

Mengapparaten Topitec en Unguator vergeleken met handmatige bereiding van dermatica met hydrocortisonacetaat

H.W.G. Wagenaar ^{a*}, W.S. Dessing ^b en A.A.M. Joosten ^a

^a Apotheker, Laboratorium der Nederlandse Apothekers, Den Haag.

^b Apotheker, Noordwijkse Apotheken, locatie Apotheek aan Zee, Noordwijk.

* Correspondentie: h.w.g.wagenaar@winap.nl.

Kernpunten

- Hydrocortisonpreparaten bereid met Unguator en Topitec hebben een goed gemiddeld gehalte.
- De homogeniteit van Topitec-bereidingen in vaste bases is niet goed.
- Unguator-bereidingen zijn homogeen, maar stijgen tijdens het mengen sterk in temperatuur.
- Mengapparaten geven weinig tijdswinst.
- Validatie is noodzakelijk en beperkt de bruikbaarheid tot gestandaardiseerde preparaten.

De Topitec en de Unguator zijn mengapparaten waarmee halfvaste dermatica, met name crèmes en zalven, direct in de eindverpakking of in een voorraadverpakking kunnen worden bereid. In het mengvat wordt een mengschijf of mengpropeller geplaatst die bevestigd is aan een roermotor. Om voldoende menging te verkrijgen moet het vat tijdens het roeren gelijktijdig verticaal op en neer bewogen worden. De bruikbaarheid van de mengapparatuur beperkt zich, afhankelijk van het type apparaat, tot charges van hooguit 500 tot 1000 gram. De apparaten zijn dan ook vooral geschikt voor individuele bereidingen, waarbij een belangrijk voordeel de tijdswinst zou zijn.

Naar de prestaties van beide mengapparaten is weinig onafhankelijk onderzoek gedaan. Een Belgische studie van de Unguator 2000 en de Unguator E/S is zeer lovend over de prestaties van deze apparaten [1, 2]. In Duitsland is men wat voorzichtiger. Het Pharmazeutisches Laboratorium des Neues Rezeptur Formularium (NRF) heeft de prestaties van mengapparaten wat structureel onderzocht, resulterend in een aantal aanbevelingen in het NRF [3]. Men noemt als voordelen van de mengapparaten: tijdsbesparing, verbeterde hygiëne, minder blootstellingsrisico voor de bereider, minder verlies en een superieure kwaliteit. Verder noemt men de mogelijkheid tot standaardisatie op basis van de apparaatparameters. Als nadelen noemt het NRF dat visuele controle in de eindverpakking moeilijk is, dat tijdens de bereiding temperatuurstijging optreedt in het mengvat en dat grove deeltjes niet worden verkleind. De mengapparaten beveelt het NRF daarom alleen aan voor suspensiezalven en -crèmes waarin gepulveriseerde dan wel gemicroniseerde deeltjes moeten worden verwerkt; (grof)kristallijne stoffen zijn niet geschikt. Daarnaast adviseert het NRF de werkzame stoffen in te pakken

Abstract

Performance of Topitec and Unguator mixing devices compared with manual preparation of dermal preparations with hydrocortisone acetate

Objective

Topitec and Unguator are two mixing devices for the preparation of small amounts of creams and ointments. Incidental signals suggest a poor content uniformity of preparations prepared with these mixing systems, but structural studies are rare. In this study, the performance of these two apparatus has been compared to the current manual method of preparation.

Design and methods

Three dermal preparations with 1% hydrocortisone acetate were prepared: a cream, a fatty cream and an ointment. The preparations have been made in batches of 30 g and 100 g by two pharmacy technicians, using the mixing conditions prescribed by the supplier of the apparatus. Subsequently all preparations have been analysed in threefold for content of hydrocortisone acetate.

Results

The assay shows for all batches an acceptable mean content. However, the individual results show a poor uniformity for the Topitec system, especially in the fatty cream and the ointment base. The Unguator system shows a satisfying uniformity, but causes concern about the temperature rise of the preparation during the mixing process.

