

Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.
Univerzita Karlova v Praze,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

RNDr. Olga Hanzlíčková
Šrobárova 48
SÚKL, Praha

Věc : Vyjádření k možnosti validovat zařízení Unguator pro IPLP léčiva
v podmínkách lékárenských provozů

Stručný popis zařízení Unguator

Unguator je komplexní zařízení vyráběné firmou GAKO International AG. Je určené k míchání, dispergaci, rozplňování na uchovávání polotuhých topicky aplikovatelných systémů. Zařízení bylo vyvíjeno několik let a uvedeno na trh v roce 1994 speciálně pro přípravu vysoce viskózních topicky aplikovatelných léčiv v podmínkách lékáren. Od té doby bylo postupně inovováno a zdokonalováno.

Skládá se ze stativu, pohonné jednotky, převodníku na regulaci frekvence otáček, sklíčidla na uchopení míchadla, dvou sad speciálních míchadel, speciálních kelímků se spojkami na přepínání, šroubovými uzávěry a aplikátory.

V současné době existují tři typy zařízení – Unguator B, Unguator e/s a Unguator 2000. Liší se jednak hodnotou elektrického příkonu motoru, dále možností automatické regulace vertikálního pohybu nádoby s míchaným obsahem a konečně i propojením na softwarovou výbavu počítače s možností programování procesu míchání a s registrací těchto parametrů v souladu s pravidly správné lékárenské praxe.

Zařízení se využívá v různých státech západní a střední Evropy, původně německá firma GAKO jako výrobce proniká i na americký trh, má od roku 2001 obchodní zastoupení v Kanadě. Podle písemných vyjádření výrobce je několik původních řešení zařízení Unguator patentově chráněno.

Magistraliter příprava v zařízení Unguator

Kromě dlouhodobých zkušeností mnoha set uživatelů, především v Německu, existuje řada komparačních studií publikovaných v německém odborném tisku týkajících se srovnání kvality vybraných přípravků zhotovených pomocí zařízení Unguator s kvalitou stejných přípravků připravených klasickým postupem míchání v třence, dalším nekonvenčním systémem, nebo přípravou pomocí laboratorního robotu.

Z předložené zprávy Centrální laboratoře německých lékárníků vyplývá, že disperzita vyjádřená jako střední rozměr částic masti Unguentum emulsificans aquosa, připravené v zařízení Unguator je vyšší, a tedy příznivější, než v laboratorním robotu UMC 5.

Z řady dalších předložených písemných materiálů je možno jako typický příklad vybrat prokázání vyšší homogenity krycí pasty (nižší obsah shluků) s vysokou koncentrací (32 %) tuhé heterofáze připravené v zařízení Unguator oproti výše citovanému systému Tubag a oproti mísení v třence (Pharm.Ztg. 143, č. 38, s. 53-65). Ve stejné práci bylo mj. prokázáno, že nejvhodnější metodou přípravy vodné hydrofilní masti je metoda v Unguatoru za tepla. Tohoto poznatku je možno využít dlouhodobějším mícháním obsahu. Třením lopatek míchadla o stěny se vyvíjí teplo a dochází k zahřátí obsahu.

Zařízení Unguator je vhodné pro míchání středně viskózních až vysoce viskózních systémů. Podle ankety prováděné v německých lékárnách (Pharm. Ztg. 141, č. 30, 25.7. 1996) bylo zjištěno, že zařízení Unguator je vhodné pro přípravu přibližně 50 % polotuhých topik. U systémů s velmi nízkou viskozitou je konstatován problém vytékání obsahu nedostatečně těsnícím dnem. Výrobce tento problém připisuje „vibrační plastické deformaci těla kelímku“ při vysokootáčkovém míchání standartním míchadlem v menších kelímcích. Proto doporučuje u nízkoviskózních přípravků použití jednorázových míchadel nebo míchání při nižších otáčkách (návod k užití).

