

WERSJA 2: Pełne, szczegółowe tłumaczenie

OPAKOWANIA TYPU AIRLESS DLA PÓŁSTAŁYCH LEKÓW RECEPTUROWYCH

Autorzy: Aldona Maciejewska, Krzysztof Niwiński, Iwona Skiba-Kurek, Natalia Duda

Afiliacja: Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego; Zakład Mikrobiologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Abstrakt

Pojemniki typu airless (bezpowietrzne) izolują zawartość od powietrza i zanieczyszczeń, zwiększając tym samym stabilność produktu i wydłużając jego okres trwałości. W niniejszym badaniu oceniono opakowania dla półstałych leków recepturowych, koncentrując się na właściwościach mechanicznych oraz wpływie właściwości reologicznych podłoży na wielkość dawki i powtarzalność dozowania. Badania objęły testy trzech opakowań airless (AL 10, AL 30 i AL 100) z użyciem siedmiu podłoży maściowych. Siła wymagana do aktywacji aplikatora i wydobycia pojedynczej dawki zależy od mechanizmu dozownika, rodzaju użytego podłoża oraz temperatury. Podłoże hydrożelowe (Celugel) wykazało najlepszą pompowalność niezależnie od temperatury (5°C lub 22°C). W przeciwieństwie do niego, twardsze podłoże, takie jak Euceryna, wymagało znacznie większej siły aplikacji, zwłaszcza po schłodzeniu (wzrost o 20 N). Testy jałowości potwierdziły, że opakowanie AL 10 skutecznie chroni leki oczne przed zanieczyszczeniem mikrobiologicznym przez 28 dni normalnego użytkowania. Aplikatory w sposób powtarzalny dozują około 0,2 mL (AL 10, AL 30) lub 1,0 mL (AL 100). Jednak użycie podłoża bezpośrednio w temperaturze przechowywania (5°C) zmniejsza wielkość dawki. Na podstawie wyników sformułowano praktyczne wytyczne dla farmaceutów i pacjentów. Połączenie nowych głowic airless z pojemnikami do miksera (tzw. tubami/pudełkami) umożliwia bezpośrednie sporządzanie leku w opakowaniu końcowym, eliminując konieczność przepakowywania i minimalizując straty produktu. Badanie wykazało, że opakowania airless stanowią znaczące ulepszenie w recepturze i stosowaniu produktów leczniczych, oferując wyższy standard higieny, stabilności i precyzji dozowania.

Słowa kluczowe: pojemnik airless, lek recepturowy, podłoże maściowe, podanie miejscowe.

Wstęp

Sporządzanie leków recepturowych jest kluczową częścią praktyki aptecznej w Polsce. Leki te są przygotowywane zgodnie z receptą lekarską, ze spersonalizowanym składem i dawkowaniem. W rezultacie uzupełniają one asortyment leków produkowanych przez przemysł farmaceutyczny, zarówno pod względem postaci leku, jak i dawki substancji czynnej. Skład tych leków "robionych" może uwzględniać specyficzne potrzeby terapeutyczne i ograniczenia, takie jak alergie czy nadwrażliwość na niektóre substancje

pomocnicze, w tym konserwanty. W zależności od potrzeb lub preferencji pacjenta możliwy jest również dobór odpowiedniej postaci leku i rodzaju opakowania.

Opakowania leków, w tym leków recepturowych, odgrywają kluczową rolę w wytwarzaniu, przechowywaniu i dystrybucji produktów leczniczych. Dobre opakowanie powinno być:

- Trwałe i barierowe, aby chronić produkt przed czynnikami zewnętrznymi (promieniowanie, wilgoć, zanieczyszczenia, uszkodzenia mechaniczne).
- Wykonane z materiałów obojętnych, niereagujących ze składnikami leku.
- Łatwe do otwarcia (szczególnie dla osób starszych) i wygodne w użyciu, aby zachęcać do przestrzegania zaleceń.

