MECHANIKA
CZASOPISMO TECHNICZNE
TECHNICAL TRANSACTIONS
MECHANICS
WYDAWNICTWO POLITECHNIKI KRAKOWSKIEJ
2-M/2012
ZESZYT 6
ROK 109
ISSUE 6
YEAR 109

BARBARA TAL-FIGIEL[1], MAGDALENA KWIECIEŃ, WIESŁAW FIGIEL

CHARAKTERYSTYKI REOLOGICZNE UKŁADÓW FARMACEUTYCZNYCH WYTWARZANYCH ZA POMOCĄ RÓŻNYCH PROCEDUR MIKSERA RECEPTUROWEGO

RHEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PHARMACETIC SYSTEMS PRODUCED USING VARIOUS PROCEDURES OF UNGUATOR® MIXER

Streszczenie

W pracy przeprowadzono badania reologiczne maści farmaceutycznych wykonanych za pomocą miksera recepturowego. Wykazano silny wpływ procedur na jednorodność produktu, oraz przydatność pomiarów reologicznych do oceny jakości preparatów farmaceutycznych.

Słowa kluczowe: maści, mikser recepturowy, reologia

Abstract

In this work rheological investigations of pharmaceutical ointments, prepared using pharmaceutical mixer had been carried on. The strong influence of preparation procedures and the applicability of rheological measurements to validate pharmaceutical products was shown.

Keywords: ointments, pharmaceutical mixer, rheology

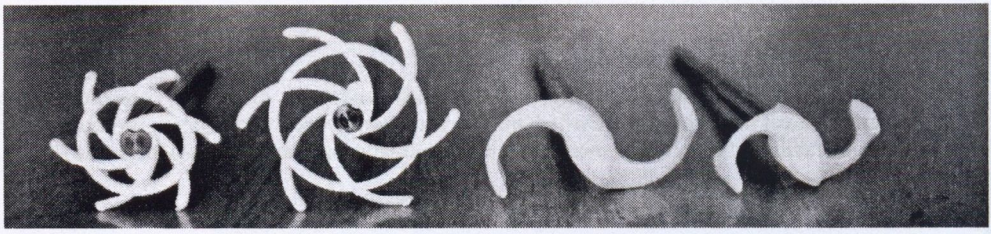
[1] Dr hab. inż. Barbara Tal-Figiel, prof. PK, Magdalena Kwiecień, dr inż. Wiesław Figiel, Politechnika Krakowska.

1. Wprowadzenie

Współczesne produkty farmaceutyczne o charakterze półpłynnym mają złożone właściwości reologiczne, zwykle są one płynami nienewtonowskimi z wyraźnie występującą granicą płynięcia [1]. Do ich produkcji w warunkach przemysłowych używa się złożonych urządzeń mieszających, a kontrola ich jakości jest bardzo rygorystyczna i opiera się na wymogach Farmakopei. W przypadku gdy lek wykonywany jest według indywidualnego przepisu, ocena jego jednorodności i konsystencji zależała od kwalifikacji i doświadczenia farmaceuty, który ucierał tego typu preparaty z wykorzystaniem moździerza i pistla. W ostatnich latach większość aptek została wyposażona w miksery recepturowe, które pozwalają na przygotowanie maści, kremów, zawiesin i emulsji leczniczych z zachowaniem sterylności i powtarzalności procesu, jednak znaczne zredukowanie reżimów pracy typowych urządzeń, do kilku podstawowych produktów farmaceutycznych, może być powodem niejednorodności finalnego preparatu. W materiałach producenta jednego z urządzeń [2] wyraźnie zaznacza się wpływ częstości obrotów na jednorodność układu, w zależności od wielkości pojemnika. Zbyt wysokie obroty, przy gęstej konsystencji typowych maści, mogą wywierać negatywny wpływ na właściwości terapeutyczne, gdyż podczas intensywnego mieszania preparat znacznie się nagrzewa, co może niszczyć niektóre substancje aktywne. W niniejszej pracy przedstawiono badania porównawcze preparatów typu farmaceutycznego, wykonane za pomocą aparatu Unguator 2100 produkcji firmy Gako. Jako kryterium oceny przyjęto właściwości reologiczne produktu oraz ich jednorodność.

