sub>

Formulacja	Typ miksera		Parametry procesu			Masa czopkowa konsystencja/ zabarwienie	Czopek/globulka średnia masa/ wygląd/ zabarwienie
			mieszanie [poziom/obr/min]	winda [poziom]	czas [min]		
F11	*		5 / 1250			półpłynna, brązowa	2,45 jednolite, kruche, brązowe *2,57 jednolite, miękkie, brązowe
Biseptol	0,3	0,3	*dla formuacji z lanoliną				
Ichthammoli	0,2	0,2	konieczny I etap:				
Lanolini	-	0,1	5 / 1250				
Lactosi	0,3	0,3	przez 0,5 min				
Cacao olei	q.s.	q.s.	2100				
			tryb ręczny				
F12	*		5 / 1250			półpłynna, ciemnobrązowa	2,23 niejednolite w przekroju, ciemniejsze w dolnej części, jaśniejsze w górnej, o zwartej strukturze ciemnobrązowe *2,29 jednolite w przekroju, ciemnobrązowe, miękkie i maziste
Metronidazoli	0,5	0,5	*dla formuacji z lanoliną				
Ichthammoli	0,3	0,3	konieczny I etap:				
Lanolini	-	0,15	5 / 1250				
Lactosi	0,2	0,2	przez 0,5 min				
Lakcid	1 amp	1 amp	2100	5	5		
Cacao olei	q.s.	q.s.	tryb ręczny				

Tabela 5. Porównanie mas czopkowych i globulek F<sub>11</sub> i F<sub>12</sub> – Unguator® 2100

Formulacja	F <sub>11</sub>	F <sub>12</sub>
Wygląd masy czopkowej		
Wygląd globulek	 bez lanoliny	 z lanoliną
	 bez lanoliny	 z lanoliną

### Badania czopków i globulek

Wykonano wizualną kontrolę wyglądu czopków i globulek, jednolitości rozproszenia ichtamolu w masie czopkowej oraz badanie jednolitości masy czopków i czasu całkowitej deformacji.

### Badanie jednolitości masy pojedynczego czopka/globulki

Każdy czopek/globulkę ważono po wyjęciu z formy, obliczano średnią masę, wyznaczano odchylenie procentowe od średniej masy oraz odchylenie standardowe (tabela 6).

### Badanie czasu całkowitej deformacji czopków lipofilowych

Badanie przeprowadzono przy użyciu aparatu B wg FP X. Do termostатовanej rurki z wodą destylowaną o temperaturze 36±0,5°C wprowadzono

czopek zaostrowym końcem do dołu i umieszczono na nim pręt szklany (C1). Dokonano pomiaru czasu od momentu wprowadzenia czopka do wewnętrznej rurki, do momentu gdy pręt osiąga przewężenie wewnętrznej rurki szklanej. Zebrane w tabeli 6 wyniki badań stanowią średnią z trzech pomiarów.

### Omówienie wyników

Czopki dobrej jakości powinny spełniać wymagania farmakopealne. W przypadku użycia ichtamolu zwraca się uwagę na homogenne rozproszenie substancji czynnej w masie czopkowej. Zastosowanie automatycznych mikserów recepturowych Unguator®2100 i Unguator®e/s umożliwia upłynnienie masy czopkowej z jednoczesnym jednorodnym rozproszeniem składników. Proces homogenizacji regulowany doбором parametrów

