Nowy wielofunkcyjny mikser recepturowy w praktyce aptecznej

Aldona Maciejewska¹, Krzysztof Niwiński¹, Mateusz Kurek¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Krzysztof Niwiński, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: krzysztof.niwiński@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.24

Zaakceptowano: 2021.12.17

Opublikowano on-line: 2021.12.17

DOI

10.32383/farmpol/144815

ORCID

Aldona Maciejewska

(ORCID id: 0000-0003-0172-4038)

Krzysztof Niwiński

(ORCID id: 0000-0001-7702-9790)

Mateusz Kurek (ORCID id: 0000-0002-4615-1600)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

New multifunctional compounding mixer

The aim of the research was to evaluate the usefulness of the new mixer Eprus® H2000 for the preparation of compounded drugs with different physicochemical properties, using the selected formulations.

The verification of the process parameters of the mixer was based on the control of mixing blades speed with a photo-optic tachometer and on the control of the heating system by measuring the water temperature in the mixing bowl during the process. Six compounded drugs in different forms were prepared for the tests, i.e.: glycerol solution of borax; non-ionic emulsifying ointment, ointment with boric acid, ointment with urea and salicylic acid, cream with vitamins A and E, and in ichthammol pessaries, for which it is necessary to mix the components at increased temperature and mixing speed.

The quality of preparations was assessed on the basis of the evaluation of the dosage form properties. The visual macroscopic verification included clarity of the solution, the presence of particulate contamination, coloration, uniformity of suspended substances in the ointment or pessaries, the presence of possible aggregates, and the accuracy of molds filling. The microscopic inspection was carried out to detect the variation of the dosage forms quality depending on the method of preparation. The particle size of boric acid and urea was analyzed using the Malvern Mastersizer 3000 laser diffractometer.

The use of an appropriate method of preparation and optimal mixing parameters, i.e. mixing speed, time, and heating temperature, led to obtaining good quality preparations, regardless of their form. All compounded drugs showed characteristics in accordance with pharmacopoeial requirements.

The results of the laser diffraction test confirmed the effectiveness of grinding solids using a new high-speed mixer. The median particle size (Dv(50)) of boric acid decreased approximately 5.5-fold, urea about 5.4-fold.

Conclusions:

1. Preparation of compounding drugs in the Eprus® H2000 mixer ensures the obtaining of good quality products, regardless of the form of the drug.
2. The heating system and a mixing blades speed as high as 7500 rpm enable a single-stage, one-container process, during which it is possible to dissolve or melt the components while heating, as well as to crumble and to crush solid ingredients.

Keywords: pharmaceutical mixer, quality of compounded drugs.

© Farm Pol, 2021, 77(10): 591–600

Sporządzanie leków w aptece wymaga przestrzegania zasad dobrej praktyki aptecznej. W zakresie wytwarzania leku recepturowego wprowadzane są do praktyki recepturowej nowe urządzenia takie jak: miksery recepturowe, mieszadła laboratoryjne magnetyczne i łopatkowe, kapsułkarki ręczne [1, 2].

Miksery recepturowe stosowane są w praktyce aptecznej od ponad 20 lat. Stale doskonalone pod względem konstrukcyjnym i funkcjonalnym przyczyniają się do usprawnienia oraz przyspieszenia procesu sporządzania. Dotychczas używane miksery automatyczne przeznaczone są do sporządzania leków recepturowych o różnej lepkości i konsystencji, w pojemnikach o pojemności: 15, 20, 30, 50, 100, 200, 500 lub 1000 mL, stanowiących równocześnie opakowanie finalne przeznaczone do wydania preparatu pacjentowi (tabela 1) [3].

Nowy typ miksera recepturowego Eprus[®] H2000 przeznaczony jest do wykonywania większej ilości preparatu o objętości do 2000 mL. Wyposażony jest w system ogrzewania, który umożliwia regulację temperatury w trakcie mieszania składników w zakresie od 30°C do 90°C. Elementem wyróżniającym w stosunku do innych mikserów jest mieszadło szybkoobrotowe w formie czterostrzowego noża tnącego, osadzone centralnie w dnie misy roboczej (rycina 1A). Umożliwia ono mieszanie i rozdrabnianie cząstek oraz kruszenie twardych składników formulacji. Powierzchnie elementów roboczych miksera, tj. misa i mieszadło wykonane są ze stali nierdzewnej, zabezpieczone dodatkowo powłoką azotku tytanu (TiN). Dołączone do zestawu mieszadło z tworzywa sztucznego służy do zgarniania półstałych składników

ze ścianek misy. Może być stosowane w trakcie mieszania z szybkością nie większą niż 750 obr./min (4 poziom). Naczynie miksera mocowane jest w gnieździe jednostki napędowej. Ruch obrotowy mieszadła zapewnia silnik o mocy 1750 W, natomiast ogrzewanie system grzejny o mocy 800 W.

Panel sterowania z ciekłokrystalicznym wyświetlaczem umożliwia regulację obrotów, czasu mieszania i temperatury wewnątrz misy (rycina 1B). Szybkość obrotów mieszadła może być określona na jednym z 10 poziomów mieszania, w zakresie od 100 do 5000 obr./min lub zwiększona do 7500 obr./min, po naciśnięciu przycisku funkcji TURBO. Czas pracy miksera może być regulowany w zakresie od 1 s do 2,5 h. Wybór temperatury dokonywany jest skokowo, co 1°C, a jej stabilizacja realizowana jest z odchyleniem nie większym niż ±2,5°C dla objętości 1000 mL preparatu oraz ±1,5°C dla objętości 2000 mL.