Nowe pojemniki airless przeznaczone do półstałych leków recepturowych wykonane są z tworzyw sztucznych takich jak polietylen (PE), polipropylen (PP), poliacetal (POM), a także elastomerów i stali nierdzewnej. Tworzywa sztuczne mają wiele zalet (są nietłukące, lekkie, elastyczne), ale też wady, takie jak mniejsza obojętność chemiczna w porównaniu ze szkłem czy przepuszczalność gazów.

Kluczowym elementem opakowań airless są sprężyny wykonane ze stali nierdzewnej (zazwyczaj gatunek 1.4310). Ważny jest również dobór metody sterylizacji – tlenek etylenu (EtO) lub promieniowanie jonizujące, przy czym każda metoda ma swoje ograniczenia względem materiałów.

Tradycyjnie leki półstałe pakowano w proste pudełka z tworzywa, tuby aluminiowe lub pojemniki z przesuwным dnem (Ryc. 1). Żadne z tych opakowań nie posiada funkcji precyzyjnego odmierzenia dawki produktu. Nowe opakowania airless eliminują ten problem i zapewniają wyższą stabilność chemiczną i mikrobiologiczną.

Mechanizm działania dozowników Airless

Dozowanie leków półstałych z dozownika airless jest procesem objętościowym. Naciśnięcie głowicy pompy uwalnia pojedynczą dawkę. Po zwolnieniu nacisku mechanizm wytwarza podciśnienie, zasysając nową porcję produktu. Zmniejszenie objętości produktu jest kompensowane przez przesuwające się dno (tłok) lub zapadanie się elastycznego worka wewnętrznego.

Część Doświadczalna

Materiały

W badaniu wykorzystano następujące podłoża (Tabela 3) i opakowania (Tabela 4).

Tabela 3. Użyte podłoża

- **Celugel (C):** Hydroksyetyloceluloza, glicerol, sorbinian potasu, woda.

- **Oleogel (O):** Ciekła parafina, polietylen wysokociśnieniowy.
- **Euceryna (E):** Wazelina biała, alkohol cetylowy, cholesterol.
- **Lekobaza (L):** Wazelina biała, trójglicerydy, glikol propylenowy, glicerol, i in.
- **Lekobaza Lux (LL):** Izostearynian trójglicerylu, palmitynian izopropylu, żel hydrofobowy, woda, i in.
- **Pasta Cynkowa (PZ):** Tlenek cynku, skrobia pszeniczna, wazelina biała.
- **Podłoże absorpcyjne do maści ocznych (Uo):** Wazelina biała 10%, parafina ciekła 80%, lanolina 10% (wykonanie własne).

Tabela 4. Testowane opakowania

- **AL 10:** Jałowe opakowanie airless do maści ocznych (10 ml).
- **AL 30 I:** Pojemnik do miksera 30 ml + prototypowa głowica dozująca airless.
- **AL 30 II:** Pojemnik do miksera 30 ml + inna wersja głowicy.
- **AL 100:** Opakowanie airless do maści (100 ml), dozowanie 1 ml.

Metody

Badania prowadzono w dwóch temperaturach: 5°C (przechowywanie w lodówce) i 22°C (temperatura pokojowa).

1. **Badanie metodą ekstruzji wstecznej (Back Extrusion):** Ocena właściwości reologicznych podłoży (twardość, konsystencja, spoistość, lepkość) przy użyciu teksturometru Shimadzu EZ SX.
2. **Test jałowości:** Dla maści ocznych z atropiną i hydrokortyzonem w opakowaniu AL 10. Symulowano codzienne użycie przez 28 dni, a następnie wykonano posiewy.
3. **Pomiar siły aktywacji:** Mierzono siłę potrzebną do naciśnięcia aplikatora i wydozowania dawki.
4. **Pomiar masy pojedynczej dawki:** Ważono pojedyncze dawki dozowane ręcznie (n=60 lub n=20) w obu temperaturach.
5. **Weryfikacja pozostałości leku:** Obliczano różnicę mas opakowania pełnego i po całkowitym opróżnieniu.

Wyniki i Dyskusja

Właściwości reologiczne podłoży

Wyniki wykazały znaczący wpływ temperatury na właściwości podłoży.

