

Repetytorium do specjalizacji – czopki.

Co do pierwszego pytania, to zwykle w recepturze aptecznej wykonuje się czopki na maśle kakaowym, które jest dobrze tolerowane przez organizm i nie nastęca większych problemów z wykonaniem oraz nie wykazuje niezgodności z substancjami leczniczymi. Drugie pytanie odnośnie metody wykonania czopków może się wydać bardziej kłopotliwe. W tym miejscu należy zaznaczyć, że Farmakopea Polska X wyraźnie precyzuje, że czopki jako preparaty powinny spełniać kryteria akceptacji dla mikrobiologicznej jakości podczas ich przygotowania, a w związku z tym należy ściśle przestrzegać zasad mających na celu utrzymanie czystości. Z tego względu FP X zaleca dwie metody wykonania czopków: metodę wylewania stopionej masy do odpowiednich form i metodę wytłaczania w prasie do czopków i globulek.

Jak wiadomo obie metody można stosować do sporządzania czopków z masłem kakaowym, natomiast w przypadku podłoży żelatynowo-glicerolowych i makrogolowych stosuje się metodę wylewania. Należy teraz zastanowić się, która metoda będzie szybsza i zagwarantuje proste wykonanie preparatu. Prawdopodobnie najlepszą będzie metoda wylewania do form z tworzywa sztucznego z użyciem unguatora, a formy będą już docelowym opakowaniem leku.

Zasada wykonania czopków polega na tym, że substancja lecznicza może być rozproszona w podłożu lub wemulgowana w postaci roztworu, ale może być też rozpuszczona w podłożu, co dotyczy raczej podłoży makrogolowych lub żelatynowo-glicerolowych. Substancje lecznicze nierozpuszczalne w podłożu powinny być odpowiednio sproszkowane i dopiero potem dokładnie rozproszone w podłożu. Rozproszenie to powinno być jednakowe w całej masie czopka, tak aby nie występował nadmiar substancji leczniczej w zaostrej części czopka, co świadczyłoby o jej sedymentacji.

Ważnym etapem pracy przy sporządzaniu czopków jest standaryzacja form, którą należy przeprowadzić dla danego podłoża przed otrzymaniem czopków zarówno przez wylewanie jak i wytłaczanie. Standaryzacja jest to ustalenie rzeczywistej pojemności formy w gramach. Taka standaryzacja pozwala na dokładne obliczenie właściwej ilości podłoża potrzebnego do wypełnienia formy, z uwzględnieniem współczynników wyparcia dla poszczególnych substancji leczniczych. Sposób jej wykonania polega na napełnieniu określonej ilości otworów formy stopionym podłożem (przy metodzie wylewania) lub wytłoczeniu w prasie czopków z samym podłożem. Po ich zastygnięciu lub wypchnięciu z czopkarki uzyskane czopki waży się i ustala średnią masę jednego czopka.

Każda forma wymaga standaryzacji dla określonego podłoża czopkowego. W przypadku użycia miksera recepturowego Unguator pojemność rzeczywista form ulega zmianie zależnie od zastosowanych parametrów technologicznych i stopnia upłynnienia masy czopkowej.

Formy do czopków mają określoną objętość, w przybliżeniu odpowiadającą czopkom z olejem kakaowym o masie 1,0 lub 2,0 g. W przypadku prasy do czopków pojemność formy dla masła kakaowego wynosi: 1,98 g dla czopków, 2,96 g dla globulek.

W metodzie wylewania:

– pojemność form metalowych dla czopków na maśle kakaowym wynosi 2,05 g, a dla globulek 3,06 g.

– pojemność form z tworzywa sztucznego dla danego podłoża podczas wykonywania w unguatorze zależy od szybkości obrotów mieszadła i czasu pracy. Jak podają dane literaturowe [2, 4] ustalono, że dla czopków na maśle kakaowym pojemność wynosi 1,05 g (dla form jednogramowych), 2,04 g (dla form dwugramowych), a dla globulek 2,70 g – stosując parametry

pracy: 7/8 poziom unguatora typ E/S lub 8/9 typ E przez 6-8 min.