Poza standardową opcją doboru parametrów mieszania, istnieje możliwość zapisania przepisów oraz ustalonych parametrów procesu na dołączonej karcie microSD, w celu wykorzystania ich ponownie w późniejszym czasie. W skład oprogramowania miksera wchodzi również specjalny 45-s program przeznaczony do mycia naczynia roboczego i usuwania zanieczyszczeń z powierzchni mieszadła. Mieszanie prowadzone jest w sposób przerywany, z wielokrotnym wzrostem szybkości obrotów do 10 poziomu. Mikser przystosowany jest do pracy w trybie ciągłym (S1), bez konieczności robienia przerw w celu schłodzenia podzespołów urządzenia [4].

Dzięki ww. rozwiązaniom konstrukcyjnym nowy mikser może być stosowany w praktyce aptecznej [5], zwłaszcza w warunkach apteki szpitalnej, do

Tabela 1. Porównanie wybranych mikserów recepturowych.

Table 1. Comparison of selected compounding mixers.

	Eprus [®] U500/ Unguator [®] e/s	Eprus [®] U1000/ Unguator [®] 2100	Eprus [®] H2000
Przeznaczenie	do sporządzania preparatów w ilościach wynikających z przepisów lekarskich, głównie w aptekach ogólnodostępnych		do sporządzania preparatów w większych ilościach np. w aptekach szpitalnych, laboratoriach technologicznych
Wyposażenie/akcesoria	pojemniki, mieszadła wielokrotnego i jednorazowego użytku, końcówki dozujące, aplikatory, dostosowane do potrzeb indywidualnych pacjentów		misa robocza, wielostrzowe mieszadło główne, dodatkowe mieszadło zgarniające montowane opcjonalnie, płaszcz grzewczy
Mieszadła	z tworzywa sztucznego, w formie motylka lub pierścienia z ukośnymi łopatkami, trwale lub czasowo połączone z metalowym trzpieniem pokrytym powłoką azotku tytanu		główne ze stali nierdzewnej powlekane warstwą azotku tytanu, w formie czterostrzowego noża tnącego, dodatkowe z tworzywa sztucznego
Naczynie robocze	pojemniki z przesuwany dnem lub z funkcją dozowania najczęściej o podwójnej roli: pojemnika roboczego i opakowania		misa robocza
Finalne opakowanie preparatu			dowolne odrębne opakowanie dostosowane do postaci leku
Procesy	mieszanie, rozcieranie, topienie składników podłoży w wyniku zamiany energii kinetycznej w ciepłą		mieszanie, kruszenie, proszkowanie, homogenizowanie, topienie, rozpuszczanie na ciepło dzięki systemowi grzejnemu
Maksymalna szybkość obrotów mieszadła (obr./min)	2340	2500	7500
Minimalna ilość preparatu (mL)	15		w zależności od rodzaju preparatu 200–300
Maksymalna ilość preparatu (mL)	500	1000	2000
Czas mieszania min/ max	5 s/ 9 min 55 s	10 s/ 2 h	1 s/ 2 h 30 min

sporządzania wieloskładnikowych preparatów farmaceutycznych w większych ilościach. Pozwala na zastąpienie etapowego sposobu postępowania, procesem jednoetapowym i jednonaczyniowym, podczas którego możliwe jest topienie składników lub rozpuszczanie w podwyższonej temperaturze, rozdrabnianie lub kruszenie twardych surowców.

Cel pracy

Podjęte badania miały na celu ocenę przydatności nowego miksera recepturowego Eprus® H2000 do sporządzania leków recepturowych o różnych właściwościach fizykochemicznych. W ocenie uwzględniono przeprowadzoną weryfikację parametrów procesowych oraz wyniki badań właściwości sporządzonych postaci leku.

Materiały i metody

Substancje użyte do badań

Acidum boricum (PPF Hasco-Lek S.A.), *Acidum salicylicum* (Fagron), *Alcohol cetylicus et stearylicus* (Cognis Düseldorf), *Borax* (Fagron) *Gelatina* (Interforum Pharma), *Glycerolum* (Galfarm), *Ichthammolum*, *Cacao oleum*, *Paraffinum liquidum* (Fagron), *Polysorbatum 60* (Cognis Düseldorf), *Unguentum Eucerini I* (Fagron), *Ureum* (Fagron), *Vaselineum album* (Actifarm), *Vaselineum hydrophylicum* (Coel S.J.), Witamina A (Fagron), Witamina E Tokoferylu octan (Fagron).

Aparatura

Mikser recepturowy EPRUS® H2000, Eprus (Polska); mikser recepturowy Unguator® 2100, Gako Konietzko GmbH (Niemcy), laboratoryjny pehametr C-501 z sondą temperaturową, Elmetron (Polska), termometr cyfrowy CHY 700 z sondą pomiarową typu K, Biall P.H. (Tajwan); dyfraktometr laserowy Mastersizer 3000 z przystawką

Rycina 1. Mikser recepturowy Eprus® H2000, mieszadła (A), panel sterujący (B).
Figure 1. Figure 1. Compounding mixer Eprus® H2000, mixing elements (A), control panel (B).