Conclusion

Validation of mixing times and mixing speeds seems to be necessary, what makes the systems suitable for standardised preparations only. The use of the mixing devices provides only a modest gain of preparation time, in comparison to the manual way of preparation.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(8):170-174

tussen twee lagen van de basis en voor het mengen de bodem van de pot zo ver omhoog te draaien of te duwen dat de ingesloten lucht ontwijkt, om luchtinslag te voorkomen.

Tegenover deze onderzoeksgegevens staan diverse incidentele waarnemingen van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA) en van derden die een wisselend beeld geven van de homogeniteit van met mengapparatuur bereide preparaten. Soms worden goede resultaten gezien, maar vooral bij vastere zelf- en crèmebases blijken er binnen de charge soms zeer grote concentratieverschillen voor te komen. Dit kan wijzen op een slechte homogeniteit. Bij handmatige bereidingen worden dergelijke homogeniteitsverschillen

aanmerkelijk minder vaak gezien. Het LNA heeft zich daarom steeds op het standpunt gesteld dat de mengapparaten op zich een bruikbare aanvulling zijn op de bereidingsapparatuur in de apotheek, mits iedere bereiding vooraf wordt gevalideerd. Validatie van toerental en mengtijd is noodzakelijk voor iedere chargegrootte. Vanuit de bereidingspraktijk blijkt een grote behoefte te bestaan aan een centrale onderbouwing van de prestaties van de mengapparaten. Het is echter niet realistisch elk preparaat voor iedere chargegrootte te onderzoeken. Uiteindelijk is gekozen voor een beperkte onderzoeksopzet, waarmee toch enig inzicht kan worden verkregen in de prestaties van de mengapparatuur in vergelijking tot handmatige bereiding.

Methoden

De bereiding van de monsters is uitgevoerd door de Noordwijkse Apotheken in Noordwijk, het analytisch onderzoek is uitgevoerd door het LNA.

Mengapparatuur

Van de Topitec (Spruyt hillen) zijn twee typen beschikbaar. De eenvoudigste versie is de Basic. Het mengvat moet handmatig verticaal bewogen worden. Standardisatie van de bereidingscondities is hierdoor bij de Basic niet mogelijk. Bij het type Automatic vindt de verticale beweging automatisch plaats. De bereidingsmenu's (toerental en mengtijd) zijn, ook in stappen, programmeerbaar en kunnen in een geheugen vastgelegd worden. Met de Automatic kunnen hoeveelheden tot 500 g bereid worden. Voor het onderzoek is gebruikgemaakt van een Topitec Automatic. Leverancier Spruyt hillen adviseerde voor de instellingen van het apparaat het standaardprogramma voor zalven en crèmes te gebruiken: 2 minuten mengen bij 1000 toeren per minuut, met gebruik van een vaste roervleugel.

Van de Unguator (Blockland) zijn drie typen verkrijgbaar. De eenvoudigste versie is de Basic; ook hierbij moet het mengvat handmatig bewogen worden. Het type Electronic (tot 500 g) beweegt het mengvat automatisch. Het toerental en de mengtijd zijn instelbaar, ook in stappen. De Unguator 2100 heeft een zwaardere motor waardoor de bereiding van hoeveelheden tot 1000 g mogelijk is. Voor het onderzoek is gebruikgemaakt van een Unguator 2100. Leverancier Blockland adviseerde het standaardsuspensieprogramma te gebruiken. De mengtijden en de toerentallen zijn hier door de fabrikant niet openbaar gemaakt. Ook hier is gebruikgemaakt van een vaste roervleugel.

Bereiding

Voor het onderzoek is gekozen voor drie bereidingen met hydrocortisonacetaat 1% (zie kader). De keuze viel op hydrocortisonacetaat omdat dit een laaggedoseerde werkzame stof is die frequent wordt toegepast in dermatica, waarin het in gemicroniseerde vorm wordt

Bereidingswijzen

Hydrocortisonacetaatcrème 1% FNA

Hydrocortisonacetaatcrème 1% FNA bevat hydrocortisonacetaat 1% in Cetomacrogolcrème FNA. Bij de handmatige bereiding is gemicroniseerd hydrocortisonacetaat rechtstreeks met een gelijk deel van de Cetomacrogolcrème afgewreven, waarna de rest van de crème in gedeelten is bijgemengd. De bereiding met de mengapparatuur is uitgevoerd volgens de inpakmethode (deel basis – hydrocortisonacetaat – restant basis), waarbij de instructies van de leverancier wat betreft mengtijden en toerentallen zijn aangehouden.