Obaly jako součást zařízení Unguator

Specifikou kelímků, které jsou nedílnou součástí zařízení Unguator, je jejich víceúčelovost. Plní funkci dispergační nádoby a zároveň funkci primárního obalu. Jsou vyráběny v široké škále velikostí, takže pokrývají potřeby individuální přípravy na receptury i přípravy meziproduktů do zásoby s možností jejich postupné spotřeby.

Kelímky jsou vyrobeny z polypropylenu. Je to lineární semikrystalický polyolefin, který se vyznačuje nízkou propustností pro kyslík, vodní páry a oxid uhličitý. Má nulovou migraci a velmi malou sorpci. Vysoké hodnoty krystalinity a teplota tání krystalické fáze nad 170 °C dávají předpoklad vysoké termické odolnosti materiálu s možností jeho sterilizace v autoklávu.

Kelímky mají posuvné dno, které funguje na principu pístu. Spolu s posuvným dnem kelímků je šroubovací víčko specifickým řešením obalu, ve kterém je obsah vzduchu v primárním obalu minimalizován. Minimalizován je také obsah vzduchu v přípravku, protože před spuštěním míchačky je možno mísící nádobu (budoucí obal) posunem dna zcela naplnit. Při mísení se do nádoby neinkluuje vzduch, je také minimalizována další kontaminace mikrobiálními částicemi z okolí.

Obsah kelímků je možno po smíchání obsahu uzavřít nebo pomocí speciální kelímkové spojky přeplnit do menších kelímků. Aplikovat přípravek je možno tlakem, obdobně jako z tuby, je možno také použít aplikátor. Bezkontaminační aplikace může prodloužit stabilitu hydrofilních přípravků, které jsou plněných obvykle do klasických kelímků a odebírány k aplikaci prstem, zvláště při jejich konzervaci běžně používanými protimikrobními přísadami se sníženou účinností na některé typy kontaminantů, jako jsou např. parabeny neúčinné na gram negativní aerobní bakterie (*Pharm.Ztg. 142, č. 29*).

Výše uvedené výhody kelímků spočívající především v omezení koncentrace bublin vzduchu v přípravku a ve snížení následné kontaminace při manipulaci s přípravkem výrazně přibližují kvalitu polotuhých topik připravených v zařízení Unguator kvalitě hromadně vyráběných preparátů. Z toho plyne možnost přehodnocení dob použitelnosti některých LP obsažených v pokynech SÚKL nazvaných Lek-5 a Lek-6 ve smyslu možného prodloužení doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravených a dispenzovaných v zařízení Unguator (zpráva *Centrální laboratoře německých lékárníků, Eschborn 25.5.05*).

V těchto souvislostech je však nutno uvážit, že problematika následné kontaminace přípravku je při použití nesterilních ingrediencí velmi diskutabilní, ještě více je zpochybnitelná deklarovaná možnost formulace topik bez použití konzervačních přísad. O nižší kontaminaci při míchání přípravku v kelímku zařízení Unguator je referováno mj. v odborném pojednání publikovaném ve *Pharm. Ztg. 142, č. 29, ze 17.7.1997*. Podmínkou pro málo kontaminované produkty přípravy léčiv je samozřejmě nejen vysoká čistota vstupních surovin, ale také vysoká čistota samotných kelímků a jejich kvalitní balení. Výrobce proto zajišťuje balení Unguator kelímků do speciálních „foliových hadic“, které umožňují prachotěsné skladování a odebírání v čas potřeby. Toto balení je testováno na mikrobiální nezávadnost, obsah částic, nepropustnost, světlopropustnost a stabilitu barev, dle příslušných norem PhEur, DAC, USP (*doloženo vyjádřením Centrální laboratoře německých lékárníků, Eschborn 8.10.03 a kopii zkušebních protokolů z 4.4.05 z Gemeinschaftslaboratorium Suhl*) V písemných podkladech je připojena deklaráce firmy GAKO, Zuerich, z 22. října 2004 o shodě a bezpečnosti obalů v relacích s požadavky Ph.Eur. 4.5, čl. 3.1.3 (Polyolefiny) a Ph.Eur. 4, čl. 3.2.2 (Obaly a uzávěry z plastů ...). Polypropylen, jako materiál použitý pro výrobu

kelímků Unguator, je podle připojeného prohlášení vhodný pro styk s potravinami a s léčivy.