Aero S, Malvern (Wielka Brytania), mikroskop stereoskopowy MST ZOOM, PZO (Polska), kamera mikroskopowa Opta-Tech RT 16 (Polska), szkiełko podstawowe kalibracyjne, OPTA-TECH (Polska), tachometr cyfrowy z fotooptycznym pomiarem liczby obrotów PFM – 1205, Control Ability LTD (Anglia), łaźnia wodna W 410E, LaboPlay (Polska).

Weryfikacja parametrów procesów miksera recepturowego

Kontrola szybkości obrotów mieszadła

Kontrolę szybkości obrotów mieszadła wykonano przy użyciu tachometru z fotooptyczną detekcją na wszystkich 10 poziomach szybkości mieszania oraz na poziomie TURBO, po uprzednim zainstalowaniu wewnątrz misy roboczej maskownicy z naklejką refleksyjną odbijającą światło. Porównanie praktycznie wyznaczonych szybkości obrotów mieszadła i deklarowanych przez producenta zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie deklarowanych i zmierzonych wartości szybkości obrotów mieszadła.

Table 2. Comparison of declared and measured mixing blades speeds.

Poziom obrotów	Szybkość obrotów mieszadła [obr./min]		Odchylenie [%]	RSD [%]
	deklarowana	zmierzona		
1	100	100,23	+0,23	0,88
2	250	250,22	+0,09	0,32
3	550	549,44	-0,1	0,13
4	750	751,51	+0,2	0,09
5	1100	1099,50	-0,05	0,06
6	1650	1648,55	-0,09	0,05
7	2250	2248,60	-0,06	0,05
8	3000	2997,70	-0,08	0,03
9	4000	3995,50	-0,11	0,04
10	5000	4994,20	-0,12	0,04
TURBO	7500	7492,05	-0,11	0,04

Rycina 2. Porównanie temperatury rzeczywistej i wskazywanej na panelu urządzenia (50 i 90°C).

Figure 2. Comparison of the actual and indicated temperatures (50°C and 90°C).

Rycina 3. Szybkość podgrzewania wody do temperatury 90°C w zależności od wypełnienia naczynia roboczego.

Figure 3. Water heating rate up to 90°C depending on the loading of the work vessel.

Kontrola temperatury

Ocenę systemu grzejnego urządzenia przeprowadzono w oparciu o pomiar temperatury wody mieszanej w misie procesowej z szybkością 100 obr./min (1 poziom mieszania). Temperaturę mierzono przy użyciu termometru umieszczonego centralnie przy osi mieszadła, na stałej głębokości, z dokładnością pomiaru do 0,1°C.

Dokonano rejestracji zmian temperatury w 6 cyklach nagrzewania, począwszy od temperatury pokojowej, tj. ok. 20°C do automatycznego wyłączenia funkcji grzania po osiągnięciu punktu końcowego właściwego dla zadanych temperatur, tj.: 40, 50, 60, 70, 80 i 90°C. Spośród nich wybrano dwa reprezentatywne cykle nagrzewania, tj. do 50 i 90°C w celu przedstawienia przebiegu zmian. Porównanie temperatur wskazywanych na wyświetlaczu urządzenia i praktycznie zmierzonych wewnątrz misy przedstawiono graficznie na **rycinie 2**.

Niezależnie od zadanej temperatury końcowej, niewielkie odchylenia pomiędzy temperaturą mierzoną a wskazywaną na wyświetlaczu wynikają z umiejscowienia czujników temperatury. Układ ogrzewania urządzenia sterowany jest czujnikiem wbudowanym w płaszcz grzejny, podczas gdy kontrolny pomiar temperatury przeprowadzono za pomocą czujnika umieszczonego wewnątrz misy roboczej. Taka konfiguracja powoduje powstanie niewielkiej różnicy pomiędzy odczytywaną na wyświetlaczu miksera a rzeczywistą zmierzoną temperaturą zawartości misy.

W serii przeprowadzonych pomiarów, podczas ogrzewania do temperatury 90°C różnych objętości wody, potwierdzono wydłużenie czasu koniecznego do osiągnięcia maksymalnej temperatury, tj. od 13 min w przypadku objętości 1 L; 16 min dla obj. 1,5 L (wzrost o 23%) do 21 min w przypadku 2 L (wzrost o 61%). Jednak zadanej temperatury 90°C nie osiągnęto. W przypadku objętości 1 L maksymalna temperatura wynosiła 88,8°C, 1,5 L – 88,3°C, a w przypadku objętości 2 L – 86,7°C (**rycina 3**).

Sporządzanie preparatów

Sporządzono 6 preparatów, tj.: glicerolowy roztwór boraksu, maść emulgująca niejonową (wg FP XII), maść z kwasem borowym, maść z moczyną i kwasem salicylowym, maść z witaminami A i E oraz globulki dopochwowe z ichtamolem. Ich jakość może zależeć od sposobu wykonania i parametrów procesów zastosowanych w trakcie sporządzania. Kierując się właściwościami składników formulacji, tj. rozpuszczalnością, temperaturą topnienia, stopniem rozdrobnienia cząstek, ustalono sposób wykonania leku, biorąc pod uwagę temperaturę, czas mieszania oraz szybkość obrotów mieszadła. Składy preparatów podano w **tabeli 3**.