2. Opis aparatu

Mikser recepturowy Unguator 2100 jest mieszalnikiem przeznaczonym specjalnie do przygotowywania niewielkich ilości preparatów typu past i emulsji, w warunkach aptecznych. Jego główną cechą jest specyficzny tryb pracy – mieszanie zawartości następuje w wyniku jednoczesnego ruchu obrotowego i osiowego mieszadła. Mieszanie odbywa się w jednorazowych pojemnikach o zróżnicowanej pojemności (od 15 ml do 1 dm^3). Same mieszadła występują w dwóch wersjach jako wielokrotnego użytku, wyposażone w sztywne wirniki z krawędziami skrobiąco-rozcierającymi oraz w wirniki jednorazowe, o bardziej elastycznej konstrukcji (przystosowane do mniejszych pojemników).



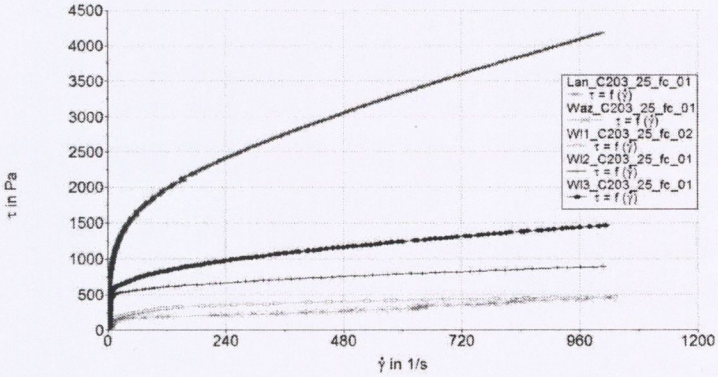
Rys. 1. Mieszadła miksera recepturowego: po lewej jednorazowe, po prawej standardowe

Fig.1. Mixing blades of Unguator® mixer: at left disposable, at right standard

Aparat ma fabrycznie zaprogramowane procedury, do różnych rodzajów farmaceutyków uwzględniających wielkość pojemnika. Niezależnie od tego, można zaprogramować własne procedury. Częstości obrotowe mieszadła można ustawiać skokowo, wybierając jeden z 11 poziomów, w zakresie 120-2500 min^{-1}. Zmienna jest także częstość ruchu posuwisto zwrotnego. Istnieje możliwość sterowania urządzeniem za pomocą komputera i wówczas nie ma ograniczeń w stosowaniu prędkości pośrednich.