Zvláštním příslušenstním celého Unguator systému je tzv. Air-Dynamic[®] systém, který umožňuje pomocí kelímkové spojky bezkontaminační přeplňování přípravků z velkého (zásobního) obalu do menších (dispenzačních) kelímků. Toho lze využít zejména u přípravků, které se připravují do zásoby nebo jsou do lékáren dodávány z galenických laboratoří. Jistou nevýhodou systému je objemové dělení (naplnění) menšího kelímku s následným odvážením přeplněného množství, než při klasickém způsobu (neodvažujeme objem, ale dovažujeme do definovaného množství).

Funkčnost zařízení

V předložených písemných materiálech je obsaženo Prohlášení o shodě vystavené firmou GAKO Konietzko GmbH, Bamberg z 13. října 2003, obsahující citace certifikátů udělených různými akreditovanými zkušebnami včetně certifikace podle DIN EN ISO 9001 týkající se všech součástí zařízení Unguator[®]. Zařízení je po stránce použitého materiálu míchadel, kelímků a dalších součástí přicházejících do přímého kontaktu s léky doporučen ministerstvem zdravotnictví Německa rozhodnutím z 10. dubna 1992, což je konstatováno v příloženém prohlášení výrobce z 13. října 2003. Pohonná jednotka je též certifikována z hlediska bezpečnosti elektroinstalace institucí TÜV Rheinland, Německo rozhodnutím z 3. března 1998.

Zařízení je založeno na několika originálních řešeních. Kelímek tvoří s míchadlem integrální celek. Uzavřený systém s minimálním obsahem vzduchu je možno vytvořit posunem pístového dna. Manipulace při seřízení polohy dna je velmi snadná a rychlá. Jejím účelem je minimalizace inkluzí vzduchových bublin, mechanických prachových částic a mikrobů z okolí.

Konstrukce dvoulopatkového míchadla prošla složitým vývojem. Současně používaná verze má v půdorysné projekci esovitý tvar. Firma dodává několik velikostí míchadel odpovídajících svým průměrem průměrům příslušných válcovitých kelímků. Při esovitém zakřivení obou lopatek ubíhajícím od stěny kelímku pod ostrým úhlem řešení zaručuje stírání ze stěn a v důsledku toho velmi kvalitní promíchání v celém objemu.

Míchadla jsou vyrobena z měkkého, elastického a přitom odolného polyoxymethylenu (Delrin). Problém při použití barevných látek do kompozic je možno řešit jednorázovými míchadly jiné konstrukce vyrobených z polyamidu. Tato míchadla jsou vhodná také pro použití v případě opětovného promíchání některých zásobních masťových, krémových nebo gelových základů s pomalým chladnutím nebo s dlouhou, až několikadenní, dobou krystalizace nebo boptnání některých složek.

O kvalitní dispergaci svědčí výsledky komplexní viskozimetrické studie H.-P. Zobela et al. (*Pharm. Ztg.* 142, č. 35, 28.8. 97). Především z vyšších hodnot viskozity a nižších hodnot penetrometricky detegované konzistence je možno usuzovat na kvalitní dispergaci při malém obsahu bublin vzduchu v mastech připravených v zařízení Unguator.

