

6

Praktyczne aspekty stosowania podłoża Witepsol H15 w recepturze aptecznej

Aldona Maciejewska¹, Krzysztof Niwiński¹, Kamil Kornaus², Paweł Rutkowski²

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

²Katedra Ceramiki i Materiałów Ogniotrwałych, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki Akademia Górniczo-Hutnicza im. S. Staszica w Krakowie, 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, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska;
e-mail: krzysztof.niwinski@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.10.02

Zaakceptowano: 2023.11.06

Opublikowano on-line: 2023.11.20

DOI

10.32383/farmpol/174889

ORCID

Aldona Maciejewska -  0000-0003-0172-4038

Krzysztof Niwiński -  0000-0001-7702-9790


Kamil Kornaus -  0000-0001-5762-7742

Paweł Rutkowski -  0000-0001-6181-5981

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

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

Practical aspects of using Witepsol H15 in pharmaceutical compounding

New excipients increase new possibilities of the modifications in the composition of a compounded drugs. One of the examples is a Witepsol H15 suppository base registered in 2018 as an alternative to the previously used cocoa oil. The use of Witepsol H15 requires the determination of the replacement factors for active substances and excipients to calculate the optimal amount of this suppository base to prepare a certain number of suppositories. The classical method, which has been used so far, is based on the measurements of the mass of the suppositories with and without API, and the determination of the replacement factor using a calculation formula. Taking into account the differences between replacement coefficients resulting for example from a type and concentration of the active substance or excipient, the method of mixing and its parameters, it is reasonable to introduce an alternative calculation method based on the density measurements determined pycnometrically. Density measurements of excipients, APIs and selected medicinal products were carried out using the helium pycnometry method. Based on the ratio between density of the substrate to the API/excipient, the replacement coefficients were calculated. In total, two suppository bases (Witepsol H15 and *Cacao oleum*), 17 active substances, 2 excipients and 8 medicinal products were tested. The results were presented in tables, compared with available literature data and percentage differences were calculated.

In order to complete the practical information regarding use of Witepsol H15, the numerous tests on the functional properties of the base were carried out, including: volume contraction, sensitivity to process factors, thermal changes during heating and cooling. The ability to reduce the volume of the base during solidification has been confirmed, which allows an easy withdrawal of the suppository from the mold before application. The average contraction for Witepsol H15 is 3.23%, which is about 3 times higher compared to cocoa oil (1.13%). An analysis of the behavior during cooling of Witepsol H15 heated to different temperatures, was carried out

and it was found that the overheated base shows stepped thermal changes profile while solidifying. The profile of temperature changes of properly liquefied base is predictable and does not show dynamic changes. Based on the DSC data, the liquid fraction content of Witepsol H15 was calculated. The base heated previously to 45°C contains more liquid components than the unheated base. A practical implication is the recommendation to not overheat the base in order to obtain proper liquefaction of the suppository mass, easy filling of molds and limitation in the sedimentation of ingredients in suppositories.

The results of performed studies confirm the usefulness of helium pycnometry to measure the density of substances and suppository bases, and to determine on their basis the displacement coefficients of active substances/excipients not included in the compendia so far. The helium pycnometry method enables the calculation of the displacement coefficient in the objective manner, independent of many factors, such as: base variability, preparation method, mixing parameters, content of API and excipients, size and load of the mixing container, conditions of solidification of the suppository mass. The replacement factors obtained in this way may be helpful in compounding practice. With the correct selection of mixing parameters, they lead to the obtainment of optimal amount of liquefied suppository mass necessary to fill the molds.

Keywords: suppository base, Witepsol H15, replacement factor.

© Farm Pol, 2023, 79(7): 421–429

Wstęp

Obserwowane od kilku lat zwiększenie zainteresowania lekarzy lekiem recepturowym wynika m.in. z braku produktów leczniczych w odpowiednich dawkach i formie, zwłaszcza dla pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. Dynamika rozwoju postaci leku znajduje odzwierciedlenie w praktyce aptecznej. Zwiększa się liczba surowców do receptury, m.in. wprowadzane są nowe podłoża, stosowane nowe technologie sporządzania leków przy użyciu dedykowanych do tego celu urządzeń, a także dostępne są nowe rodzaje opakowań, które ułatwiają aplikację i zwiększają bezpieczeństwo stosowania leku.

Wśród stałych postaci leku recepturowego czopki stanowią ważną formę, z uwagi na możliwość sporządzenia leku w określonej dawce, indywidualnie dobranej przez lekarza dla pacjenta. Ponadto, możliwe jest zamknięcie większej dawki substancji leczniczej niż w preparatach doustnych, a z uwagi na brak oddziaływania czynników fizjologicznych przewodu pokarmowego, większa jest stabilność zawartych w nich substancji leczniczych. W formie czopków i globulek stosowane są różne substancje

lecznicze o działaniu miejscowym, np. ściągającym, antyseptycznym, miejscowo znieczulającym, przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, a w przypadku czopków doodbytniczych także o działaniu ogólnoustrojowym, np. rozkurczowym, przeciwbólowym, uspokajającym. Do ich sporządzania stosowane są podłoża lipofilowe lub hydrofilowe, których właściwości mogą warunkować odpowiednią skuteczność terapeutyczną [1].

