

Zdroj:

PZ – Pharmazeutische Zeitung
ročník 141, číslo 30, 25.7.1996

UNGUATOR - míchačka na masti nového typu

Ulrike Alberg; Cordula Meschkat; Markus Diesing; Braunschweig

(Pozn.: vypracováno v letním semestru 1995 jako dvoutýdenní seminární práce C. Meschkatovou a M. Diesingem, pod vedením U. Albergové, Ústav pro farmaceutickou technologii univerzity Braunschweig)

Proč je nutná nová metoda přípravy pro magistraliter mastí? Výroba mastí v rámci GMP je v lékárenské receptuře dosud možná jen podmíněně. I zde platí, že validace (schválení) výroby mastí musí být zajištěno, aby mohl být výsledný produkt, při dodržení stanovených výrobních a kontrolních postupů, vyráběn spolehlivě a reprodukovatelně a to v požadované kvalitě. Na jedné straně představuje příprava v otevřené třence riziko mikrobiální. Na druhé straně se dále mast mikrobiálně kontaminuje při odběru z běžného kelímku prstem pacienta. To vede k nízké stabilitě - trvanlivosti produktu. Dalším bodem je časový a nákladový faktor. Dosud potřebuje laborantka (farmaceutický asistent) na výrobu jedné masti v recepturním měřítku v průměru 15 až 30 minut času, za přípravu běžně expedovaných množství (až 200 g/ks) se smí počítat pouze 3,- DM, čímž nejsou kryty ani výrobní náklady. Tyto důvody probudily vynalézavost některých lékárníků, díky které byly vyvinuty nové přístroje jako Cito Unguator®.

Unguator je nová míchačka na masti, jejíž křídlové míchadlo a speciální kelímek představují doplněk nebo alternativu ke klasickému nádobí pro přípravu mastí – tj. třence a těrce.

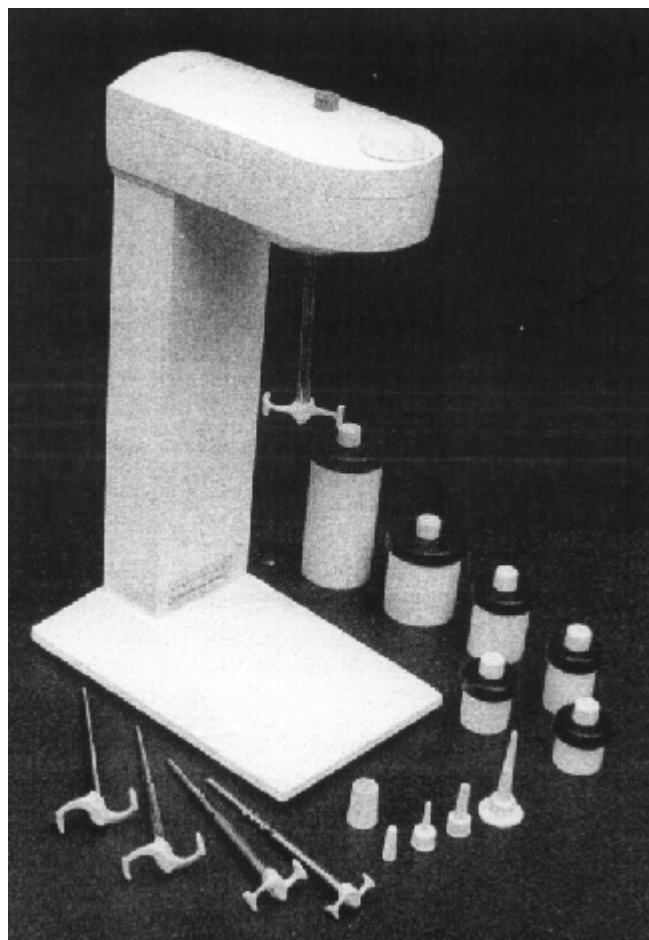
Jako podstatné rozdíly je třeba uvést:

- krátká doba zpracování
- nádoba, v níž se pracuje, slouží i k výdeji
- hygienická výroba v uzavřeném systému
- hygienicky odběr masti - srovnatelný s tubou

Jak funguje Unguator?

Tuto míchačku lze srovnat s míchačkou mixéru, jehož počet otáček je nastavitelný postupně od 0 do 2000 otáček/min (viz obr. 1 a 2). Jako míchací nástroj slouží křídlové míchadlo. Jeho průměr je přesně přizpůsoben průměru příslušného kelímku, tzn. že pro každou velikost a průměr kelímku existuje speciální křídlové míchadlo. Tak míchadlo slouží zároveň k promíchávání a oškrabávání masti. Míchadlo se skládá z fyziologicky nezávadného Delrinu (polyoximethylen), dá se čistit v myčce.