Hydrocortisonvaselinecrème 1% FNA

Hydrocortisonvaselinecrème 1% FNA bevat hydrocortisonacetaat 1% in Vaselinecetomacrogolcrème FNA. Bij de handmatige bereiding is gemicroniseerd hydrocortisonacetaat eerst met propyleenglycol 1% afgewreven, waarna de Vaselinecetomacrogolcrème in gedeelten is bijgemengd. Toevoeging van propyleenglycol heeft bij bereiding met de mengapparatuur geen functie en is daarom achterwege gelaten. Er is gewerkt volgens de inpakmethode (deel basis – hydrocortisonacetaat – restant basis), waarbij de instructies van de leverancier wat betreft mengtijden en toerentallen zijn aangehouden.

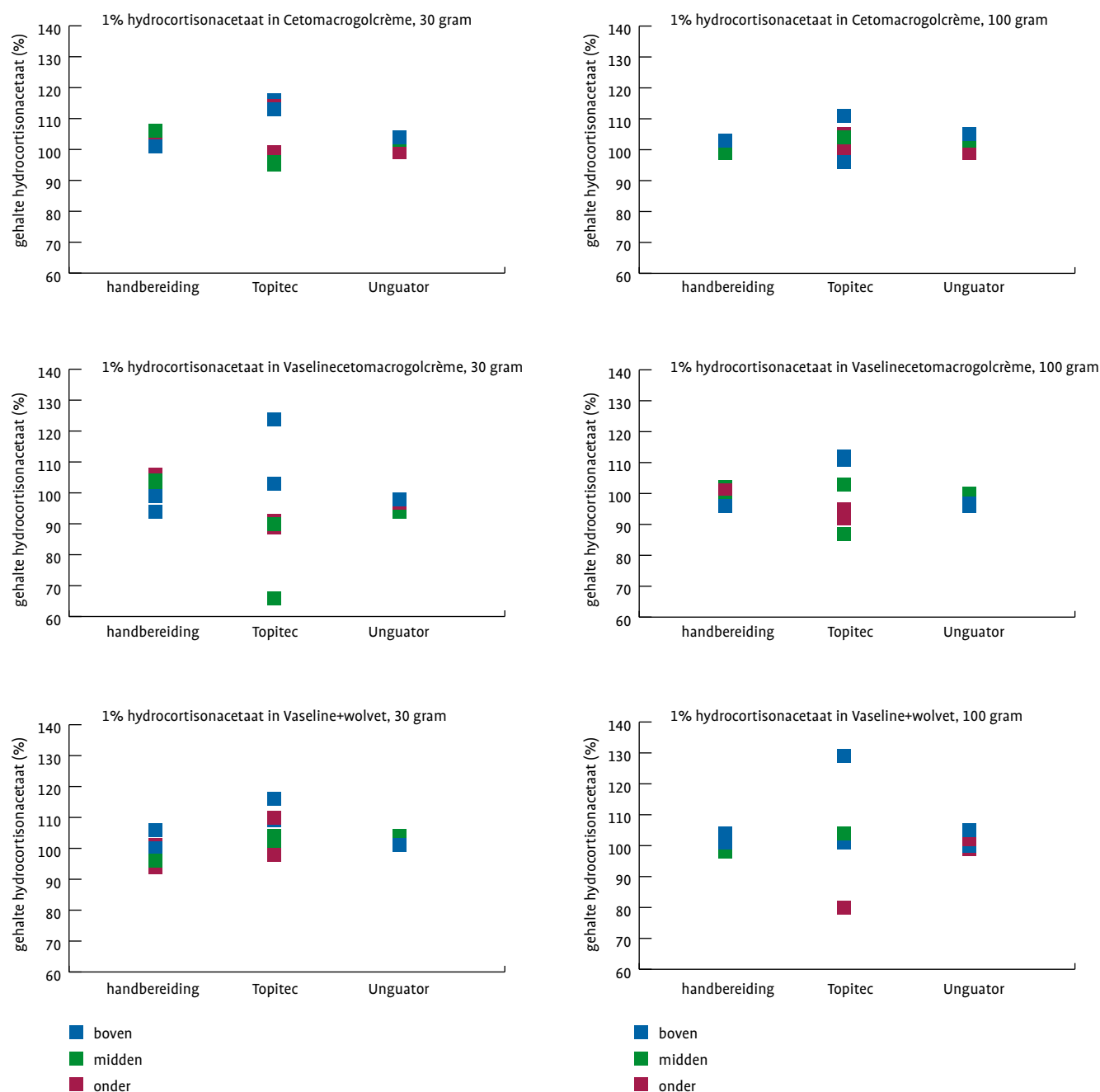
Hydrocortisonacetaatzalf 1% FNA

Hydrocortisonacetaatzalf 1% FNA bevat hydrocortisonacetaat 1% in vaseline+wolvet 89+10. Bij handmatige bereiding is gemicroniseerd hydrocortisonacetaat rechtstreeks met een gelijk deel wolvet afgewreven, waarna de rest van het wolvet is bijgemengd. Vervolgens is de vaseline in gedeelten toegevoegd. Voor de bereiding met de mengapparatuur is de helft van de vaseline en het wolvet in het potje gebracht, waarna hydrocortisonacetaat is toegevoegd. Daarop is achtereenvolgens de rest van wolvet en vaseline toegevoegd. Aldus is de inpakmethode zo goed mogelijk gevolgd (deel basis – hydrocortisonacetaat – restant basis) zonder dat de basis vooraf behoefde te worden gemengd. De instructies van de leverancier wat betreft mengtijden en toerentallen zijn aangehouden.

verwerkt. De crème- en zalfbases uit het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA) zijn gekozen vanwege de verschillende 'vastheid'.