W 2018 r. półsyntetyczne podłoże Witepsol H15 zostało zarejestrowane w Polsce jako surowiec farmaceutyczny do sporządzania leków recepturowych do podania doodbytniczego i dopochwowego. Należy do grupy substancji pomocniczych objętych wspólną nazwą Tłuszcz stały (*Adeps solidus*, FP XII), stosowanych do wytwarzania preparatów na skalę przemysłową. Pod względem chemicznym stanowią mieszaninę mono-, di- i triglicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych lub otrzymanych przez estryfikację wewnątrzcząsteczkową uwodornionych olejów roślinnych [2]. Produkt handlowy Witepsol oznaczony symbolem H15 charakteryzuje się liczbą hydroksylową w zakresie od 5 do 15. Zgodnie z informacją producenta wskazany jest dla substancji czynnych o działaniu miejscowo znieczulającym, przeciwzapalnym, przeciwdepresyjnym, przeciwdrgawkowym, wykrztuśnym, przeciwastmatycznym, rozszerzającym oskrzela i przeciwmalarycznym oraz dla antybiotyków β -laktamowych, witamin z grupy B i hormonów męskich [3]. W porównaniu z masłem kakaowym charakteryzuje się mniejszą różnicą pomiędzy temperaturą topnienia i krzepnięcia (t.t. 33,5–35,5°C, t.k. 32,5–33,5°C), większą trwałością chemiczną, nie ulega jęlczeniu. Wykazuje zjawisko kontrakcji podczas krzepnięcia oraz zdolność emulgowania niewielkiej ilości roztworów wodnych. Jako ujemne cechy podłoża wymieniane są: kruchość, specyficzny profil zmian temperatury podczas stygnięcia i wydłużony czas deformacji czopków.

Witepsol H15 wykazuje zjawisko stopniowej modyfikacji kryształów, z przejściem z niestabilnej α -formy poprzez pośrednią β' do formy trwałej β [3]. Skutkuje to tendencją do podwyższenia temperatury topnienia w trakcie przechowywania o ok. 1,5°C (*posthardening effect/ ageing*). W celu ograniczenia tego zjawiska istotne jest zachowanie odpowiedniej temperatury stapienia podłoża, zestalania czopków oraz ich przechowywania. Według zaleceń producenta stapienie masy czopkowej powinno odbywać się przy najniższej temperaturze, w której następuje upłynnienie, natomiast zestalanie – przy jak najwyższej, niezbędnej do krzepnięcia podłoża.

W warunkach produkcji przemysłowej zalecana różnica pomiędzy temperaturą wylewania a zestalania nie powinna być większa niż 15°C [3]. W praktyce recepturowej różnica ta nie przekracza kilku °C, a proces krzepnięcia zachodzi w temperaturze pokojowej.

Obliczenie niezbędnej ilości podłoża do sporządzania czopków lub globulek metodą wylewania, ze względu na różnice w gęstości między składnikami postaci leku a podłożem, wymaga stosowania współczynników wyparcia substancji leczniczych. Wprowadzenie niewłaściwych wartości, pominięcie ich w obliczeniach, a także nieprawidłowa standaryzacja form, prowadzić mogą do uzyskania nadmiernej lub niewystarczającej ilości masy czopkowej [4, 5].

Współczynniki wyparcia mogą być obliczone, przy użyciu trzech różnych wzorów [6–8], na podstawie wyznaczonych doświadczalnie mas czopków sporządzonych na samym podłożu (*placebo*) oraz zawierających substancję leczniczą. Metoda odnosi się do określonego stężenia substancji leczniczej i przy zmianie stężenia współczynnik powinien zostać obliczony ponownie.

W oparciu o własne badania wstępne, na przykładzie laktozy, wyznaczono współczynniki wyparcia (tabela 1), uwzględniając różne stężenia laktozy w zakresie od 5 do 20%. Czopki sporządzono przy użyciu miksera recepturowego Eprus® U500, stosując zmienny czas mieszania

– 4, 5 lub 6 min i stałą szybkość obrotów mieszadła 2340 obr/min (9 poziom). Obliczenia wykonano przy użyciu proponowanych w piśmiennictwie wzorów [6–8].

Jak wynika z danych zebranych w tabeli 1, wartości współczynników zależne były od zawartości laktozy w czopku i czasu mieszania. Zwiększenie zawartości laktozy i wydłużenie czasu mieszania skutkuje wzrostem masy czopka (G). Równocześnie, przy stałej masie *placebo* (E), zmniejsza się różnica E-G i tym samym maleje wartość współczynnika wyparcia.

Także masa czopka *placebo* może być różna, zależna na przykład od stopnia wypełnienia pojemnika miksera. W badaniach wstępnych stwierdzono, że zwiększanie wypełnienia pojemnika o objętości 50 mL podłożem Witepsol H15, w zakresie od 12 do 36 g, skutkuje zmniejszeniem masy czopków o ok. 16%. Z kolei w przypadku mieszania stałej masy podłoża w pojemnikach o różnej objętości, tj. 30, 50 lub 100 mL, masa czopków zwiększa się w miarę wzrostu pojemności w zakresie 30–50 mL o ok. 11% i w zakresie 30–100 mL o ok. 25%. Jest to spowodowane wprowadzaniem każdorazowo stałej ilości energii do układu, przy stałych parametrach procesu mieszania. Utrzymanie stałej masy czopków wymagałoby więc korekty czasu i szybkości mieszania stosownie do ilości podłoża lub/i pojemności pojemnika.