Glicerolowy roztwór boraksu

Bezpośrednio do misy roboczej miksera odważono składniki, tj. boraks oraz glicerol i mieszano z szybkością 550 obr./min (3 poziom mieszania) przez 10 min. Preparat sporządzono w temperaturze ok. 50°C w celu rozpuszczenia boraksu.

Maść emulgująca niejonowa

Do misy roboczej odważono kolejno składniki, tj.: alkohol cetylostearylowy, wazelinę białą, polisorbata 60 oraz parafinę ciekłą i mieszano z szybkością obrotów mieszadła 250 obr./min (2 poziom) przez 4 min, z użyciem dodatkowego mieszadła zgarniającego, utrzymując stałą temperaturę 60°C do momentu stopienia składników. Użytkowano przezroczystą, bezbarwną ciecz. Po tym

czasie wyłączono ogrzewanie, zmniejszono szybkość obrotów mieszadła do wartości minimalnej, tj. 100 obr./min i kontynuowano mieszanie aż do zastygnięcia składników przez ok. 20 min.

Maść z kwasem borowym, maść z mocznikiem i kwasem salicylowym oraz maść z witaminami A i E sporządzono w celach porównawczych przy użyciu dwóch mikserów recepturowych, tj. Eprus® H2000 i Unguator® 2100.

Maść z kwasem borowym

- mikser recepturowy Eprus® H2000
 - a. Kwas borowy odważono do misy roboczej miksera, dodano parafinę płynną i mieszano, stosując najwyższą szybkość obrotów mieszadła, tj. 7500 obr./min (poziom TURBO) przez 5 min. Dodano wazelinę białą i kontynuowano mieszanie z szybkością 750 obr./min na 4 poziomie w temperaturze 50°C przez 10 min.
 - b. Kwas borowy odważono do misy roboczej miksera i mieszano z prędkością 7500 obr./min (poziom TURBO) przez 2 min do uzyskania bardzo miękko rozdrobnionego proszku. Dodano parafinę płynną oraz wazelinę białą i kontynuowano mieszanie z szybkością 750 obr./min na 4 poziomie w temperaturze 50°C przez 10 min;
- mikser recepturowy Unguator® 2100

Do pojemnika o poj. 500 mL odważono wazelinę białą, rozdrobniony w moździerzu kwas borowy, parafinę płynną. Dobrano odpowiedniej wielkości mieszadło wielokrotnego użytku i wprowadzono go przez otwór w pokrywie. Pojemnik z mieszadłem zamontowano w ramieniu miksera. W ramach programu indywidualnego – tryb ręczny, ustawiono parametry mieszania:

 - szybkość obrotów mieszadła – 1500 obr./min (poziom 6);
 - szybkość ruchu posuwistego podnośnika – poziom 5;
 - czas mieszania – 20 min.

Maść z mocznikiem i kwasem salicylowym

- mikser recepturowy Eprus® H2000

Mocznik odważono bezpośrednio do misy roboczej miksera i mieszano z prędkością 7500 obr./min (poziom TURBO) przez 2 min do uzyskania bardzo miękko rozdrobnionego proszku. Dodano kwas salicylowy w formie zmiękanego proszku, wazelinę hydrofilową i mieszano składniki na 4 poziomie z szybkością 750 obr./min w temperaturze 40°C przez 10 min. W trakcie mieszania, przez otwór w pokrywie wprowadzono kwas mlekowy.

Tabela 3. Skład jakościowy i ilościowy preparatów sporządzonych przy użyciu różnych metod.

Table 3. Qualitative and quantitative composition of preparations manufactured by different methods.

1. 20% glicerolowy roztwór boraksu			
Mikser recepturowy Eprus® H2000			
Borax	300,0		
Glycerolum	1200,0		
Suma	1500,0		
2. Maść emulgująca niejonowa			
Mikser recepturowy Eprus® H2000			
Paraffinum liquidum	30,0		
Polysorbatum 60	30,0		
Alcohol cetylicus et stearylicus	90,0		49–56°C*
Vaselinum album	150,0		3–70°C**
Suma	300,0		
3. 10% maść z kwasem borowym			
Miksery recepturowe			
	Eprus® H2000	Unguator® 2100	
Acidum boricum	150,0	50,0	
Paraffinum liquidum	300,0	100,0	
Vaselinum album	1050,0	350,0	35–70°C**
Suma	1500,0	500,0	
4. Maść z mocznikiem i kwasem salicylowym			
Miksery recepturowe			
	Eprus® H2000	Unguator® 2100	
Acidum salicylicum	25,0	5,0	
Ureum	200,0	40,0	
Acidum lacticum	50,0	10,0	
Vaselinum hydrophylicum	225,0	45,0	
Suma	500,0	100,0	
5. Maść z witaminami A i E			
Miksery recepturowe			
	Eprus® H2000	Unguator® 2100	
Vitaminum A	1000 000 j.m.	100 000 j.m.	
Vitaminum E	10,0	1,0	
Lini olei	100,0	10,0	
Cacao olei	100,0	10,0	30–35°C*
Ung. Eucerini I	394,5	39,45	
3% Acidi borici solutio	394,5	39,45	
Suma	1000,0	100,0	
6. Globulki z ichtamolem na podłożu żelatynowo-glicerolowym			
	Mikser recepturowy Eprus® H2000	Metoda klasyczna – wylewanie z parownicy	
Ichthammolum	20,0	4,0	
Gelatinum	42,0	8,4	
Glycerolum	196,0	39,2	
Aqua	42,0	8,4	
Suma	300,0	60,0	