Van alle drie preparaten zijn charges van 30 g en van 100 g gemaakt, omdat deze chargegroottes in de praktijk veel voorkomen. De bereidingen zijn uitgevoerd aan de hand van bereidingsprotocollen

Figuur 1
Gehalten hydrocortisonacetaat



die zijn opgesteld door de bereidingsapotheker van de Noordwijkse Apotheken. De bereidingswerkzaamheden zijn uitgevoerd door twee verschillende bereiders, om individuele variaties uit te sluiten. Elke bereider heeft iedere combinatie preparaat + chargegrootte drie keer gemaakt, één keer handmatig en twee keer met een van beide mengapparaten.

Onderzochte parameters

Zowel van de handmatige bereidingen als van de bereidingen met de

mengapparatuur is vooraf en aan het einde van de bereidingshandelingen de temperatuur gemeten. Daarnaast is de bereidingsduur genoteerd, te beginnen vanaf het moment dat de grondstoffen worden afgewogen tot aan het moment dat de bereiding is uitgevuld in de eindverpakking. De bereidingstijd is exclusief de tijd die nodig is om apparatuur en materialen te reinigen. De reiniging geschiedt (gelijktijdig met andere materialen en utensiliën) in de vaatwasser en is als minder relevant beschouwd voor de feitelijke bereidingstijd.

Aansluitend is van alle monsters het gehalte hydrocortisonacetaat bepaald. Alle bereidingen zijn in drievoud geanalyseerd – bovenin, middenin en onderin elke verpakking – om een goed beeld te krijgen van de homogeniteit van ieder preparaat. De monsters zijn uit de verpakking genomen op dezelfde manier als waarop een patiënt de verpakking zou hebben gebruikt. De monstergrootte bedroeg circa 0,5 g, wat eveneens een reële afspiegeling is van gebruik door de patiënt.