Tabela 1. Współczynniki wyparcia laktozy w odniesieniu do Witepsolu H15 – na podstawie danych doświadczalnych.
Table 1. Replacement factor values of lactose in Witepsol H15 – based on experimental data.

Czopki z laktozą	Czas mieszania (min)	Współczynnik wyparcia wg:		
		Modrzejewskiego [6] $f = \frac{100 \times (E - G)}{G \times X}$	Allen'a [7] $f = \frac{100 \times (E - G) + 1}{G \times X}$	Müllera [8] $f = \frac{100 \times (E - G)}{G \times X} + 1$
5%	4	1,97	2,08	2,97
	5	0,03	0,13	1,03
	6	-1,28	-1,18	-0,28
10%	4	0,31	0,36	1,31
	5	-0,66	-0,61	0,34
	6	-0,62	-0,57	0,38
15%	4	0,22	0,25	1,22
	5	-0,56	-0,53	0,44
	6	-0,60	-0,57	0,40
20%	4	0,01	0,03	1,01
	5	-0,40	-0,38	0,60
	6	-0,60	-0,58	0,40

f – współczynnik wyparcia

E – średnia masa czopków *placebo*

G – średnia masa czopków z substancją leczniczą/ pomocniczą

X – zawartość substancji w czopkach (%)

Wartość współczynnika wyparcia zmienia się również w zależności od sposobu obliczania. Jak wynika z **tabeli 1**, wprowadzenie tych samych danych do trzech różnych wzorów powoduje uzyskanie różnych wyników.

Potwierdzeniem możliwości użycia metody opartej na porównaniu mas czopków *placebo* i zawierających substancję czynną mogą być wyniki badań przeprowadzone w Zakładzie Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku [9, 10]. Wyznaczono współczynniki wyparcia w odniesieniu do Witepsolu H15 jako podłoża z 14 substancjami, stosując do obliczeń wzór wg Allen'a. W książce „Practical Pharmaceutics” istnieje zestawienie współczynników dla ok. 20 substancji. Porównanie danych wskazuje na różnice w przypadku niektórych substancji. Na przykład wartość współczynnika wyparcia bizmutu galusanu zasadowego jest ok. 3-krotnie mniejsza (0,11 vs. 0,3), w przypadku progesteronu 1,25 razy mniejsza (0,68 vs. 0,85) [9–11].

Współczynnik wyparcia można wyliczyć również jako iloraz gęstości podłoża i substancji leczniczej, pomijając w ten sposób wpływ innych zmiennych [6, 11]. Do oznaczenia gęstości służy metoda piknometrii gazowej przy użyciu helu lub cieczowa z zastosowaniem rtęci [2]. W metodzie piknometrii helowej oznacza się objętość zajmowaną przez znaną masę substancji, równoważną objętości wypartego gazu. Pomiar uwzględnia rzeczywistą objętość materiału oraz objętość porów zamkniętych, do których hel nie dociera. W podobny sposób upłynnione podłoże zwilża powierzchnie cząstek substancji czynnej/pomocniczej i częściowo wypełnia otwarte pory oraz przestrzenie pomiędzy cząstkami. Niewypełnione pozostają jedynie pory zamknięte oraz nieliczne pory otwarte, ze względu na zbyt wąskie ujścia i zbyt dużą lepkość ciekłego podłoża. Zaletą piknometrii helowej jest dostępność i krótki czas oznaczenia.

W piśmiennictwie wskazano zasadność zastosowania piknometrii cieczowej z użyciem płynnego benzenu do oznaczenia gęstości substancji leczniczych takich jak: paracetamol, sulfatiazol, tlenek cynku i podłoża opartego na oleju shea modyfikowanym dodatkiem wosku pszczelego lub będącego mieszaniną makrogoli typu 1500 i 4000 [12]. Oznaczenie wymaga jednak użycia toksycznej cieczy.

Celem podjętych badań była ocena przydatności metody piknometrii helowej do oznaczenia gęstości, niezbędnej do wyliczenia współczynników wyparcia substancji leczniczych stosowanych do sporządzania czopków doodbytniczych i dopochwowych na podłożu Witepsol H15 oraz

porównanie uzyskanych wyników z danymi z piśmiennictwa. Uzupełnieniem głównego założenia badawczego była ocena właściwości termicznych Witepsolu H15 w aspekcie sporządzania preparatów.