3. Część doświadczalna

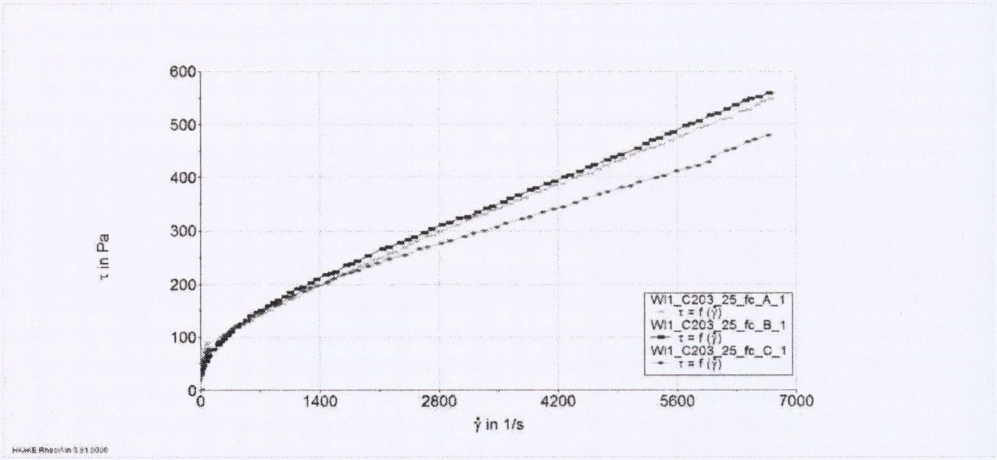
Odważone ilości materiałów pastowatych wykorzystywanych w farmacji, umieszczano w pojemnikach o objętości około 100 ml, i po zamontowaniu mieszadła zakładano do uchwytu miksera. Następnie uruchamiano mieszalnik; w początkowym etapie badań korzystając z wbudowanych procedur, a później, programując własne. Wykonane preparaty umieszczano w lodówce i w kolejnym dniu poddawano badaniom reologicznym. Próbki do badań pobierano po przekrojeniu zastygniętej masy, z kilku miejsc zgodnie z procedurami walidacyjnymi [3]. Pomiary reologiczne wykonywano za pomocą reometru Haake RS 75, w temperaturze 20°C, wykorzystując czujnik typu stożek-płytka o średnicy 20 mm i kącie 0,3°. Wyniki pomiarów przedstawiono graficznie. Na rysunku 2 przedstawiono krzywe płynięcia mieszaniny wazelina biała – lanolina w zależności od stężenia, uzyskane po potrójnym wykonaniu procedury Unguatora przewidzianej dla past. Z uwagi na niezmienność charakterystyki reologicznej (krzywej płynięcia) po drugim i trzecim przebiegu, uznano uzyskany stopień wymieszania za pełny.



Rys. 2. Krzywe płynięcia lanoliny i wazeliny oraz ich mieszanin 25, 50 i 75% w temperaturze 25°C

Fig. 2. Flow curves of lanolin and petrolatum and their 25, 50 and 75% mixtures at 25°C

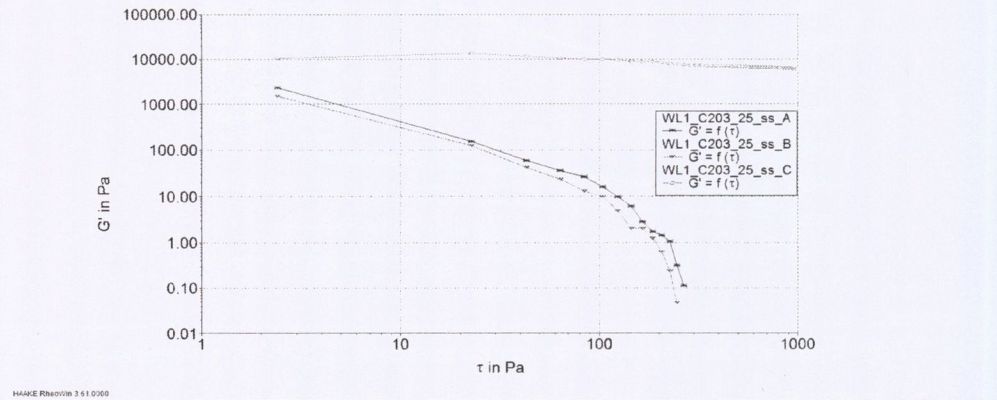
Na kolejnym rysunku przedstawiono krzywe płynięcia próbek mieszaniny lanoliny 25% i wazeliny 75% pobrane na trzech wysokościach próbki wymieszanej przy pomocy pojedynczej procedury Maść-krem. Jak widać poszczególne krzywe różnią się od siebie, co dowodzi, że nie zaszło pełne wymieszanie.