Analyse

Voor de analyse is gebruikgemaakt van de volgende, vooraf door het LNA gevalideerde, HPLC-methode.

- kolom Nucleosil C18, deeltjesgrootte 5 µm, 100 × 3,0 mm
- voorkolom Pellicular RP 18, 10 × 2 mm
- loopvloeistof methanol R + water R + sterk azijnzuur R (47,5 + 52,5 + 1)
- flow 0,8 ml/min
- detectiegolflengte 240 nm
- injectievolume 10 µl
- standaardoplossing hydrocortisonacetaat 10 mg/ml in loopvloeistof

Voor de monsters zijn van beide crèmes hoeveelheden van 500 mg opgelost in 50 ml alcohol R + water (9 + 1). Deze oplossingen zijn vervolgens 10 keer doorverdund met loopvloeistof tot een concentratie hydrocortisonacetaat van 10 µg/ml, en geïnjecteerd. Van de zalfmonsters zijn hoeveelheden van 500 mg geëxtraheerd met 10 ml petroleumether + 25 ml methanol 70%, om het vet te verwijderen. De methanolfase is vervolgens 10 keer doorverdund met loopvloeistof tot een concentratie hydrocortisonacetaat van 10 µg/ml.

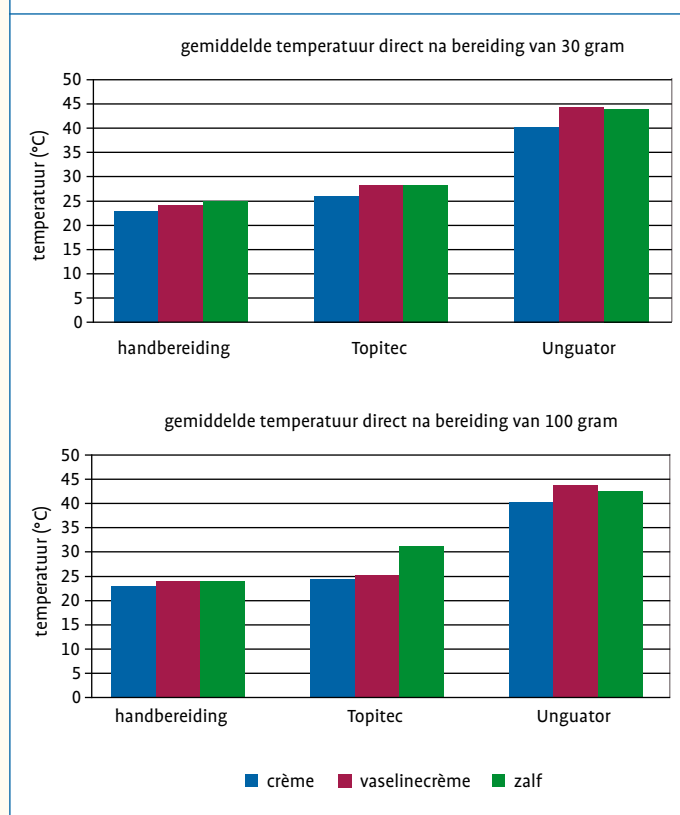
Resultaten

Gehalte

Gemiddeld is voor alle bereidingen een gehalte hydrocortisonacetaat gevonden dat ruimschoots binnen de wettelijke gehaltegrenzen ligt (90-110%). Het uiterlijk van de preparaten oogt homogeen, maar de afzonderlijke gehalten laten enige spreiding zien (figuur 1), wat deels inherent is aan dermatica met een gesuspendeerd farmacon. De spreiding is echter niet in alle gevallen even groot. De grootste gehaltevariëaties zijn te zien bij de preparaten die zijn bereid met de Topitec, en dan vooral bij de wat vastere bases (Hydrocortisonvaselinecrème en Hydrocortisonzalf). Bij de charges die zijn bereid met Cetomacrogolcrème is de homogeniteit beter. De spreiding bij de preparaten die zijn bereid met de Unguator is veel minder groot. In een aantal gevallen is de homogeniteit zelfs beter dan bij de handmatige bereide preparaten.