Badanie gęstości z wykorzystaniem piknometrii helowej, przy użyciu aparatu AccuPyc 1340, przeprowadzono dla 17 substancji leczniczych, dwóch substancji pomocniczych, dwóch rodzajów podłoży oraz 8 produktów leczniczych, w formie tabletek lub kapsułek. Rozdrobnione próbki poddano wstępnemu suszeniu w suszarce próżniowej, w większości przypadków w temp. 105°C przez 24 h. Wyjątek stanowiły: nystatyna, zachowująca trwałość w temperaturze do ok. 40°C oraz podłoża o niskiej temp. topnienia 30–32°C, które suszono w temperaturze pokojowej. Wielkość próbki zawierała się w przedziale od 0,25 g do 0,6 g. Na podstawie danych doświadczalnych obliczono współczynniki wyparcia jako iloraz gęstości podłoża do gęstości substancji leczniczej/pomocniczej (**tabele 2 i 3**). W obliczeniach dla oleju kakaowego przyjęto gęstość 0,9704 g/cm³ (SD=0,0002), dla Witepsolu H15–0,9901 g/cm³ (SD=0,0003). W **tabeli 2** dodatkowo zamieszczono wartości współczynników podawanych w piśmiennictwie i obliczono różnice procentowe.

Jak wynika z danych zamieszczonych w **tabeli 2**, wartości wyznaczonych współczynników wyparcia dla oleju kakaowego są zbliżone do powszechnie stosowanych w przypadku takich substancji leczniczych jak: kwas acetylosalicylowy, balsam peruwiański, fosforan kodeiny, metronidazol, nystatyna, chlorowodorek papaweryny i prokainy, rezorcynol. Większe zróżnicowanie stwierdzono jedynie dla kwasu borowego (28%). Natomiast w przypadku Witepsolu H15, współczynniki zbliżone do opublikowanych w piśmiennictwie stwierdzono w przypadku: kwasu acetylosalicylowego, zasadowego galusanu bizmutu, fosforanu kodeiny, ichtamolu, laktozy i metronidazolu. Większe różnice zaobserwowano w przypadku balsamu peruwiańskiego (33%), a największe – benzokainy (125%) i taniny (141%).

Ze względu na niewielkie różnice gęstości obu podłoży, tj. ok. 2% wg danych doświadczalnych (*Cacao oleum* – 0,97 g/cm³ i Witepsol H15–0,99 g/cm³) lub ok. 1% wg piśmiennictwa (odpowiednio: 0,90 g/cm³ i 0,91 g/cm³) [10], wyliczone współczynniki wyparcia powinny być również zbliżone. Tymczasem, różnice wartości współczynników wyparcia substancji leczniczych w odniesieniu do obu podłoży w różnych publikacjach sięgają od 3 do 51%. Największe stwierdzono w przypadku wcześniej wymienionych,

Tabela 2. Wartości gęstości i współczynniki wyparcia wybranych substancji leczniczych: dane doświadczalne (D), dostępne w piśmiennictwie (P), różnice pomiędzy wynikami (R) [1, 10, 11, 13].

Table 2. Density values and displacement factors of selected medicinal substances: experimental data (D), available in literature (P), difference between results (R) [1, 10, 11, 13].

Substancja lecznicza/ substancja pomocnicza	Gęstość [g/cm ³] średnia SD	Wartość współczynnika wyparcia							
		D	Cacao oleum			Witepsol H15			
			P	R [%]*	D	P	R [%]*		
<i>Acidum acetylsalicylicum</i> Fagron s.229574 D.W.28.02.2025	1,4278 0,0003	0,68	0,63	[13]	7,88	0,69	0,65	[11]	6,68
<i>Acidum boricum</i> Prolab s.10222 D.W. 06.2024	2,0162 0,0006	0,48	0,67	[1]	-28,16	0,49	0,44	[10]	11,61
<i>Balsamum peruvianum</i> Fagron s.170665 D.W.31.07.2019	1,1785 0,0005	0,82	0,83	[1]	-0,79	0,84	0,63	[10]	33,35
<i>Benzocainum</i> Fagron s.215389 D.W.25.12.2023	1,2209 0,0004	0,79	0,68	[13]	16,89	0,81	0,36	[10]	125,27
<i>Bismuthi subgallas</i> Fagron s.170012 D.W.31.12.2019	3,1762 0,0105	0,31	0,37	[1]	-17,43	0,31	0,3/0,11	[11, 10]	3,91/183,39
<i>Codeini phosphas</i> GalFarm s.21.43.43 D.W.05.2025	1,4611 0,0014	0,66	0,69	[1]	-3,75	0,68	0,65	[11]	4,25
<i>Hydrocortisonum</i> Fagron s.196906 D.W.04.01.2023	1,2892 0,0031	0,75	b.d.	-	-	0,77	b.d.	-	-
<i>Ichthammolum</i> Fagron s.074049 D.W.28.02.2025	1,2092 0,0028	0,80	0,91	[1]	-11,81	0,82	0,81	[10]	1,09
<i>Ketoprofenum</i> Fagron s.232078 D.W.29.02.2028	1,3351 0,0007	0,73	b.d.	-	-	0,74	b.d.	-	-
<i>Lactosum monohydricum</i> Fagron s.311017 D.W.01.2020	1,5908 0,0021	0,61	b.d.	-	-	0,62	0,57/0,6	[10,11]	9,19/3,73
<i>Cellulosum microcristallinum</i> JRS s. 56102190603	1,5957 0,0015	0,61	b.d.	-	-	0,62	b.d.	-	-
<i>Metamizolum natricum</i> Fagron s.161217 D.W.29.02.2020	1,4269 0,0011	0,68	b.d.	-	-	0,69	b.d.	-	-
<i>Metronidazolum</i> Fagron s.170468 D.W.30.09.2019	1,4839 0,0006	0,65	0,67	[1]	-2,40	0,67	0,72	[10]	- 7,33
<i>Nystatinum</i> Fagron s.223246 D.W.31.03.2025	1,3559 0,0014	0,72	0,77	[1]	-7,05	0,73	0,61	[10]	19,71
<i>Papaverini hydrochloridum</i> Fagron s.197538 D.W.23.10.2022	1,3615 0,0026	0,71	0,72	[1]	-1,01	0,73	b.d.	-	-
<i>Procaini hydrochloridum</i> Fagron s.214285 D.W.31.07.2025	1,2335 0,0006	0,79	0,80	[1]	-1,66	0,80	b.d.	-	-
<i>Resorcinolum</i> GalFarm s.195350 D.W.31.12.2021	1,2794 0,0006	0,76	0,71	[1]	6,83	0,77	b.d.	-	-
<i>Tanninum</i> Fagron s.200741 D.W.03.06.2024	1,3220 0,0019	0,73	0,64	[1]	14,69	0,75	0,31	[10]	141,59
<i>Zinci oxidum</i> Fagron s.200715 D.W.30.06.2023	6,4942 0,0658	0,15	0,2	[13]	-25,00	0,15	0,13/0,25	[10, 11]	17,28/-39,02