Po standaryzacji formy danym podłożem należy ustalić współczynniki wyparcia substancji leczniczych przepisanych w recepcie. Współczynnik wyparcia (f) określa w gramach ilość podłoża odpowiadającego objętością 1,0 g danej substancji. Podczas wytwarzania czopków przez wylewanie lub wyłaczanie należy zmniejszyć ilość podłoża czopkowego o objętość, jaką zajmują użyte substancje lecznicze z uwzględnieniem ich współczynnika wyparcia. W celu obliczenia potrzebnej ilości podłoża stosuje się wzór:

$$M = F - (f_1 \cdot s_1 + f_2 \cdot s_2 + \dots + f_n \cdot s_n)$$

gdzie M – ilość podłoża w gramach potrzebna do sporządzenia wszystkich czopków, F – ilość podłoża w gramach wypełniająca całkowicie formę do czopków (w przeliczeniu na ilość czopków do wykonania), $f_{1,2,n}$ – współczynniki wyparcia danych substancji leczniczych, $s_{1,2,n}$ – ilość przepisanych substancji leczniczych na wszystkie czopki.

Jak wiadomo, wartości współczynników wyparcia niektórych substancji leczniczych określonych dla masła kakaowego można znaleźć w literaturze [2, 4], a jeśli nie są podane to można przyjąć wartość średnią 0,7. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy przy obliczaniu ilości podłoża czopkowego nie uwzględnia się współczynnika wyparcia. Dzieje się tak w przypadku bardzo małej ilości substancji leczniczej przepisanej na jeden czopek, np. 5 mg/2 g, co stanowi 0,25% masy czopka lub gdy wartość współczynnika wyparcia dla substancji wynosi 1, na przykład dla *Cera alba et flava*, *Cetaceum*, *Oleum Ricini*, *Paraffinum solidum*.

Należy jednak pamiętać, że dla podłoży innych niż olej kakaowy wartości współczynników wyparcia są inne ze względu na ich odmienną gęstość. Wartości te można wyznaczyć doświadczalnie, jednak ze względu na to, iż omawiamy temat przygotowania czopków na egzaminie specjalizacyjnym, przyjmujemy, że będą to czopki na bazie oleju kakaowego.

W obliczeniach substancji i podłoża należy wziąć pod uwagę, że podczas wykonywania czopków przez wylewanie do form, część masy pozostaje na pokrywie pojemnika, uniemożliwiając całkowite wypełnienie ich za pomocą aplikatora. Dlatego konieczne jest wtedy odkręcenie nakrętki i przelanie pozostałej ilości bezpośrednio do formy. Czasami zaleca się przeliczenie ilości substancji i podłoża na jeden czopek więcej, żeby mieć rezerwę masy na ewentualne straty podczas wylewania. W przypadku wykonywania czopków w prasie stosując matryce najczęściej 3 otworowe dla czopków lub 1 otworowe dla globulek, także należy przewidzieć straty masy i uzupełnić je przez uwzględnienie dodatkowej liczby czopków, albo jak podaje literatura [2, 4] na początku w tubie czopkarki umieścić nadmiar oleju kakaowego, a następnie wsypać właściwą masę.

W technologii sporządzania czopków i gałek za pomocą unguatora należy zachować odpowiednią kolejność dodawania składników: do pojemnika w pierwszej kolejności odważa się podłoże, następnie sproszkowane substancje stałe, a na końcu substancje płynne. Jeśli występują substancje stałe grubo sproszkowane bądź krystaliczne to powinny być one na początku rozdrobnione i sproszkowane (w młynku), aby uniknąć ich sedymentacji podczas zastygania czopka.

Poniżej przytoczone są przykłady recept opisane w formie protokołu z wykonania leku recepturowego, który nie musi odpowiadać formularzowi egzaminacyjnemu.

Przykład I.

1. Recepta. Opis według obecnej nomenklatury:

Rp.

Hydrocortisoni 0,01

Zinci oxidi 0,15

Bismuthi subgallatis

Balsami peruviani aa 0,2

Cacao olei q.s.

M.f. supp. anal. D.t.d. No 12

D.S. 2 razy dziennie założyć czopek

2. Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna leku:

Czopki doodbytnicze, stała postać leku na podłożu lipofilowym

3. Synonimy składników leku:

Hydrocortisonum – Hydroxycorticosteronum, Hydrocortone, Cortisol

Zinci oxidum – Cynku tlenek, Zincum oxydatum

Bismuthi subgallas – Bismuthum subgallicum, Bizmutu galusan zasadowy, Dermatolum

Cacao oleum – Masło kakaowe, Oleum Cacao, Butyrum Cacao

4. Obliczenia (dawki, stężenia wg FP, przeliczenie dawek, korekta):

Hydrocortisonum

Według FP X dawki maksymalne doustne – jednorazowa: 0,02 g i dobową: 0,06 g. Dawka jednorazowa i dobową zwykle stosowana i maksymalna – zewnętrznie: 0,25% – 2,5%. Brak dawek doodbytniczych.