Figuur 2

Gemiddelde temperatuur direct na bereiding



Temperatuurstijging

Tijdens de bereiding ontwikkelen de mengapparaten veel wrijvingswarmte, wat resulteert in een temperatuurstijging van de preparaten (figuur 2). Vooral bij de Unguator stijgt de temperatuur fors; voor alle drie de bereidingen is direct na bereiden een temperatuur boven 40°C gemeten. Bij de Topitec is de temperatuurstoename geringer. In de HPLC-chromatogrammen van de diverse preparaten waren er geen aanwijzingen die zouden kunnen wijzen op ontleding van hydrocortisonacetaat.

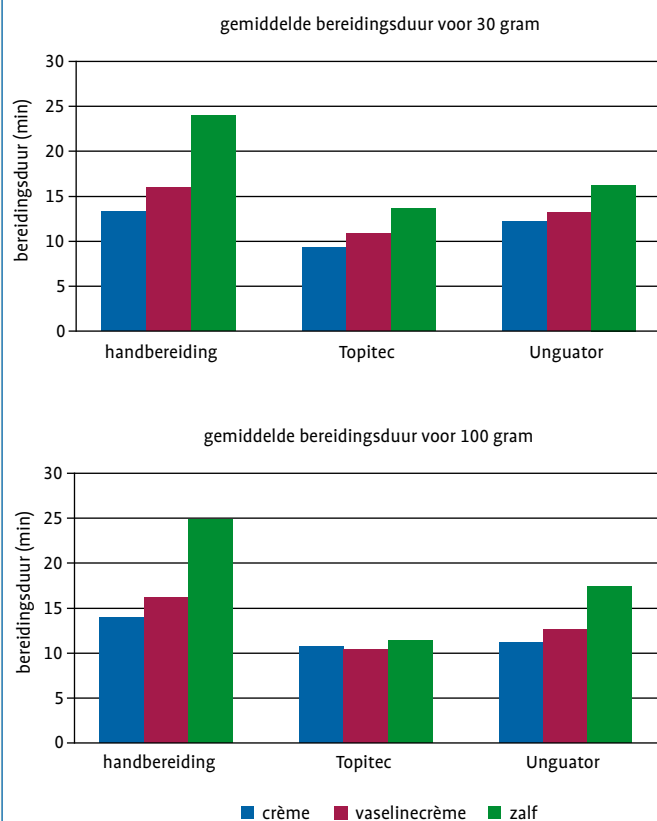
Bereidingstijd

Kijkend naar de bereidingstijd (figuur 3), valt op dat bereiding met een mengapparaat inderdaad tijdswinst oplevert vergeleken met handmatige bereiding. De tijdswinst is bij de bereidingen met Cetomacrogolcrème en Cetomacrogolvaselinecrème echter bescheiden en bedraagt gemiddeld niet meer dan enkele minuten. Alleen bij Hydrocortisonacetaatzalf 1% is de tijdswinst groter, omdat de vaseline en het wolvet ook met het mengapparaat konden worden gemengd.

Beschouwing

Het onderzoek is vanwege kosten en tijd bewust beperkt gehouden. Om toch een relevant beeld te kunnen geven, zijn drie preparaten gekozen met verschillende vastheid, die alle in duplo zijn bereid en in drievoud zijn bemonsterd. Ondanks deze beperkte onderzoeksopzet laten de resultaten een duidelijke trend zien. Dermatica met

Figuur 3
Bereidingsduur



hydrocortisonacetaat 1%, bereid met een mengapparaat volgens de richtlijnen van de leverancier, hebben een goed gemiddeld gehalte. De bereidingen met de Topitec vertonen een wat grotere spreiding tussen de afzonderlijke monsters dan de bereidingen met de Unguator of de bereidingen met de hand. Dit valt vooral op bij de wat vastere bases. De verschillen tussen bemonstering onderin en bovenin de pot lijken erop te duiden dat bij de Topitec de verticale menging te wensen overlaat, met name bij vastere bases. Dit onderstreept de noodzaak om de door de leverancier gegeven richtlijnen voor mengtijden en toerentallen niet zonder meer over te nemen, maar deze voor iedere bereiding en chargegrootte vooraf te valideren. De in dit artikel beschreven onderzoekszopzet biedt hiervoor een handreiking.