**Tabela 6.** Wyniki badań jednolitości masy i czasu całkowitej deformacji dla formułacji  $F_7 - F_{12}$

Formulacja	Unguator® typ	Jednolitość masy			Czas całkowitej deformacji [min:sek]
		średnia masa [g]	SD [mg]	SD %	
F <sub>1</sub>	2100	1,46	100	0,68	3:55
	e/s	1,45	72	0,49	3:40
F <sub>2</sub>	2100	1,55	67	0,44	4:00
	e/s	1,55	78	0,50	3:35
F <sub>3</sub>	2100	1,61	90	0,56	4:15
	e/s	1,6	87	0,54	2:55
F <sub>4</sub>	2100	1,93	121	0,63	4:40
	e/s	1,91	152	0,80	5:00
F <sub>5</sub>	2100	1,96	111	0,57	4:10
	e/s	1,94	142	0,73	4:15
F <sub>6</sub>	2100	1,98	109	0,55	4:25
	e/s	1,97	98	0,50	5:00
F <sub>7</sub>	2100	1,47	7,4	0,5	4:05
	e/s	1,46	6,9	0,47	4:20
F <sub>8</sub>	2100	1,48	20,1	1,4	3:15
	e/s	1,47	18,4	1,25	3:45
F <sub>9</sub>	2100	1,46	8,4	0,57	3:50
	e/s	1,47	9,7	0,66	3:35
F <sub>10</sub>	2100	2,06	13,1	0,64	5:05
	e/s	2,07	8,5	0,41	5:05
F <sub>11</sub>		2,45	35,3	1,44	5:20
F <sub>11</sub> *	2100	2,57	40,2	1,57	2:17
F <sub>12</sub>		2,23	53,8	2,4	powyżej 30
F <sub>12</sub> *		2,29	73,8	3,22	2:35

mieszania, tj.: szybkości obrotów mieszadła, czasu mieszania, a w przypadku miksera typu 2100 również szybkości ruchu posuwistego podnośnika – windy, decyduje o stopniu upłynnienia podłoża i wypełnienia form. Prawidłowy tok postępowania wiąże się z wcześniejszym praktycznym określeniem rzeczywistej pojemności formy na podstawie średniej masy czopka wykonanego z upłynnionego podłoża. Określone w tym celu parametry mieszania zależą od rodzaju aparatu. W przypadku użycia Unguatora®e/s optymalny jest 6 poziom szybkości obrotów mieszadła i czas 5 minut. Przy zastosowaniu niższego, 5 poziomu powstała konsystencja podłoża uniemożliwia całkowite wypełnienie formy (tabela 1). W przypadku Unguatora® 2100, 5 poziom szybkości obrotów mieszadła i 5 poziom ruchu posuwistego podnośnika w ramach programu tryb ręczny jest optymalny. Czas mieszania 5 min również jest wystarczający. Stopień upłynnienia otrzymanej masy czopkowej umożliwia dokładne wypełnienie zaplanowanej liczby form. Zwiększenie szybkości mieszania lub wydłużenie jego czasu

powoduje większe upłynnienie masy czopkowej, lecz po jej zestaleniu stopień rozproszenia ichtamolu jest niejednorodny. Rzeczywista masa czopków sporządzonych z samego podłoża wynosi 1,46 g, globulek 1,90 g. Kremowe zabarwienie podłoża po upłynnieniu pozostaje bez zmian również po jego zestaleniu (tabela 1).

Wszystkie preparaty z ichtamolem sporządzone z zachowaniem w/w parametrów, określonych dla obu rodzajów mikserów recepturowych. Jednoskładnikowe czopki doodbytnicze (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>) i globulki dopochwowe (F<sub>4</sub>-F<sub>6</sub>), charakteryzowały się prawidłowym wyglądem, jednorodnym zabarwieniem, którego intensywność zwiększała się wraz ze zwiększeniem stężenia ichtamolu w preparatach (tabela 2). Wyniki badań jednolitości masy tych preparatów wskazują na niewielkie odchylenia (0,5-0,8%) od średniej masy czopka/globulki, co jest zgodne z wymaganiami FP X, gdyż dopuszczalne odchylenie nie powinno przekraczać ±5%.

Czas całkowitej deformacji badanych preparatów był prawidłowy i wynosił w przypadku czopków (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>) od 2 min 55 s do 4 min 15 s, natomiast globulek (F<sub>4</sub>-F<sub>6</sub>) od 4 min 10 s do 5 min (tabela 6).