* znak „+” lub „-” oznacza, że wartość uzyskana doświadczalnie jest większa lub mniejsza w porównaniu z podaną w piśmiennictwie; b.d. – brak danych

tj. kwasu borowego (34%), balsamu peruwiańskiego (24%), benzokainy (47%) i taniny (52%) [1, 9, 13].

Współczynniki wyparcia substancji pomocniczych: laktozy i celulozy mikrokrystalicznej są takie same i wynoszą odpowiednio 0,61 (*Cacao oleum*) i 0,62 (Witepsol H15) (tabela 2).

Dla 8 badanych produktów leczniczych średnia wartość jest równa 0,65 w przypadku oleju kakaowego i 0,67 w przypadku Witepsolu H15. Wyznaczone współczynniki mogą być przydatne w praktyce aptecznej.

W zakresie aspektów praktycznych sporządzenia preparatów przy użyciu Witepsolu H15,

Tabela 3. Wartości gęstości i współczynniki wyparcia wybranych produktów leczniczych – dane doświadczalne.

Table 3. Density values and replacement factors of selected medicinal products – experimental data.

Produkt leczniczy	Producent	Gęstość (g/cm ³) średnia SD	Współczynnik wyparcia	
			Cacao oleum	Witepsol H15
Amotax® 50 mg	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	1,4435 0,0017	0,67	0,69
APAP® 500 mg	US Pharmacia Sp. z o.o.	1,3464 0,0006	0,72	0,74
Augmentin® 1000 mg (875 mg+125 mg)	Glaxo SmithKline	1,5057 0,0010	0,64	0,66
Biseptol® 480 (400 mg + 80 mg)	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	1,5296 0,0011	0,63	0,65
Cipronex® 250 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	1,4994 0,0012	0,65	0,66
Dalacin® C300 mg	Pfizer	1,4876 0,0008	0,65	0,67
Furaginum Teva 50 mg	Teva Pharmaceuticals Polska	1,5977 0,0016	0,61	0,62
Zinnat® 500 mg	Glaxo SmithKline	1,4972 0,0024	0,65	0,66

zwrócono uwagę na zmiany właściwości termicznych podłoża poddawanego ogrzewaniu i zestalnieniu oraz na zjawisko kontrakcji.

W celu oceny wpływu warunków stapiania podłoża na profil zmian temperatury podczas zestalania przeprowadzono analizę termiczną przy użyciu zestawu kalorymetrycznego. Na łaźni wodnej topiono 35,0 g podłoża do osiągnięcia temperatury 65°C, tj. zbliżonej do warunków przemysłowej produkcji czopków [3]. W drugim przypadku, Witepsol H15 topiono przy użyciu miksera recepturowego stosując 9 poziom szybkości obrotowej mieszadła przez 7 min, uzyskując temperaturę ok. 36°C. Ciekłe podłoże umieszczono w termoizolowanym pojemniku

o pojemności 50 mL, wprowadzono sondę termometru na głębokość ok. 10 mm od dna i rejestrowano spadek temperatury podłoża.

W badaniu wykazano odmienny przebieg profilu zmian temperatury Witepsolu H15 w trakcie chłodzenia w zależności od wyjściowej temperatury, tj. 65°C lub 36°C (**rycyna 1**). W pierwszym przypadku (65°C), w idealnych warunkach, takich jak: wolne chłodzenie, brak drgań i mieszania, gładkie ścianki naczynia, dochodzi do powstania cieczy przechłodzonej w temperaturze minimalnej 28,9°C. Po jej osiągnięciu rozpoczyna się egzotermiczny proces spontanicznej krystalizacji, co w warunkach badania powoduje samoistny wzrost temperatury Witepsolu do 33,1°C i całkowite zestalenie. W przypadku upłynięcia Witepsolu przy użyciu miksera recepturowego, w temperaturze 36°C, niewiele przekraczającej temperaturę topnienia (33,3–35,5°C), podłoże przechodzi w stały stan skupienia w sposób stopniowy bez wahań temperatury. Takie postępowanie pozwala uniknąć niekontrolowanych zmian temperatury podczas krzepnięcia (przechłodzenie–krystalizacja) i ogranicza sedymentację składników podczas zastygania masy czopkowej.