Met de Unguator worden betere resultaten bereikt, maar in hoeverre dit ook voor andere bereidingen zal gelden is onbekend. Vermoedelijk wordt met veel hogere mengsnelheden gewerkt; de sterke temperatuurstijging (meer wrijvingswarmte) wijst in ieder geval wel

in die richting. Helaas zijn de toerentallen niet door de fabrikant vrijgegeven. De waargenomen temperatuurstijging bij de bereidingen met de Unguator is niet bevorderlijk voor bereidingen met thermolabiele stoffen, bijvoorbeeld ditranol of tetracycline.

Vooralsnog is dit een theoretisch probleem, onbekend is of er in de praktijk daadwerkelijk problemen optreden. Veel reëler is het risico dat door het opwarmen en weer afkoelen fysische veranderingen optreden, met als gevolg schiften of ontmengen van de zalf- of crèmebasis. Validatie vooraf lijkt daarom ook hier aan te raden. De tijdwinst met de mengapparaten is bij de onderzochte preparaten bescheiden.

In de praktijk worden Topitec en Unguator geregeld gebruikt, vaak voor individuele bereidingen en vaak zonder voorafgaande validatie. Op basis van het uitgevoerde onderzoek is het niet mogelijk een universele uitspraak te doen over de noodzaak iedere bereiding vooraf te valideren. De resultaten met hydrocortisonacetaat 1% bevestigen echter de signalen uit de praktijk, en maken de noodzaak tot validatie vooraf daarmee zeer aannemelijk. Dit betekent dat de mengapparaten vooral geschikt zijn voor de bereiding van vooraf gestandaardiseerde preparaten. De noodzaak van voorafgaande validatie beperkt de bruikbaarheid voor individuele receptuur.

Dit onderzoek was mogelijk dankzij de medewerking van de firma's Spruyt hillen en Blockland, die belangeloos een mengapparaat ter beschikking stelden.

LITERATUUR

- 1 Piette M, Stassen T, Kinget R, et al. Validation study of the Unguator, an apparatus for compounding dermatological preparations. *Int J Pharm Compound*. 2006;(10):469-77.
- 2 Stassen T, Piette M, Kinget R, et al. Studie van de geschiktheid van de Unguator toestellen voor de magistrale en officinale bereiding van dermatologische preparaten. *Farm Tijdschr België*. 2006;(2):16-26.
- 3 Deutscher Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur-Formularium. 18 Ergänzung 2001, § I.6.9 Herstellungs und Verpackungstechniken. Eschborn / Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag / Deutscher Apotheker-Verlag; 2001.

NASCHRIFT VAN DE AUTEURS

Door Spruyt hillen is inmiddels het mengadvies voor de Topitec aangepast. Voor lage doses werkzame bestanddelen als corticosteroiden en antibiotica, of bij geagglomereerde uitgangsstoffen als zwavel en ditranol, raadt de firma aan met circa 10% van de basis een voormengsel te maken en dat vervolgens verder met de rest van de basis te mengen. Ditzelfde advies geeft ook het NRF [3]. Verder geeft de firma voor zalven en crèmes, afhankelijk van de chargegrootte, nieuwe mengtijden en -snelheden op:

- crèmes 20-50 g 0,5 minuut 300 tpm, daarna 1,5 minuten 1000 tpm;
- crèmes 100-200 g 1 minuut 300 tpm, daarna 3 minuten 1000 tpm;
- zalven 20-50 g 0,5 minuut 300 tpm, daarna 2,5 minuten 1000 tpm;
- zalven 100-200 g 1 minuut 300 tpm, daarna 4 minuten 1000 tpm.

Spruyt hillen onderschrijft ook bij dit aangepaste mengadvies de conclusie van het artikel dat de bereidingswijze in alle gevallen moet worden gevalideerd.