*temperatura topnienia; **temperatura kroplenia

- mikser recepturowy Unguator® 2100
Bardzo mialko rozdrobniony w mikserze Eprus® H2000 mocznik (poziom TURBO, czas 2 min) przeniesiono do pojemnika o objętości 200 mL, dodano kwas salicylowy (surowiec mikronizowany), w równej ilości wazelinę hydrofilową i ustawiono program standardowy „Zawiesiny < 2%”. Po zakończeniu mieszania wstępnego, dodano pozostałą ilość podłoża, kwas mlekowy i kontynuowano proces w ramach drugiej części programu, tj. mieszania właściwego.

Maść z witaminami A i E

- mikser recepturowy Eprus® H2000
W pierwszym etapie przygotowano w mikserze 3% roztwór kwasu borowego. W tym celu do misy roboczej odważono kwas borowy, dodano wodę i mieszano z prędkością 250 obr./min na 2 poziomie w temperaturze 60°C przez 5 min. Roztwór przelano do zlewki. W celu sporządzenia kremu do misy roboczej miksera odważono rozdrobniony olej kakaowy, mieszano z szybkością 150 obr./min (1 poziom) przez 4 min w temperaturze 35°C do częściowego stopienia. Następnie wprowadzono kolejne składniki, tj. maść eucerynową (szybkość 250 obr./min – 2 poziom, czas 3 min), olej lniany oraz witaminy A, E (szybkość 1100 obr./min – poziom 5, czas 5 min) W trakcie mieszania przez otwór w pokrywie stopniowo dodano przygotowany wcześniej roztwór kwasu borowego;
- mikser recepturowy Unguator® 2100
Roztwór wodny kwasu borowego przygotowano w zlewce przez rozpuszczenie substancji leczniczej w gorącej wodzie. Do pojemnika o pojemności 100,0 mL odważono olej kakaowy, mieszano przy użyciu programu indywidualnego „Tryb ręczny”, z szybkością 1750 obr./min (7 poziom) przez 1 min do częściowego stopienia podłoża. Dodano maść eucerynową, olej lniany, witaminy A i E i kontynuowano mieszanie z szybkością 1250 obr./min (5 poziom), przez 3 min. Przygotowany wcześniej roztwór kwasu borowego dodano w 3 porcjach, każdorazowo mieszając z szybkością 2000 obr./min (8 poziom) przez ok. 30 s.

Globulki dopochwowe z ichtamolem na podłożu żelatynowo-glicerolowym

sporządzono przy użyciu miksera recepturowego Eprus® H2000 oraz klasyczną metodą wylewania.

- mikser recepturowy Eprus® H2000
Do misy roboczej wprowadzono odważony glicerol i ichtamol. Składniki mieszano z szybkością obrotów mieszadła 100 obr./min (1 poziom)

przez 5 min w temperaturze 55°C. Dodano uprzednio napęczniałą żelatynę i kontynuowano mieszanie, stosując tę samą szybkość obrotów mieszadła przez 5 min. Płynną masę rozlano bezpośrednio z misy roboczej do jednorazowych form z tworzywa sztucznego i odstawiono do całkowitego zestalenia;

- metoda klasyczna

Do parownicy ceramicznej odważono żelatynę, zwilżono wodą i odstawiono na 10 min do napęcznienia. Parownicę umieszczono na termostатовanej łaźni wodnej (55°C), dodano glicerol i ichtamol. Mieszano bagietką szklaną do uzyskania jednolitej konsystencji. Wylano do jednorazowych form z tworzywa sztucznego i pozostawiono do zestalenia.

Metody badania preparatów

Wizualna kontrola preparatów

W makroskopowej kontroli wizualnej brano pod uwagę m.in.: klarowność roztworu, obecność zanieczyszczeń cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym, zabarwienie postaci leku, jednolitość rozproszenia składników w maściach lub globulkach oraz dokładność wypełnienia jednorazowych form czopkowych. Wizualną ocenę jakości roztworów przeprowadzono zgodnie z opisem zawartym w FP XII (rozdz. 2.9.20).

Badanie mikroskopowe

Przeprowadzono badanie przy użyciu mikroskopu stereoskopowego PZO MST-ZOOM w świetle przechodzącym, mające na celu porównanie wielkości cząstek kwasu borowego w zależności od metody rozdrabniania. Próbkę obserwowano w cienkiej warstwie, po nałożeniu na płytkę szklaną, przy powiększeniu 10-krotnym. Obrazy mikroskopowe cząstek przedstawiono na **rycinie 4**.