Výrobce zařízení Unguator dodává instruktážní 21 minutový film. Je v něm názorný popis manipulace se všemi třemi typy zařízení Unguator. Z tohoto filmu a také z dodaných písemných informací z farmaceutického odborného tisku je zřejmé, že manipulace je u všech typů velmi jednoduchá. Nebezpečí chyb při přípravě nastavením nesprávných parametrů je možno pokládat za prakticky vyloučené.

Při vysoké frekvenci otáček míchadla (kolem 2000ot/min.) dochází k zahřívání míchaného obsahu kelímku, což je doloženo experimentálně. Vzorek 50 g masti se za 2 minuty zahřeje na 35 °C, u Pasta zinci je popsáno zahřátí 100 g přípravku na 54 °C za 6 minut míchání. Uvedená skutečnost je technologicky využitelná v pozitivním smyslu. Existují však případy nevhodnosti tohoto jevu (*Pharm. Ztg.* 142, č. 35, 28.8.97). V příložených textech je na několika místech naznačeno parciální řešení problému přiložením chladicí manžety.

Jako jednoznačné pozitivum je možno označit zamezení odparu vody a dalších těkavých složek (především silic a lihu) relativně těsným uzavřením systému při jeho míchání.

Nespornou praktickou výhodou spojení principu mísící nádoby a primárního obalu je časová úspora při čištění nádob a to jak obalů (které se před použitím neumývají), tak dalších pomocných nádob na přípravu (které nejsou prakticky při přípravě potřeba). V podmínkách německých lékáren se neprovádí mytí obalů. Také mytí míchadla je relativně jednoduché. Výrobce deklaruje jako dostatečné opatření pouhé setření buničinou, v některých případech je nutné nechat krátce rotovat míchadlo v kádince s horkou vodou. Pokud je použito jednorázové míchadlo, proces čištění zcela odpadá. Ekonomický rozbor rentability jednorázových míchadel použitelných především v případě barevných látek není předmětem tohoto vyjádření.

Závěr

Zařízení Unguator firmy GAKO je možno na základě odborných informací vyskytujících se v tisku (*Dtsch. Apoth. Ztg.* 135, č. 43, 26. 10. 1995; *Pharm. Ztg.* 142, č. 29, 17.7.1977), i na základě vyjádření odborníků z lékárenských pracovišť jednoznačně doporučit jako vhodnou investici pro vybrané lékárny s odpovídajícím zaměřením magistraliter přípravy.

Z hlediska možností prodloužení maximální použitelnosti individuálních přípravků je možno se řídit obecným výše citovaným vyjádřením (ZL) a uveřejněnou mikrobiologickou studií (*Pharm.Ztg.*) a obdobně aplikovat ji

do podmínek českých lékáren, tj. je možné prodloužit obvyklou použitelnost magistraliter, připravených a dispenzovaných klasickým způsobem, o dobu 2 až 3 měsíců a to za podmínek přípravy a dispenzace v tomto speciálním Unguator systému. Toto doporučení je možno konstatovat na základě výsledků doložených studií stabilitního a kvalitativního porovnání klasických (doposud) používaných metod s metodou přípravy v Unguator[®] systému (viz níže seznam literatury).

U magistraliter přípravků připravených do zásoby (defektury) a u galenických přípravků v režimu léčivých a pomocných látek je pak možno ponechat původní expiraci, která je deklarována výrobcem za předpokladu bezkontaminačního přeplňování ze zásobního Unguator[®] kelímku do menšího dispenzačního kelímku Unguator[®] pomocí originální kelímkové spojky.

Podmínkou tohoto prodloužení expirace je však termicko-chemická stabilita léčiva a správná dispenzace a odběr pacientem z Unguator kelímku, který zabraňuje především sekundární kontaminaci přípravku.

Postup přípravy a dispenzace přípravků pomocí zařízení Unguator je možno považovat za validovatelný podle obecných směrnic správné výrobní praxe pro IPLP přípravu léčiv v lékárenských zařízeních.

Hradec Králové, 7.června 2005

.....
Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.