Zinci oxidum

Według FP X dawka jednorazowa i dobową zwykle stosowana i maksymalna – zewnętrznie: 15% – 25%. Brak dawek doodbytniczych.

Bismuthi subgallas

Według FP X dawki zwykle stosowane doodbytniczo – jednorazowa: 0,2 – 0,4 g, dobową: 0,4 – 0,8 g.

Balsamum peruvianum

Według FP X dawka jednorazowa i dobową zwykle stosowana i maksymalna – zewnętrznie: w maściach – 5% – 10%. Brak dawek doodbytniczych.

Przeliczenia ilości podłoża:

Do sporządzenia zgodnie z przepisem 12 czopków należy użyć 21,25 g masła kakaowego.

$$M = (12 \times 2,04) - [(0,12 \times 0,7) + (1,8 \times 0,15) + (2,4 \times 0,37) + (2,4 \times 0,83)] = 21,25 \text{ g}$$

5. Odważenie składników:

Nazwa substancji i ilość	[g]	[mg]
Hydrocortisonum	0,12	120,0
Zinci oxidum	1,8	1800,0
Bismuthi subgallas	2,4	2400,0
Balsamum peruvianum	2,4	2400,0
Cacao oleum	21,25	21250,0

6. Opakowanie leku:

Formy z tworzywa sztucznego zabezpieczone z jednej strony folią aluminiową i umieszczone w torebce pomarańczowej.

7. Opis wykonania leku:

Do wytarowanego pojemnika unguatora odważyć 21,25 g masła kakaowego, dodać odważone wcześniej i sproszkowane stałe substancje lecznicze: 0,12 g hydrokortyzonu, 1,8 g tlenku cynku i 2,4 g zasadowego galusanu bizmutu. Na końcu dodać do pudełka 2,4 g balsamu peruwiańskiego. Dobrać odpowiedniej wielkości mieszadło, zamknąć pojemnik i umieścić w unguatorze. Ustawić parametry mieszania: 7 poziom, 6-7 min. Po tym czasie pudełko odłączyć, usunąć mieszadło, dołączyć aplikator rozlać homogenną masę do 12 form z tworzywa sztucznego. Po zestaleniu czopków w temperaturze pokojowej, wstawić czopki do lodówki na około 30 minut. Po tym czasie zabezpieczyć folią aluminiową i umieścić w torebce koloru pomarańczowego z odpisem recepty.

Uwagi: Balsam peruwiański nie miesza się dobrze z olejem kakaowym i może wydzielać się z czopków, dlatego konieczny jest dodatek oleju rycynowego do wytworzenia trwałej emulsji, ale tylko w przypadku sporządzania czopków metodą wylewania po wcześniejszym stopieniu składników w parownicy. Jeśli czopki z balsamem peruwiańskim na bazie masła kakaowego są wykonywane w unguatorze, to nie jest potrzebny dodatek oleju rycynowego ze względu na uzyskanie odpowiednio homogennej masy w warunkach szybkiej homogenizacji w mikserze recepturowym. Należy tylko pamiętać o odpowiedniej kolejności dodawania składników do pojemnika unguatora, czyli podłoże, substancje stałe i balsam peruwiański lub część podłoża, substancje stałe, reszta podłoża i balsam peruwiański.

8. Procesy technologiczne podczas wykonania leku:

Ważenie, mieszanie, homogenizacja.

9. Działanie i zastosowanie składników i całego leku:

Przeciwświądowe, osuszające, słabo odkażające.

10. Trwałość i warunki przechowywania:

Przechowywać w chłodnym miejscu, do 30 dni.

11. Zalecenia dla pacjenta:

Przechowywać w chłodnym miejscu. Chronić przed działaniem promieni słonecznych. Chronić przed dziećmi. Stosować według zaleceń lekarza.

Przykład II.

1. Recepta. Opis według obecnej nomenklatury:

Rp.

Metamizoli natrici 0,50

Papaverini hydrochloridi 0,04

Phenobarbitali

Codeini phosphatis aa 0,025

Ammonii bituminosulfonatis 0,2

Cacao olei q.s.

M.f. supp. anal. D.t.d. No 12

D.S. 2 x dziennie założyć czopek

2. Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna leku:

Czopki doodbytnicze, stała postać leku na podłożu lipofilowym.