Badanie wielkości cząstek substancji leczniczych metodą dyfrakcji laserowej

Badanie przeprowadzono dla dwóch substancji leczniczych, tj. kwasu borowego i mocznika, przed i po ich rozdrobnieniu. Proces rozdrabniania prowadzono w mikserze recepturowym Eprus® H2000 z szybkością obrotów mieszadła 7500 obr./min (poziom TURBO) przez 2 min. Badanie wykonano przy użyciu dyfraktometru laserowego Malvern Mastersizer 3000 wyposażonego w przystawkę dyspergującą na sucho Aero S. W analizie zastosowano przybliżenie Fraunhofera. Prędkość podawania analizowanej próbki dostosowywano w taki sposób, aby zakres obskuracji wynosił od 0,5% do 6%. W celu uzyskania właściwej dyspersji cząstek w strumieniu powietrza

Rycina 4. Obraz mikroskopowy cząstek kwasu borowego: przed rozdrobnieniem (A), po rozdrobnieniu w mikserze Eprus® H2000 – z parafiną ciekłą (B), na sucho (C).

Figure 4. Microscopic images of boric acid particles: before grinding (A), after grinding in Eprus® H2000 mixer – with paraffin liquid (B), dry (C).

stosowano dyszę Venturiego wysokich energii bez dodatkowego strumienia sprężonego powietrza. Wykreślono histogramy przedstawiające uśrednione rozkłady objętościowe wielkości cząstek (**rycina 5 i rycina 6**). Wyznaczano trzy parametry: $Dv_{(10)}$, $Dv_{(50)}$ i $Dv_{(90)}$, które odpowiadają średnicy cząstek, poniżej której znajduje się odpowiednio 10, 50 oraz 90% objętości analizowanej próbki (**tabela 4**).

Badanie jednolitości masy globulek

Każdą globulkę po wyjęciu z jednorazowej formy z tworzywa sztucznego ważono, obliczono średnią masę (**tabela 5**).

Ocena sporządzonych preparatów

Wszystkie sporządzone preparaty, niezależnie od zastosowanej metody, przy zachowaniu właściwego toku postępowania oraz optymalnych parametrów procesu mieszania w mikserach recepturowych, charakteryzowały się dobrą jakością. Charakterystykę preparatów sporządzonych przy użyciu miksera Eprus® H2000 przedstawiono w **tabeli 5**.

Wyniki badań wskazują, że mikser recepturowy Eprus® H2000 jest przydatny do sporządzania preparatów o różnych właściwościach zarówno w postaci płynnej, półstałej, jak i stałej. Z uwagi na wyposażenie w zautomatyzowany układ grzejny i miksujący oraz system kontroli temperatury, jest

Rycina 5. Porównanie wielkości cząstek kwasu borowego przed i po rozdrobnieniu.

Figure 5. Comparison of boric acid particle size, before and after grinding.

Rycina 6. Porównanie wielkości cząstek mocznika przed i po rozdrobnieniu.

Figure 6. Comparison of urea particle size, before and after grinding.

Tabela 4. Wartości $Dv_{(10)}$, $Dv_{(50)}$, $Dv_{(90)}$ badanych substancji leczniczych.

Table 4. $Dv_{(10)}$, $Dv_{(50)}$, $Dv_{(90)}$ values of active substances.

Surowiec farmaceutyczny	$Dv_{(10)}$ (μm)	$Dv_{(50)}$ (μm)	$Dv_{(90)}$ (μm)
Kwas borowy	222	433	735
Kwas borowy rozdrobniony	12,9	78,2	232
Mocznik	186	389	694
Mocznik rozdrobniony	14,3	71,5	251

Tabela 5. Wygląd i właściwości preparatów po sporządzeniu.

Table 5. Appearance and properties of compounded drugs.

Postać	Wygląd i właściwości	
Roztwór glicerolowy boraksu		klarowny lepki roztwór bez zanieczyszczeń cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym
Maść emulgująca niejonowa		biała, jednorodna, miękka masa
Maść z kwasem borowym		biała połyskliwa, przeświecająca masa o jednorodnej konsystencji
Maść z mocznikiem i kwasem salicylowym		biała, gęsta masa o twardej konsystencji
Maść z witaminami A i E		kremowa, miękka masa o jednolitym rozproszeniu składników
Globulki dopochwowe z ichtamolem		brązowe jednorodne globulki, masa pojedynczej globulki w zakresie 95–105% średniej masy

odpowiednim urządzeniem do wytwarzania roztworów w podwyższonej temperaturze. Sporządzony glicerolowy roztwór boraksu nie zawierał cząstek nierozpuszczonych, a przyjęte parametry procesu, tj.: temp. 50°C, 550 obr./min i czas 10 min były wystarczające do uzyskania klarownego 20% roztworu. Należy podkreślić, że indywidualny dobór parametrów powinien być dokonany na podstawie analizy dostępnych danych, przede wszystkim właściwości fizykochemicznych składnika/ów oraz ilości i rodzaju rozpuszczalnika. Boraks jest substancją łatwo rozpuszczalną w glicerolu, tym samym niewielkie podwyższenie temperatury ma na celu przyspieszenie rozpuszczania [2]. Nie znajduje więc uzasadnienia stosowanie

znacznie wyższej temperatury, np. 95°C, w trakcie mieszania składników, proponowanej w dostępnym piśmiennictwie [5].