- W temp. pokojowej **Celugel** wykazał najniższą twardość (1.12 N), co ułatwia pompowanie.
- Obniżenie temperatury do 5°C spowodowało wzrost twardości i spoistości podłoży. Największe zmiany zaobserwowano dla **Euceryny** (11-krotny wzrost twardości) i podłoża ocznego **Uo** (8-krotny wzrost).
- **Pasta cynkowa** wykazała wyjątkowo wysoką twardość (40.5 N już w 22°C), co czyni ją nieodpowiednią do dozowania w testowanych aplikatorach.

Tabela 5 (skrótowa). Właściwości teksturowe podłoży

- Wykazuje drastyczny wzrost twardości (Firmness F1) dla Euceryny i Uo w 5°C w porównaniu do 22°C.

Test jałowości

Testowane maści oczne (z atropiną i hydrokortyzonem) w opakowaniach AL 10 spełniły wymagania jałowości. Po 28 dniach symulowanego użytkowania nie zaobserwowano wzrostu drobnoustrojów.

Masa pojedynczej dawki

- **AL 100:** Dozuje największe dawki, średnio ok. 1 g (0.998 g dla Celugelu).
- **AL 10 i AL 30:** Dozują znacznie mniej, ok. 0,2 ml. Wagi wahały się od 0.15 g (Oleogel) do 0.26 g (Celugel).
- **Wpływ temperatury:** Podłoża schłodzone do 5°C były dozowane w mniejszych ilościach. Dla Euceryny różnica wynosiła ponad 30%. Najmniejsze różnice odnotowano dla Celugelu.

Tabela 6 i 7. Pokazują, że gęstsze podłoża (Celugel) są dozowane w większych masach, a niska temperatura znacząco zmniejsza dozowaną ilość w przypadku podłoży tłuszczowych.

Siła aktywacji aplikatora

Krzywe siła-przemieszczenie pokazały liniowy wzrost siły dla dozowników tłokowych (AL 10, AL 30 II, AL 100) i nieliniowy dla dozownika mieszkowego (AL 30 I). Schłodzone, twarde podłoża wymagały znacznie większej siły do wyciśnięcia.

Pozostałość leku w opakowaniu

- **AL 10:** Pozostałość ok. 1 g (ok. 10% zawartości).
- **AL 30 i AL 100:** Pozostałość ok. 3 g (odpowiednio 7-8% i poniżej 3% całkowitej masy).

Wnioski (Conclusions)

Zastosowanie nowoczesnych opakowań z dozownikiem otwiera nowe możliwości dla leków recepturowych. Wpływa pozytywnie na jakość leku i komfort pacjenta, zapewniając precyzyjne dozowanie i higienę.

Główne ustalenia:

1. Siła potrzebna do aktywacji zależy od rodzaju podłoża.
2. Właściwości reologiczne (lepkość, twardość) zależą od temperatury i wpływają na proces dozowania (zwiększona siła, mniejsza dawka w niskiej temperaturze).
3. Podłoża o bardzo twardej konsystencji (np. pasta cynkowa) mogą uniemożliwić poprawne dozowanie.
4. Jałowe pojemniki airless (AL 10) utrzymują jałowość maści ocznych przez 28 dni użytkowania.

Praktyczne Rekomendacje

Dla Farmaceuty:

1. Do sporządzania leków półstałych podłoża powinny być doprowadzone do temperatury pokojowej.
2. W przypadku pojemników wąskich i wysokich (AL 10) konieczne jest ostrożne napełnianie, aby uniknąć pęcherzyków powietrza.
3. Należy poinstruować pacjenta o sposobie użycia aplikatorów i pojemników z przesuwным dnem.

Dla Pacjenta:

1. Ścisłe przestrzegać instrukcji przechowywania.
2. Przed użyciem leku przechowywanego w lodówce należy go wyjąć i pozostawić w temperaturze pokojowej, aby temperatury się wyrównały.
3. Końcówki dozujące należy utrzymywać w czystości, usuwając nadmiar produktu.