3. Synonimy składników leku:

Metamizolum natricum – Metamizol sodowy, Noramionophenazonum methanosulfonicum Natrium, Analgin, Novalgin

Papaverini hydrochloridum – Papaweryny chlorowodorek, Papaverinum hydrochloricum, Papaverinum muriaticum

Phenobarbitalum – Fenobarbital, Acidum phenylaethylbarbituricum, Luminalum, Gardenalum, Aephenalum, Lepinal

Codeini phosphas – Kodeiny fosforan, Codeinum phosphoricum

Ammonii bituminosulfonas – Ammonium sulfobituminicum, Ammonium sulfoichtyolicum, Ichtammol, Icthyolum, Isothiol

Lanolinum anhydricum – Adeps lanae, Adeps lanae anhydricum

Cacao oleum – Masło kakaowe, Oleum Cacao, Butyrum Cacao

4. Obliczenia (dawki, stężenia wg FP, przeliczenie dawek, korekta):

Dawki

Metamizolum natricum monohydricum

Według FP X dawka maksymalna doodbytniczo – jednorazowa: 3,0 g, dobową: 3,0 g.

Papaverini hydrochloridum

Według FP X dawka maksymalna podskórną, domięśniową – jednorazowa: 0,1 g, dobową: 0,2 g. Dawka maksymalna doustnie – jednorazowa: 0,2 g, dobową – 0,6 g. Brak dawek doodbytniczych.

Phenobarbitalum

Według FP X dawka maksymalna domięśniową i doustnie – jednorazowa: 0,3 g, dobową: 0,6 g.

Brak dawek doodbytniczych.

Codeini phosphas hemihydricus

Według FP X dawka maksymalna doodbytniczo – jednorazowa: 0,03 g, dobowo: 0,06 g.

Ichthammolum

Według FP X dawka jednorazowa i dobowo zwykle stosowana i maksymalna – zewnętrznie: do przemywań: 1-5%; na skórę: 2-15%; maść: 10-15 %. Brak dawek doodbytniczych.

Obliczenie ilości potrzebnego podłoża:

Do sporządzenia zgodnie z przepisem 12 czopków należy użyć 15,61 g masła kakaowego:

$$M = (12 \times 2,04) - [(6 \times 0,7) + (0,48 \times 0,72) + (0,3 \times 0,84) + (0,3 \times 0,69) + (2,4 \times 0,91) + (2,4 \times 0,7)] \\ = 15,61 \text{ g}$$

5. Odważenie składników:

Nazwa substancji i ilość	[g]	[mg]
Metamizolum natrium	6,0	6000,0
Papaverini hydrochloridum	0,48	480,0
Phenobarbitalum	0,3	300,0
Codeini phosphas	0,3	300,0
Ammonii bituminosulfonas	2,4	2400,0
Lanolinum	2,4	2400,0
Cacao oleum	15,61	15610,0

6. Opakowanie leku:

Formy z tworzywa sztucznego zabezpieczone z jednej strony folią aluminiową i umieszczone w torebce pomarańczowej.

7. Opis wykonania leku:

Do wytarowanego pudełka unguatora odważyć 15,61 g masła kakaowego, dodać kolejno rozdrobnione stałe substancje lecznicze: 0,3 g fosforanu kodeiny, 0,3 g fenobarbitalu, 0,48 g chlorowodoru papaweryny, 6 g metamizolu. Jednocześnie rozdrobnione substancje można uzyskać przez uprzednie roztarcie ich w moździerzu zgodnie z zasadą ucierania proszków. Następnie do pudełka dodać 2,4 g ichtioli zmieszanego uprzednio w parownicy z 2,4 g lanoliny, dołączyć mieszadło, zamknąć pudełko, umieścić w unguatorze i mieszać 5-6 minut, stosując 5 poziom obrotów lub 3 minuty przy 8 poziomie obrotów. Po tym czasie wyjąć mieszadło i umieścić w pokrywie pojemnika aplikator. Homogenną masą napełnić 12 form z tworzywa sztucznego, pozostawić do zastygnięcia i wstawić do lodówki na około 30 minut. Następnie zapakować do torebki koloru pomarańczowego z odpisem recepty uwzględniając dodatkowy składnik – lanolinę.

Uwagi: Do składu masy czopków należało dodać lanoliny w ilości równoważnej ilości ichtioli w celu uniknięcia niezgodności polegającej na rozdzieleniu faz po zmieszaniu ichtioli z masłem kakaowym. Taka niezgodność byłaby widoczna zaraz po wykonaniu czopków, ponieważ ichtiol nagromadziłby się w dolnej części czopka i barwa byłaby niejednorodna.