Dzięki regulacji temperatury płaszcza grzejącego można wykonać preparaty półstałe, oraz czopki i globulki. Wykorzystano to m.in. w przypadku maści emulgującej niejonowej. W podwyższonej temperaturze stopiono składniki, następnie wyłączono funkcję grzania i poddano dalszemu mieszaniu przy użyciu dodatkowego mieszadła zgarniającego półstałą masę ze ścianek wewnętrznych miski. W ten sposób osiągnięto równomierne zastyganie i jednorodne rozproszenie składników.

Ze względu na konstrukcję mieszadła w formie wielostrzowego noża tnącego, mikser może być użyty jako młynek szybkoobrotowy, przeznaczony do rozdrabniania substancji stałych. Tę właściwość wykorzystano do rozdrabniania kwasu borowego i mocznika w celu sporządzenia maści. Analiza obrazu mikroskopowego wykazała, że stopień rozdrobnienia kwasu borowego był zbliżony, niezależnie od tego czy rozdrabnianie prowadzono na sucho przez 2 min (**rycina 4C**), czy przy użyciu cieczy lewigującej przez 5 min (**rycina 4B**).

Skuteczność rozdrabniania kwasu borowego na sucho potwierdzono również metodą dyfrakcji laserowej (**rycina 5, tabela 4**). W przypadku nierozdrobnionego kwasu borowego, wartość $Dv_{(90)}$ wynosiła 735 μm , natomiast po rozdrobnieniu – 232 μm . Mediana wielkości cząstek ($Dv_{(50)}$) zmniejszyła się ok. 5,5-krotnie z 433 μm do 78,2 μm . Wyniki powyższych badań wskazują na skuteczność rozdrabniania składników stałych na poziomie TURBO, w wyniku wprowadzenia do układu dużej ilości energii kinetycznej i zwiększenia częstotliwości zderzeń cząstek. Maść miała postać białej, połyskliwej masy o jednorodnej konsystencji. Do sporządzenia maści przy użyciu miksera Unguator® 2100 należy najpierw dokładnie rozetrzeć kwas borowy w moździerzu a następnie mieszać z podłożem przez okres 20 min.

Również mocznik jako składnik maści rozdrabniano na sucho, przy użyciu miksera Eprus® H2000 a następnie poddano badaniu wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej (**rycina 6, tabela 4**). Mediana wielkości cząstek ($Dv_{(50)}$) przed rozdrobnieniem wynosiła 389 μm , po rozdrobnieniu 71,5 μm , co oznacza 5,4-krotne zmniejszenie wartości. Wprowadzenie tej substancji leczniczej w formie bardzo mało rozdrobnionego proszku, niezależnie od użytego miksera recepturowego, doprowadziło do uzyskania jednorodnej maści o dobrej jakości. Obserwowane w cienkiej warstwie na płycie szklanej, charakteryzowały się jednolitym rozproszeniem. Stosowanie bardzo

miało rozdrobnionych substancji leczniczych ($Dv_{(50)} \leq 125 \mu m$) do sporządzania maści typu zawiesiny jest istotne, gdyż preparat rozprowadzany na powierzchni skóry nie daje uczucia ziarnistości [2, 6].

W przypadku sporządzania kremu z witaminami A i E przy użyciu miksera Eprus® H2000, dwukrotnie wykorzystano funkcję grzania oraz regulację w różnych zakresach temperatur, tj. podczas wstępnego przygotowania 3% roztworu kwasu borowego w temperaturze ok. 60°C, następnie w trakcie nadtapiania oleju kakaowego w temperaturze ok. 35°C, przed połączeniem z podłożem i witaminami. Przez otwór w centralnej części pokrywy miksera stopniowo wprowadzono przygotowany wcześniej roztwór kwasu borowego bez konieczności zatrzymywania procesu. Użycie miksera typu Unguator® 2100 wymagało etapowego sposobu postępowania. Obejmował on przygotowanie w zlewce roztworu kwasu borowego w podwyższonej temperaturze, stopniowe wprowadzenie składników do pojemnika i nastawienie parametrów mieszania dostosowanych do kolejnych etapów, tj.: wstępnego nadtopienia oleju kakaowego (7 poziom mieszania, czas 1 min), mieszania z podłożem i witaminami (5 poziom mieszania, czas 3 min) oraz do wprowadzenia porcjami roztworu wodnego (każdorazowo 8 poziom mieszania, czas 30 s). Finalnie, niezależnie od rodzaju miksera, uzyskano dobrej jakości preparaty o jednolitym rozproszeniu składników.

Globulki z ichtamolem sporządzone zarówno metodą klasyczną, jak i przy użyciu miksera Eprus® H2000 w ocenie wizualnej charakteryzowały się jednolitym rozproszeniem składników i brązowym zabarwieniem (tabela 5). Wszystkie spełniały wymagania farmakopealne (rozdz. 2.9.5.; FP XII). Zaletą użycia miksera była możliwość sporządzenia masy żelatynowo-glicerolowej w podwyższonej temperaturze i rozproszenia ichtamolu w trakcie delikatnego mieszania z najniższą szybkością 100 obr./min, zapobiegając tym samym napowietrzeniu preparatu. Ponadto, dzięki specjalnie wyprofilowanej krawędzi górnej misy roboczej, płynną masę rozdozowano bezpośrednio do form czopkowych o małej średnicy.