Unguatorový kelímek je zároveň míchací i dispenzační nádoba. Má posuvné dno. Vytlačováním dna do nahoru se dostává mast ven z malého otvoru ve víčku a může tak být postupně odebírána. Kromě toho se před započítím výrobního procesu odstraňuje vzduch, který

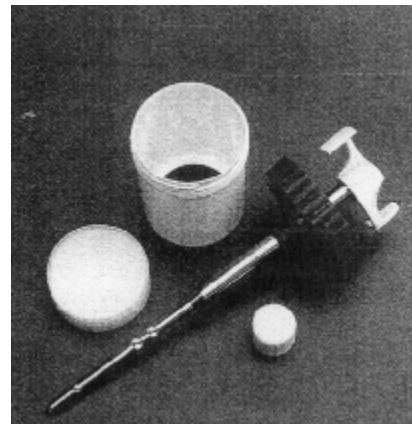


Obr.1: Unguator B – základní typ vč. příslušenství

může vést k dalším oxidačním procesům a k mikrobiální kontaminaci. Unguátorový kelímek je z fyziologicky nezávadného polypropylenu (PP) a je stabilní vůči vodní lázni (cca 85°C) a mikrovlnám. Jeho objem plnění je o 20% větší než nominální objem – je počítáno s vytlačným objemem křídlového míchadla. K dispozici jsou kelímky o objemu 15, 20, 30, 50, 100 a 200 ml.

Dále existuje aplikátor z polypropylenu, který redukuje vytlačované množství nízkoviskózních obsahů kelímku, jako jsou suspenze, lotia nebo emulze. Tento aplikátor se našroubuje na unguátorový kelímek místo standardního šroubovacího uzávěru. U nosních a ušních mastí je tento aplikátor povinný. K hygienickému přenášení masti z jednoho kelímku do druhého dále slouží speciální kelímková spojka.

Unguátorové kelímky jsou asi o 25% dražší než hliníkové tuby /3/. Tyto vyšší ceny mohou být účtovány na nemocenskou pokladnu. Míchačka na masti stojí 1110,- DM, sada křídlových míchadel se 3 míchadly ke kelímkům o obsahu 20, 50 a 100 ml pak dalších 95,- DM. Tyto náklady musí investovat podnik lékárny.



Obr. 2: Rozebraný Unguator kelímek s nasazeným míchadlem

Výroba mastí v míchačce

Pro naše výzkumy jsme vyrobili několik receptur, které se často vyskytují v lékárně (podle dotazu v lékárně). Receptury byly vyrobeny jednak pomocí Unguatoru jednak ručně, pro srovnání. Výroba základů se prováděla podle DAB 10 /1/. Bylo vyrobeno pokaždé 50 g přípravku. Vyrobené základy byly: chladivá mast DAB 10, alkoholová mast z vosku a ovčí vlny DAB 10, vodná hydrofilní mast DAB 10.

Do těchto základů jsme následně zapracovali pevné substance. Protože zapracovávání léčiv do hotových základů představuje v mnoha lékárnách nejčastější formu magistraliter přípravy, bylo toto hlavní těžiště v našich výzkumech. K simulaci hydrofilního léčiva sloužil riboflavin, lipofilního léčiva představovala sudanská červeň. (obě jsou současně výrazně barevné, což pomohlo při sledování). Zapracovávání látek se pro srovnání dělo na v míchačce a ručně. Výsledné masti byly zkoumány, jak je popsáno dále.

Výroba pomocí Unguatoru

Lipofilní součásti byly naváženy společně do kelímku a roztaveny v mikrovlnné troubě (při 360 wattch, 2,5 až 3 minuty, po 2 minutách se krátce směs zamíchala, teplota taveniny byla asi 60°C). Vhodnost mikrovlnné trouby (mikrovlnky) k roztavení použitých základů je doloženo v literatuře /2/, voda (Aqua purificata) byla rovněž zahřáta v mikrovlnce na 65°C a přidána k roztavené tukové fázi. Pro míchání za studena se mast míchala vždy 1 minutu a pak se postavila na 9 minut do chladničky (4°C). Tento cyklus se opakoval dvakrát. Při míchacím procesu byly pohyby kelímku nahoru a dolů prováděny ve dvousekundovém intervalu. Při zapracování barviv bylo naplněno do kelímku 50% základu, na něj dáno barvivo a pak doplněn zbylý masťový základ. Nyní se míchalo 1 eventuálně 2 minuty při maximálním počtu otáček. Podle našich zkušeností by se mělo dbát při práci s Unguatorem na následující:

- po navázení součástí je třeba vytěsnit vzduch vytlačněním dna nahoru, aby se nezmíchával do hmoty masti při procesu přípravy
- během míchání v ruce by se měl kelímek ale i víčko pevně držet, při nízkoviskózních nebo roztavených součástích by se mělo pracovat jen při nízkém počtu otáček
- obecně je nutno víčko kelímku velmi dobře uzavřít, aby se zabránilo vyvěrání masti na závit
- další všeobecné pokyny viz literatura /4/.

Ruční výroba

Lipofilní součásti byly roztaveny na vodní lázni (asi 65°C), voda o stejné teplotě byla zapracována po částech, přičemž se míchalo za chladnutí až k dosažení pokojové teploty. Při zapracování barviv bylo vždy vloženo napřed barvivo a se stejnými množstvími základu rozmícháno.

Chladivá mast DAB 10: do chladivé masti DAB 10 bylo zapracováno k simulaci lipofilního léčiva vždy 0,005 g sudánské červeně.

Ruční příprava: Zapracování trvá 7 minut.

Příprava pomocí Unguatoru: Zapracování trvá 1 minutu.

Alkoholová mast z vosku z ovčí vlny DAB 10: do této masti byla rovněž zapracována sudanská červeň (0,005 g), ale dodatečně též riboflavin (0,005 g), aby se simulovalo hydrofilní léčivo.

Ruční příprava: Zapracování sudanské červeně - trvání 11 minut, zapracování riboflavinu - trvání 7 minut

Příprava pomocí Unguatoru: zapracování sudanské červeně - trvání 2 minuty zapracování riboflavinu - trvání 2 minuty.

Vodná hydrofilní mast DAB 10: do ní bylo zapracováno 0,005 g riboflavinu.

Ruční příprava: Délka zapracování 9 minut.

Příprava s pomocí Unguatoru: V trvání 2 minuty.

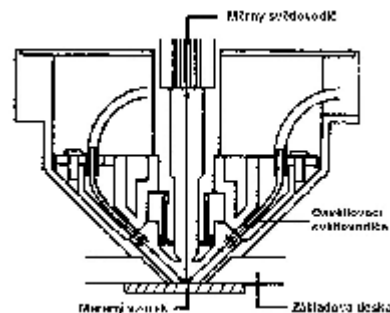
Výsledky výzkumu

Masti byly zkoumány na homogenitu, zahřívání během přípravy a čas potřebný k výrobě. Kromě toho se realizovala anketa v celkem 6 lékárnách.

Studium homogenity

Rozdělování barviv za účelem simulace léčiv bylo zkoumáno pomocí chromametru (chromametr CR-221, Minolta - viz obr. 3). Chromametr je vysoce citlivý detektor barev, kterým se dají číselně detegovat barevné odstíny. Opticky odpovídá denzitometru používaným v tiskařském průmyslu, přičemž dovoluje v kombinaci s měrným polem o průměru pouhých 3 mm zcela přesná měření barev na malých objektech jako jsou například tiskařské předlohy.

Princip měření chromametrem je následující. Světlo vydávané xenonovou bleskovkou (typ PXA) se difúzně rozptýluje v mísící komoře a promítá se přes 30 světelných vodičů o průměru 1 mm v úhlu dopadu 45° na vzorek. Kruhové uspořádání světlovodičů obstarává stejnoměrné osvětlení kolem celých 360°. Pouze světlo odrážené kolmo od vzorku je měřicím světlovodičem zachyceno a využito k posouzení barvy. Lesknoucí se odraz nemůže tak dosáhnout příjemce měření, takže exaktní měření jsou možná i na vysoce lesklých materiálech. Chromametr převádí všechny barvy na normovaný číselný kód. My jsme používali systém $L^+ a^+ b^+$, u kterého je L^+ pro jasnost, zatímco a^+ a b^+ udávají jak barevný tón, tak také sytost barvy. a^+ a b^+ udávají pozici měřené barvy na dvou barevných osách, při čemž a^+ patří ose červeno-zelené a b^+ ose žluto-modré.



Obr.3: Osvětlovací a měřicí systém chromametru

Ke stanovení homogenity přípravků bylo odebráno po 5 vzorcích z horní, střední a dolní části kelímku (tzn. celkem 15 vzorků) a změřeno na chromametru. Z naměřených hodnot byly vypočítány rozpětí, standardní odchylka a rozptyl – viz tabulky.