Preparaty wieloskładnikowe (F<sub>7</sub>-F<sub>10</sub>), zawierające oprócz ichtamolu również stałe substancje lecznicze, charakteryzowały się jednorodnym zabarwieniem i rozproszeniem ichtamolu (tabela 4). Natomiast w przypadku globulek F<sub>11</sub> i F<sub>12</sub>, zawierających ok. 15% ichtamolu i ponad 30% składników stałych (F<sub>11</sub>-36%, F<sub>12</sub>-39%), w zależności od sposobu sporządzania stwierdzono różnice w wyglądzie, barwie oraz stopniu rozproszenia ichtamolu. Globulki F<sub>11</sub> sporządzone bez lanoliny były homogenne, twarde i kruche, natomiast z dodatkiem lanoliny (F<sub>11</sub>\*), charakteryzowały się jednorodnym rozproszeniem substancji czynnych, jednak były miękkie (tabela 5). Większe różnice stwierdzono w przypadku formułacji F<sub>12</sub>. Globulki bez lanoliny wykazywały różne zabarwienie, ciemniejsze w dolnej i jaśniejsze w górnej części. Natomiast sporządzone z lanoliną (F<sub>12</sub>\*) charakteryzowały się prawidłowym wyglądem, jednorodnym rozproszeniem ichtamolu w masie czopkowej i brązowym zabarwieniem, jakkolwiek były miękkie (tabela 5). Biorąc pod uwagę wskazane właściwości, należałoby poinformować pacjenta, że globulkę należy aplikować bezpośrednio po wyjęciu z formy, przechowywanej w lodówce.

Wszystkie czopki i globulki wieloskładnikowe spełniały wymagania farmakopealne. Masa czopków i globulek mieściła się w dopuszczalnych granicach ±5% średniej masy (tabela 6). Czas całkowitej deformacji badanych preparatów był krótszy od wymaganego dla czopków na podłożu lipofilowym i wynosił od 3 min 15 s do 5 min w przypadku czopków oraz ok. 5 min w przypadku globulek.

Tylko w przypadku globulek z Lakcidem® sporządzonych bez lanoliny ( $F_{12}$ ) czas całkowitej deformacji przekraczał 30 minut. W początkowej fazie następowało stopienie podłoża czopkowego, które jako lżejsze wypływało na powierzchnię wody. Na skutek rozdziału składników pod prętym szklanym pozostawała ciemnobrązowa, twarda masa wstrzymująca opadanie pręta (tabela 6). W przypadku wprowadzenia lanoliny do składu leku ( $F_{12}^*$ ) czas deformacji był krótszy i wynosił 2 min 35 s. Obecność lanoliny wpływa na obniżenie temperatury topnienia podłoża, poprawia zwilżalność i ułatwia penetrację wody.

### Wnioski

1. Sporządzanie recepturowych czopków z ichtamolem przy użyciu mikserów recepturowych Unguator® 2100 i Unguator® e/s gwarantuje uzyskanie preparatów dobrej jakości.
2. Właściwy tok postępowania i dobór parametrów mieszania zapewnia uzyskanie równomiernego rozproszenia ichtamolu w masie czopkowej.
3. W obliczeniach ilości oleju kakaowego, niezbędnego do sporządzenia czopków z ichtamolem, należy uwzględnić praktycznie wyznaczoną wartość masy, przy właściwych parametrach

mieszania w celu wyeliminowania strat masy czopkowej.

4. Sporządzanie czopków dopochwowych z dużą zawartością ichtamolu i sproszkowanych substancji leczniczych wymaga dwuetapowego postępowania. Ichtamol należy wstępnie wymieszać z lanoliną przed dodaniem podłoża i pozostałych składników.

Otrzymano: 2015.12.18 · Zaakceptowano: 2016.01.25

### Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska X, Wydawnictwo: Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2014.
2. Schorn M.: Kompatibilitätsprüfung bei Individualrezepturen, PZ Prisma 2007, 14(2): 89–100.
3. Boyd A. S.: Ichthammol revisited, International Journal of Dermatology 2010, 49: 757–760.
4. Krawczyński M.: Farmakoterapia dzieci i młodzieży, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2010.
5. Rowe S., Hilmi S., Wood F.: The use of ichthammol glycerin in burn wound care: a literature review, The Australian Journal of Wound Management, Feb. 2007, 15(1): 29–32.
6. Muller J., Wilbrand G.: Dark sulfonated shale oil: comparison to acyclovir in the topical treatment of herpes simplex infections, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 1999, 12(2 Suppl.).
7. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 38 – NF 33), Rockville 2015.
8. British Pharmacopoeia, Londyn 2007.
9. Deutsch Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur-Formularium, Deutscher Apotheker – Verlag, Stuttgart 2006.