Podsumowanie

Ocena właściwości użytkowych urządzenia oraz jakości sporządzonych preparatów świadczą o przydatności miksera Eprus® H2000 do wytwarzania leków recepturowych w sposób kontrolowany i powtarzalny. Wyposażenie urządzenia w płaszcz grzewczy stwarza możliwość rozpuszczania substancji leczniczych bezpośrednio w misie miksera, a także topienia składników

podłoży maściowych, czopkowych w odpowiednim zakresie temperatur. Precyzyjna regulacja temperatury chroni substancje przed ewentualnym przegrzaniem i tym samym zmniejsza ryzyko rozkładu.

Z kolei użycie mieszadła z szybkością 7500 obr./min, w ramach poziomu TURBO korzystnie wpływa na zmniejszenie wielkości cząstek stałych, co udowodniono na przykładzie kwasu borowego i mocznika. Skuteczność rozdrabniania wynika z konstrukcji mieszadła, złożonego z 4 ramion o zaokrąglonych krawędziach, wirujących w 4 równoległych płaszczyznach. Dobrym uzupełnieniem systemu mieszającego jest mieszadło zgarniające montowane opcjonalnie, szczególnie przydatne w przypadku składników o konsystencji półstałej, mazistej i lepkiej, wchodzących w skład podłoży maściowych lub czopkowych.

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań potwierdzono możliwość sporządzania mniejszych ilości, np. 40,0 g proszku lub 300,0 g maści, pomimo deklarowanej dużej objętości misy roboczej. Uwzględnić należy konieczność przynajmniej częściowego zanurzenia noży mieszających i fakt, że w trakcie szybkiego mieszania, część zostaje przemieszczona na ścianki misy roboczej poza zasięg mieszadła. Ilość preparatu zależy od właściwości fizykochemicznych składników, m.in. stanu skupienia, gęstości, lepkości substancji płynnych i półstałych, obecności skupisk w masie proszkowej oraz zadanych parametrów procesu: temperatury i szybkości obrotów mieszadła.

Zaletą miksera Eprus® H2000 jest także program myjący „Bowl cleaning” po każdym sporządzonym preparacie do oczyszczania i usuwania pozostałości formulacji z powierzchni wewnętrznej misy, mieszadła i pokrywy naczynia w trakcie jednorazowego lub kilkukrotnego 45-s cyklu mieszania wodą z detergentem. Dodatkowo, wygodę obsługi i czyszczenia ręcznego elementów miksera zapewnia możliwość łatwego, beznarzędziowego demontażu mieszadła.

Praktycznym elementem zwiększającym właściwości użytkowe misy roboczej jest specjalnie ukształtowana krawędź górna, która umożliwia precyzyjne wylewanie cieczy nawet o dużej lepkości, np. upłynnionej masy czopkowej do jednorazowych form o małej średnicy.

W oparciu o ocenę właściwości użytkowych miksera i jakości sporządzonych preparatów można rekomendować mikser recepturowy Eprus® H2000 jako uzupełnienie wyposażenia laboratoryjnego, z przeznaczeniem do wytwarzania preparatów zróżnicowanych pod względem składu i postaci oraz wymagających wieloetapowego sposobu sporządzania.

Wnioski

1. Sporządzanie preparatów farmaceutycznych przy użyciu miksera Eprus® H2000 i zachowaniu właściwych parametrów procesu, zapewnia uzyskanie produktów dobrej jakości.
2. Wyposażenie urządzenia w system grzejny umożliwia stopienie lub rozpuszczenie w podwyższonej temperaturze składników formułacji w jednoetapowym procesie wytwarzania.
3. Funkcja szybkich obrotów mieszadła na poziomie 7500 obr./min w istotny sposób zwiększa efektywność mieszania i rozdrabniania rozproszonych cząstek stałych.
4. Przydatność miksera w praktyce aptecznej wynikająca z:
 - cech konstrukcyjnych, m.in.: typu mieszadła, pojemności miski i ukształtowania górnej krawędzi, dodatkowego mieszadła zgarniającego, otworu w pokrywie, powłoki z azotku tytanu o dużej odporności na ścieranie i korozję;

- właściwości funkcjonalnych takich jak: kontrolowane i powtarzalne parametry, tj. prędkość obrotowa, czas, temperatura, łatwość obsługi i mycia, możliwość prowadzenia wielu procesów jednostkowych w jednym naczyniu,
- przyczynia się do rozszerzenia zakresu stosowania, zmniejszenia pracochłonności i poprawy komfortu pracy użytkownika.

Piśmiennictwo

1. Jachowicz R. Receptura apteczna, sporządzanie leków jałowych i niejłowych. Wyd. 1, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2021.
2. Farmakopea Polska XII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2020.
3. Maciejewska A, Niwiński K, Jaworski B, Jachowicz R. Doskonalenie metod sporządzania leku recepturowego. *Farmacja Polska* 2017; 73(12): 746–753.
4. Instrukcja użytkownika: Mikser Recepturowy Eprus® H2000, Wersja 1.0. 23 lipca 2019.
5. Sobczyński J. Wykorzystanie miksera Eprus® H2000 do wykonywania leków recepturowych. *Czasopismo Aptekarskie* 2021; 3(327): 17–21.
6. Marszał Ł. Receptura apteczna półstałych postaci leku do stosowania na skórę. Teoria i praktyka. Farmapress®, 2015.