Zkoušky na homogenitu přinesly následující výsledky:

Chladivá mast DAB 10

V případě chladivé masti mohlo být zdokumentováno, že už po jednodominutovém míchání pomocí Unguatoru pozorujeme zřetelně zlepšenou homogenitu lipofilního barviva v mastovém základu v porovnání s ruční výrobou (viz - tab. 1).

Alkoholová mast z vosku z ovčí vlny DAB 10

Zde je hydrofilní barvivo rovněž už po 1 minutě míchání masťovou míchačkou lépe rozděleno, než při ruční výrobě. Lipofilní barvivo ovšem vyžaduje dvouminutové míchání, aby bylo dosaženo větší homogenity, než je tomu u ručně vyrobeného vzorku (viz - tab. 2)

Vodná hydrofilní mast DAB 10

Zde se vyžaduje dvouminutové míchání pomocí Unguatoru, aby se docílilo právě tak stejnoměrného rozdělení barviva v porovnání s ruční výrobou (viz - tab. 3).

Výsledky ukazují, že po dvouminutové délce míchání v Unguatoru dostaneme většinou výrazně homogennější rozdělení účinné látky, než je tomu při ruční výrobě; při kratším míchání však získáme rozdělení rovnocenné.

Zkoumání zahřívání během přípravy

Protože se mast během míchání v míchačce zahřívá, byl zkoumán tento vzestup teploty. Zvyšování teploty během přípravy v Unguatoru bylo měřeno po 1. a po 2 minutě při plné rychlosti a to ve srovnání s počáteční teplotou. Tak se dalo zjistit termické zatížení masti během přípravy.

Chladivá mast:	počáteční teplota	21,5°C
	po 1 minutě	29,0°C
	po 2 minutách	33,5°C

Alkoholová mast z vosku z ovčí vlny:	počáteční teplota	22,5°C
	po 1 minutě	31,0°C
	po 2 minutách	35,0°C

Vodná hydrofilní mast:	počáteční teplota	23,0°C
	po 1 minutě	29,5°C
	po 2 minutách	33,5°C

Masti se zahřívají po dvouminutovém míchání asi o 10°C. Přitom dochází ke reverzibilnímu poklesu viskozity, který nemá žádný makroskopicky viditelný vliv na stabilitu systémů. Zde by musely následovat další, např. reologické výzkumy, které by mohly poskytnout více informací o těchto změnách.

Tab. 1 Chladivá mast

Výroba	ruční	Unguator
Barvivo	0,005 g sudanská červeň	0,005 g sudanská červeň
Délka zpracování	7 min.	1 min.
Homogenita		
Rozpětí	1,33	0,33
Standardní odchylka	0,35	0,08
Variace	0,12	0,01

Tab. 2: Alkoholová mast z vosku ovčí vlny

Výroba	ruční	Unguator	ruční	Unguator
Barvivo	0,005g sudanská. čer.	0,005g sud. čer..	0,005g riboflavin	0,005g riboflavin
Délka zpracování	11 min.	2 min.	7 min.	1 min.
Homogenita				
Rozpětí	2,34	1,13	1,23	0,65
Standardní odchylka	0,65	0,38	0,33	0,17
Variace	0,47	0,14	0,11	0,03

Tab. 3: Vodná hydrofilní mast

Výroba	ruční	Unguator
Barvivo	0,005 g sudanská červeň	0,005 g sudanská červeň
Délka zpracování	9 min.	2 min.
Homogenita		
Rozpětí	0,63	0,62
Standardní odchylka	0,20	0,19
Variace	0,04	0,03

Porovnání délky výroby časové a cenové srovnání

Abychom mohli provést časové a cenové srovnání mezi mastí vyrobenou v Unguatoru a ručně byl přesně změřen čas od prvního navázení až po napsání a nalepení etikety.

Časové srovnání: Při tomto pokusu jsme zapracovávali práškovitou účinnou látku do hotového základu. Na ručně vyrobenou mast jsme potřebovali asi 15 minut, na mast zhotovenou v Unguatoru 5 minut. Za pomoci Unguatoru tedy potřebujeme jen asi třetinu času v porovnání s obvyklou metodou. Tato tendence byla zřetelná i v lékařské anketě.