W celu interpretacji zjawisk termicznych zachodzących w trakcie krzepnięcia Witepsolu H15 wykreślono krzywe różnicowej kalymetrii skaningowej (DSC). Badanie próbek przeprowadzono przy użyciu analizatora termicznego NETZSCH STA 449 F3® Jupiter,

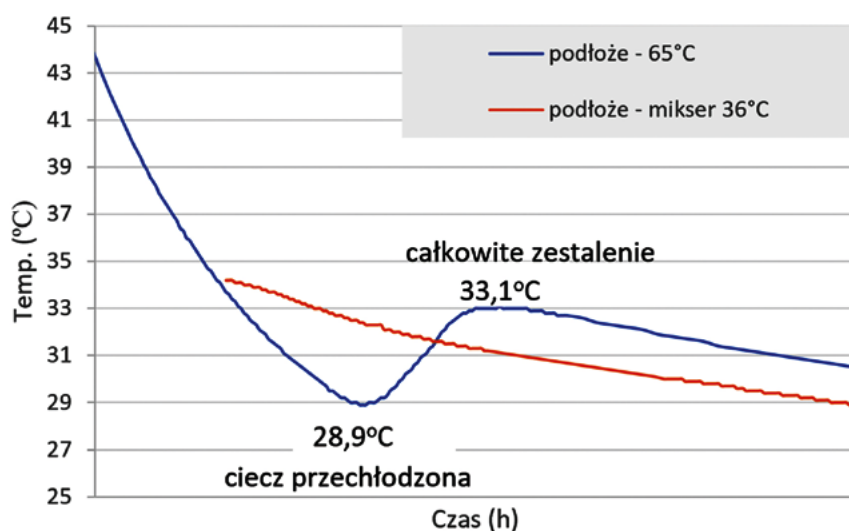
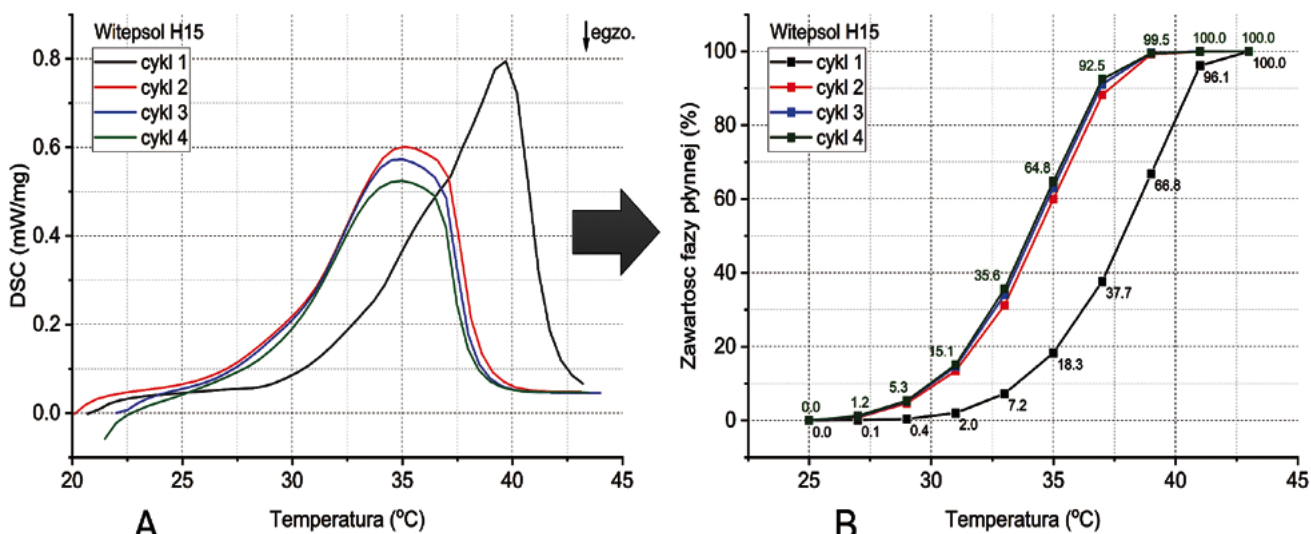

Rycyna 1. Profile zmian temperatury Witepsolu H15 podczas stygnięcia.

Figure 1. Profiles of Witepsol H15 temperature changes during cooling.