8. Procesy technologiczne podczas wykonania leku:

Ważenie, mieszanie, emulgowanie.

9. Działanie leku:

Przeciwbólowe, rozkurczowe, nasenne.

10. Trwałość i warunki przechowywania:

Przechowywać w chłodnym miejscu, do 30 dni.

11. Zalecenia dla pacjenta:

Przechowywać w chłodnym miejscu. Chronić przed działaniem promieni słonecznych. Chronić przed dziećmi. Stosować według zaleceń lekarza.

Przykład III.

1. Recepta. Opis według obecnej nomenklatury:

Rp.

Nystatini 100 000 j.

Vit. A liq. 0,3

Lactosi 0,3

Cacao olei q.s.

M.f. glob. vag. D.t.d. No X

D.S. Dopochwowo 2 razy dziennie po 1 globulce

2. Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna leku:

Globulki dopochwowe, półstała forma na podłożu lipofilowym.

3. Synonimy składników leku:

Nystatinum – Mycostatinum, Marcostatin, Fungicidinum, Nystatyna

Vitaminum A – Retinoli palmitas

Lactosum – Saccharum lactis, Laktoza

Cacao oleum – Masło kakaowe, Oleum Cacao, Butyrum Cacao

4. Obliczenia (dawki, stężenia wg FP, przeliczenie dawek, korekta):

Dawki

Nystatinum

Według FP X dawka jednorazowa i dobową zwykle stosowana i maksymalna dopochwowo:

200 000 j.m.

Vitaminum A

Według FP X dawka jednorazowa maksymalna doustnie: 100 000 j.m./24h. Brak dawek

dopochwowych.

Obliczenie ilości potrzebnego podłoża:

Do sporządzenia zgodnie z przepisem 10 czopków należy użyć 22,69 g masła kakaowego.

$$M = (10 \times 2,70) - [(0,154 \times 0,7) + (3 \times 0,7) + (3 \times 0,7)] = 22,69 \text{ g}$$

W celu obliczenia ilości nystatyny należy sprawdzić na opakowaniu ilość j.m. w mg. W niniejszych przeliczeniach przyjęto: 6491 j.m./mg.

5. Odważenie składników:

Nazwa substancji i ilość	[g]	[mg]
Nystatinum	0,154	154,0
Vitaminum A	3,0	3000,0
Lactosum	3,0	3000,0
Cacao oleum	22,69	22690,0

6. Opakowanie leku:

Formy z tworzywa sztucznego zabezpieczone z jednej strony folią aluminiową i umieszczone w pudełku lub torebce pomarańczowej.

7. Opis wykonania leku:

W warunkach aseptycznych do wytarowanego pojemnika unguatora odważyć 22,69 g masła kakaowego, a następnie 0,154 g nystatyny i 3 g laktozy. Do pojemnika dołączyć mieszadło wielokrotnego użytku, zamknąć pokrywę i uruchomić aparat na 7 lub 8 poziom (zależnie od typu miksera) przez 7-8 minut. Następnie dodać 3 g witaminy A i włączyć mieszadło na 1 minutę 1 poziom obrotów. Po tym czasie wyjąć mieszadło, nałożyć aplikator i rozlać masę czopkową do form z tworzywa sztucznego. Po zastygnięciu w temperaturze pokojowej czopki przenieść do lodówki do zestalenia masy na około 30 minut. Po tym czasie zabezpieczyć czopki folią aluminiową i włożyć do pudełka lub torebki pomarańczowej z odpisem recepty.

8. Procesy technologiczne podczas wykonania leku:

Ważenie, mieszanie, homogenizowanie.

9. Działanie leku:

Przeciwgrzybicze.

10. Trwałość i warunki przechowywania:

Przechowywać w chłodnym miejscu, do 30 dni.

11. Zalecenia dla pacjenta:

Przechowywać w chłodnym miejscu. Chronić przed działaniem promieni słonecznych. Chronić przed dziećmi. Stosować według zaleceń lekarza.

dr n. farm. Regina Kasperek-Nowakiewicz

Specjalista Farmacji Aptecznej

Piśmiennictwo:

1. Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF Warszawa 2014.
2. Jachowicz R. (red.). Receptura apteczna. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 2008, 2015.
3. Krówczyński L., Jachowicz R. (red.). Ćwiczenia z receptury. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2000.
4. Jachowicz R. (red.). Farmacja praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
5. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M. (red.). Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.