Cenové srovnání: Za předpokladu hrubé mzdy 3000,- DM pro farmaceuta vychází minimální mzda, včetně vedlejších mzdových nákladů, asi 0,70 DM/min. Ručně vyrobená mast vyžaduje tedy mzdové náklady ve výši 15 min. x 0,70 DM = 10,50 DM, mast vyrobená Unguátorem pak náklady 5 min. x 0,70 DM = 3,50 DM. Přičemž lékárna může za výrobu masti (až do 200 g) taxovat pouze 3,- DM.

Anketa v lékárnách

Následující výsledky spočívají na dotazech v 6 lékárnách Braunschweigu o jejich zkušenostech s Unguátorem.

Frekvence použití míchačky na přípravu magistraliter:

Spektrum sahalo od "velmi zřídka" až po „více než 70% receptur“. Nejčastější odpověď zněla "asi 50% receptur".

Problémy a hranice použití

Protože tekuté součásti mohou z kelímku vytékat, je nutno pracovat opatrně. U kelímků o obsahu 20 ml se musí větší ztráta masti na křídlovém míchadle považovat za nedostatek.

Časová náročnost

Zde byly odpovědi mezi „3 místo 15 min.“ a "rychleji než ručně", Převážné mínění bylo: „5 místo 15 min“.

Ohlas u pacientů

Někteří lékárníci nespatořovali žádné problémy nehledě na to, že při prvním výdeji unguatorového kelímku vyžaduje manipulace s ním vysvětlení. Jiní zažili zkušenosti s pacienty, kteří reagovali negativně na přechod od tuby nebo klasického kelímku ke kelímku unguatorovému (byli to starší pacienti). Většinou dobře zapůsobí argument zlepšení hygieny.

Celkové hodnocení lékárníků

"všeobecně dobré" jako „auto s automatickou převodovkou“, „co nejlépe“, "špičkové“, „galenicky a provozně dobré". Podrobnosti lze najít v literatuře /4/.

Hodnocení

Z naší práce vyplynulo, že Unguator vykazuje oproti klasické technice míchání mastí výhody. Vyzdvihnout je zde třeba zlepšení homogenity, kratší trvání a hygieničtější způsob přípravy. Právě tak je odběr masti vytlačení z otvoru v kelímkovém víčku je hygieničtější, než z běžného kelímku. Během procesu míchání jsou součásti masti ve zřetelně menším kontaktu se vzduchem, čímž se minimalizují oxidační procesy a mikrobiální kontaminace.

Jako alternativa tuby představuje unguatorový kelímek trochu nepohodlnější variantu, je však oproti ní tvarově stabilní, což je výhodné zejména při transportu. Kromě toho je možné v lékárně

otevřít víčko kelímku a tak posoudit celkový vzhled masti po přípravě. Nestabilita, jako např. segregace fází, které se vyskytují teprve po přípravě, jsou tím snáze rozpoznatelné. Protože je pracovní nádoba zároveň nádobou dispenzační, musí se čistit pouze křídlové míchadlo, takže se zde vytváří také značný časový zisk. Pozitivním vedlejším efektem je možnost připravit a vydat mast pacientovi ihned bez nezbytného čekání. Toto představuje konkurenční výhodu mezi lékárnami.

Unguator ovšem nemůže pokrýt celé recepturní spektrum magistraliter přípravy. Velmi tekuté přípravky a ty s extrémně vysokým podílem pevných látek jsou problematické. U mastí, jejichž tavenina se musí míchat do vychladnutí, nevzniká žádný časový zisk. Pořizovací náklady - asi 1200,- DM - nejsou malé, avšak v krátkém čase se zaplatí. V rámci úplné validace technologie je nutno provést v budoucnu ještě následující zkoušky a hodnocení:

- provedení pokusů s recepturami, které obsahují hodně tekutin nebo velký obsah pevných látek, jakož i s gely nebo i s jinými speciálními recepturami
- pokusy se skladováním spolu se zkouškami na mikrobiální stabilitu a změnu konsistence

Závěrem lze konstatovat, že Unguator představuje dobrý dodatek magistraliter přípravy.

za autory:

paní Ulrike Alberg
Institut für Pharmazeutische technologie
Mendelssohnstrasse 1
Braunschweig
D-38106
tel: +49-531-3915658

Literatura:

- /1/ *Deutsches Arzneibuch, 10. Ausgabe mit 3. nachtrag 1994, deutscher Apotheker Verlag Stuttgart und Govi Verlag GmbH Frankfurt a. M./Eschborn.*
- /2/ *Maue, R.: Dissertation Mainz 1988.*
- /3/ *hftstaxe für Apotheken, 22. Ergänungslieferung 1995, Govi-Verlag Frankfurt am Main.*
- /4/ *DAZ 43 (135) 1995, 115-117*