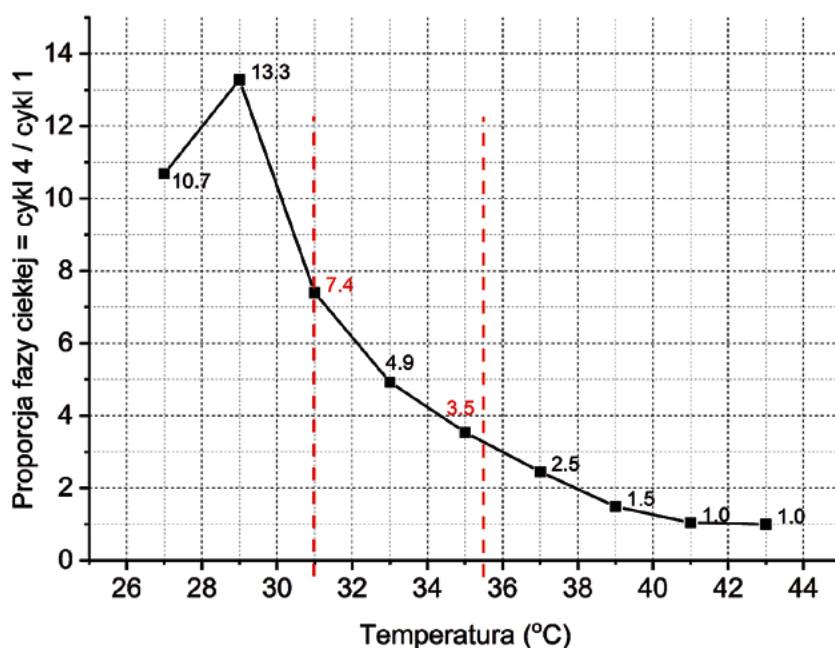
Rycina 2. Konwersja krzywych DSC (A) do krzywych zawartości fazy płynnej (B).
Figure 2. Conversion of DSC curves (A) to liquid phase content curves (B).

w zakresie 20–40°C, ogrzewając je wielokrotnie, w 4 cyklach przy użyciu tygłi aluminiowych. Pomiary wykonano przy przepływie gazu przez komorę 40 mL/min, przy wzroście temperatury 2 K/min. Zarejestrowano profile zależności przepływu energii cieplnej w funkcji temperatury dla cyklu: pierwotnego (pik endotermiczny 39,6°C) i trzech następnych (piki endotermiczne: 36,1, 34,8 i 34,9°C) (rycyna 2A). W wyniku konwersji wykresów DSC, na podstawie proporcji powierzchni pola pod krzywą w określonym przedziale temperatur do całkowitego pola pod krzywą DSC, wyznaczono stosunki ilościowe faz stałej i ciekłej (rycyna 2B).

Witepsol H15, jako mieszanina mono-, di-, i triglicerydów, podczas sporządzania czopków zawsze jest mieszaniną fazy stałej i ciekłej. W zakresie temperatury topnienia, tj. 31–35,5°C, Witepsol H15 poddany wcześniej stapieniu (cykle: 2,3,4) zawiera 3,4 do 7,4-krotnie więcej frakcji ciekłych w porównaniu z surowcem dotychczas nieogrzewanym (cykl 1) (ryciny 2 i 3). W efekcie, podłoże takie sprawia wrażenie bardziej miękkiego i może upłynniać się w niższej temperaturze. Dlatego też zaleca się stapienie masy czopkowej w temperaturze niewiele wyższej od temperatury topnienia podłoża, co zapewnia optymalne wypełnienie formy i ogranicza sedimentację składników w czopkach.

W celu uzupełnienia informacji dotyczących praktycznych aspektów stosowania Witepsolu H15 w przeprowadzonym badaniu kontrakcji, polegającym na

porównaniu rzeczywistej pojemności form czopkowych i objętości czopków placebo po zastygnięciu, potwierdzono zdolność zmniejszania objętości podłoża podczas zestalania (tabela 4). Ułatwia to pacjentom wyjmowanie czopka z formy przed aplikacją. Kontrakcję wykazano w przypadku obu podłoży, różną w zależności od wielkości formy. Średnia kontrakcja dla Witepsolu H15 wynosi 3,23% i jest ok. trzykrotnie większa w porównaniu z olejem kakaowym (1,13%).



Rycina 3. Witepsol H15, proporcja fazy ciekłej do fazy stałej w zależności od temperatury.
Figure 3. Witepsol H15, liquid to solid fat content ratio as a function of temperature..

Tabela 4. Kontrakcja czopków placebo (formy blistrowe z folii warstwowej PE/PVC).

Table 4. Contraction of placebo suppositories (in disposable PE/PVC molds).

Forma	Pojemność (mL) średnia ±SD	Witepsol H15		Cacao oleum	
		objętość czopka (mL) średnia ±SD	kontrakcja (%)	objętość czopka (mL) średnia ±SD	kontrakcja (%)
1g	1,172 ± 0,017	1,133 ± 0,014	3,32	1,159 ± 0,014	1,08
2g	2,243 ± 0,016	2,191 ± 0,014	2,31	2,232 ± 0,010	0,46
3g	3,037 ± 0,027	2,914 ± 0,044	4,06	2,981 ± 0,038	1,85
		Średnia kontrakcja	3,23	Średnia kontrakcja	1,13

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają przydatność stosowania piknometrii helowej do pomiaru gęstości substancji oraz podłoży czopkowych i na ich podstawie wyznaczania współczynników wyparcia substancji leczniczych/pomocniczych.