Rys. 3. Krzywe płynięcia próbek mieszaniny lanoliny (25%) i wazeliny pobranych z różnych wysokości naczynia, w temperaturze 25°C

Fig. 3. Flow curves of lanolin 25% and petrolatum mixture samples taken from various heights of mixing vessel at 25°C

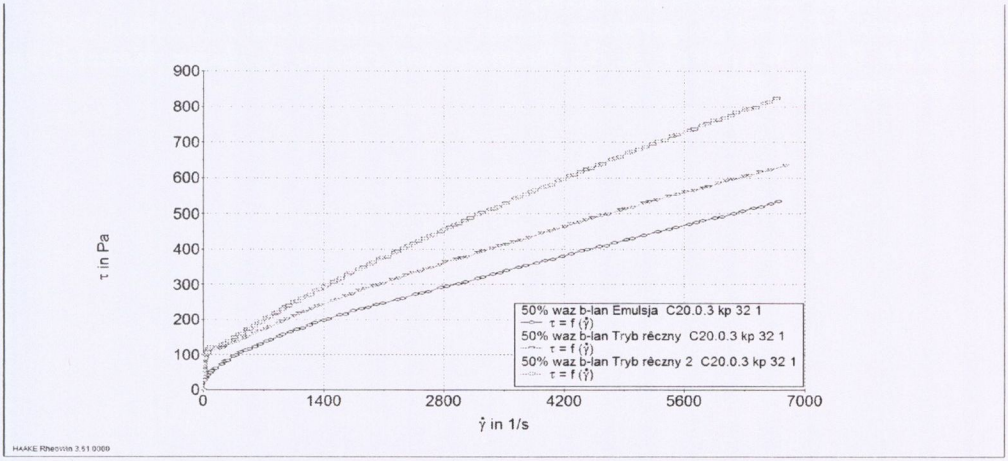
Zjawisko to jest jeszcze bardziej widoczne po przeprowadzeniu badań dynamicznych. Próbka pobrana najbliżej dna naczynia wykazuje niewielki spadek modułu sprężystości w całym zakresie naprężeń ścinających, co może świadczyć o dużej zawartości nierozmieszanej lanoliny.



Rys. 4. Przebieg zmienności modułu sprężystości próbek mieszaniny lanoliny (25%) i wazeliny pobranych z różnych wysokości naczynia, w temperaturze 25°C

Fig. 4. Storage modulus of lanolin 25% and petrolatum mixture samples taken from various heights of mixing vessel at 25°C

Na kolejnym rysunku przedstawiono krzywe płynięcia mieszaniny wazeliny i lanoliny (50/50) uzyskanej za pomocą miksera recepturowego z wykorzystaniem jednej procedury wewnętrznej i dwóch nastaw ręcznych.



Rys. 5. Krzywe płynięcia mieszaniny lanoliny i wazeliny otrzymane w różnych trybach pracy miksera recepturowego

Fig. 5. Flow curves of lanolin and petrolatum mixtures obtained with various Unguator® procedures

Różnice przebiegu krzywych płynięcia wyraźnie świadczą o znaczeniu prawidłowego doboru parametrów mieszania na ostateczną jakość produktu farmaceutycznego.

4. Podsumowanie

Mikser recepturowy, dzięki swojej konstrukcji zapewnia dobre wymieszanie past, zawiesin i emulsji, w niewielkich ilościach dostosowanych do potrzeb aptek recepturowych. Jednak przy wykonywaniu preparatów typu past, z dużą zawartością substancji o gęstej konsystencji (np. lanolina), standardowe procedury nie gwarantują pełnego wymieszania, stąd wskazane byłoby opracowanie poszerzonych programów mieszania do zastosowania w takich przypadkach.

Jakkolwiek właściwa walidacja produktów farmaceutycznych polega na określaniu stężenia składników aktywnych w wybranych punktach mieszalnika, jednak badania reologiczne pozwalają wyciągnąć wstępne wnioski, odnośnie jakości mieszania i mogą być stosowane jako pomocnicze.

Literatura

[1] Figiel W., Kwiecień M.: *Właściwości reologiczne komponentów maści farmaceutycznych*, Czasopismo Techniczne, 1-Ch, (2010), (2003), 73-81.
[2] *Unguator®-Technology, operations manual*, GAKO International AG, Zurich, 2005.
[3] Nash R. A., Wachter A. H.: *Pharmaceutical Process Validation,* Marcel Dekker AG, New York, 2003.