Proponowana metoda piknometrii helowej umożliwi obliczenie współczynnika wyparcia w sposób niezależny od wielu czynników, takich jak: zawartość substancji leczniczej/ pomocniczej w czopku, sposób sporządzania, parametry

Tabela 5. Współczynniki wyparcia substancji recepturowych dla podłoża Witepsol H15.

Table 5. Replacement factors of active substances in Witepsol H15.

Substancja lecznicza	Współczynnik wyparcia
<i>Acidum acetylsalicylicum</i>	0,69
<i>Acidum boricum</i>	0,49
<i>Balsamum peruvianum</i>	0,84
<i>Benzocainum</i>	0,81
<i>Bismuthi subgallas</i>	0,31
<i>Codeini phosphas</i>	0,68
<i>Hydrocortisonum</i>	0,77
<i>Ichthammolum</i>	0,82
<i>Ketoprofenum</i>	0,74
<i>Metamizolum natricum</i>	0,69
<i>Metronidazolium</i>	0,67
<i>Nystatinum</i>	0,73
<i>Papaverini hydrochloridum</i>	0,73
<i>Procaini hydrochloridum</i>	0,80
<i>Resorcinolum</i>	0,77
<i>Tanninum</i>	0,75
<i>Zinci oxidum</i>	0,15

mieszania, warunki zestalania masy czopkowej. Uzyskane w ten sposób wartości współczynników wyparcia, przy prawidłowym doborze parametrów mieszania, umożliwiają otrzymanie optymalnej ilości upłynnionej masy czopkowej niezbędnej do wypełnienia form. Wprawdzie metoda wymaga użycia specjalistycznej aparatury badawczej, jednak tego typu badania przeprowadzane są sporadycznie, na przykład dla nowo wprowadzanych podłoży i substancji czynnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań w tabeli 5 zestawiono wartości współczynników wyparcia przebadanych substancji leczniczych w odniesieniu do podłoża Witepsol H15. Mogą posłużyć do obliczenia niezbędnej ilości podłoża, jako ułatwienie pracy w recepturze aptecznej.

W przypadku sporządzania czopków i globulek z substancjami leczniczymi nieujętych w dotychczasowych zestawieniach w odniesieniu do Witepsolu H15, nie jest dużym błędem przyjęcie współczynników wyparcia substancji leczniczych wyznaczonych dla oleju kakaowego, ze względu na podobne gęstości obu podłoży.

Badania z zakresu piknometrii helowej oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej zostały zrealizowane w Katedrze Ceramiki i Materiałów Ogniotrwałych, Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH (nr subwencji 16.16.160.557).

Piśmiennictwo

- Jachowicz R. Receptura apteczna. Sporządzanie leków jałowych i niejadalnych. PZWL Warszawa 2021.
- Farmakopea Polska XII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2020.
- Informacja produktowa, Witepsol®, IOI OleoGmbH. Dostępne w internecie: <https://www.ioioleo.de/produkte/pharma/witepsol-h-15/>. Dostęp 4.05.2023.
- Kalmar E, Lasher JR, Tarry TD et al. Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously

- prepared suppositories in hospitals and pharmacies. *Saudi Pharm J.* 2014; 22(4): 338–342.
5. Alexander KS, Baki G, Hart C et al. Comparing Suppository Mold Variability Which Can Lead To Dosage Errors for Suppositories Prepared With the Same or Different Molds. *Int J Pharm Compound.* 2013; 17(6): 512–514.
 6. Modrzejewski F. *Farmacja stosowana.* PZWL Warszawa 1966.
 7. Allen LV. *Compounding Suppositories Part II. Secundum Artem.* Vol 3, No 4, Paddock Laboratories Inc.
 8. Müller BW. *Suppositorien Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik rektal und vaginal anzuwendender Arzneiformen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart 1986.
 9. Winnicka K, Czajkowska-Kośnik A. O zastosowaniu podłoża czopkowego Witepsol H15 w recepturze. *Aptekarz Polski.* 2020. Dostępne w internecie: <https://www.aptekarzpolski.pl/aktualnosci/o-zastosowaniu-podloza-czopkowego-witepsol-h15-w-recepturze/>. Dostęp 20.05.2023.
 10. Szymańska E, Czajkowska-Kośnik A, Winnicka K. Podłoże czopkowe Witepsol H15 – nowy surowiec recepturowy. *Aptekarz Polski* 2020; Dostępne w internecie: <https://www.aptekarzpolski.pl/wiedza/podloze-czopkowe-witepsol-h15-nowe-podloze-czopkowe/>. Dostęp 20.05.2023.
 11. Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P. *Practical pharmaceuticals, An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products* Springer 2015.
 12. Oladimeji FA, Akinrinola IA, Dawodu TA et al. Quantitative Evaluation of Effects of Drugs Concentrations and Densities on their Displacement Factors in Suppository Bases. *Chem. Pharm. Res.* 2018; 10(2): 32–39.
 13. Sznitowska M. *Farmacja stosowana technologia postaci leku.* PZWL Warszawa 2017.

