
Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Stanisława UMER

Badanie uwalniania octanu kortyzonu z maści metodą *in vitro*

Исследование освобождения ацетата кортизона из мазей методом *in vitro*

Investigation of the Release of Acetate Cortisone from Ointments
by the *in vitro* Method

Kortykosterydy działają objawowo, nie wywierając wpływu na przyczynę choroby. Zajmują zatem ważne miejsce w dermatologii w leczeniu chorób alergicznych (8). Stosowane są w postaci maści, kremów, aerozoli, roztworów alkoholowych i wodnych zawiesin mikrokryształicznych do wstrzykiwań (5, 10).

Podstawowym znaczeniem dla efektu terapeutycznego maści jest uwalnianie środka leczniczego z podłoża (7). Zależy ono przede wszystkim od charakteru podłoża, jego własności reologicznych i struktury wewnętrznej (1, 2, 4, 11, 12) oraz wzajemnego powinowactwa leku i podłoża (9). Ono bowiem, jako nośnik substancji leczniczej, ma ułatwiać przenikanie środka leczniczego przez skórę oraz wpływać na ilościowy i jakościowy efekt działania.

Nie mniej istotne znaczenie w procesie uwalniania leku z maści odgrywa procentowa zawartość środka leczniczego oraz stopień jego rozdrobnienia (12), własności hydrofilowe substancji czynnej, rodzaj i ilość użytych substancji pomocniczych, odczyn środowiska i obecność wody (3).

Celem pracy jest zbadanie metodą zlewkową przy użyciu błony półprzepuszczalnej, uwalniania octanu kortyzonu z maści przygotowanych na różnych podłożach.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przed przystąpieniem do wykonania maści przeprowadzono mikronizację octanu kortyzonu, ucierając w moździerzu odważoną ilość substancji czynnej z mieszaniną metanolu z chloroformem (1 : 1) do całkowitego

odparowania rozpuszczalnika. Do przygotowanej w ten sposób substancji leczniczej dodawano porcjami jałowe podłoże i ucierano aż do otrzymania jednorodnej konsystencji maści (10). Wykonano 12 rodzajów maści, których skład podano w tab. 1, oznaczając kolejno symbolami od K_I do K_{XII}.

Tab. 1. Skład maści z octanem kortyzonu (g)
Formula of the ointments with cortisone acetate (g)

Rodzaj podłoża	K _I	K _{II}	K _{III}	K _{IV}	K _V	K _{VI}	K _{VII}	K _{VIII}	K _{IX}	K _X	K _{XI}	K _{XII}
Octan kortyzonu	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Wazelina żółta	99	94	89								89	94
Wazelina biała				99			79					
Lanolina bezwodna		5	10			54	10					
Euceryna					99							
Parafina płynna						15	10					
Glikol propylenowy						10				10		
Alkohol cetylowy						20						
Glikol polioksyetylenowy 200								40				
Glikol polioksyetylenowy 6000								49				
Tween 80								5	5		10	5
Span 80								5	5			
Softisan 602									79	79		
Migliol 812									10	10		

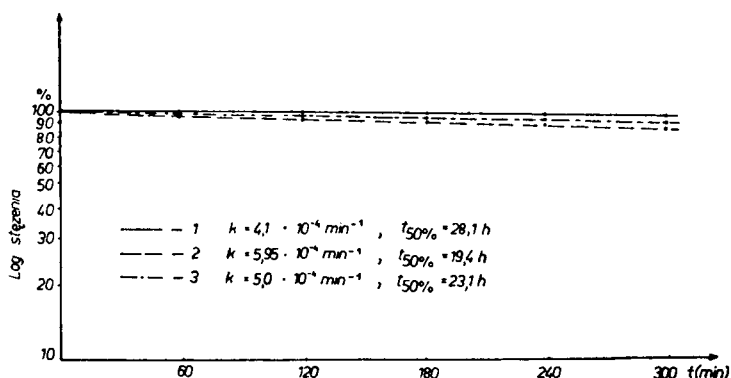
Oznaczenie zawartości

Octan kortyzonu w wykonanych maściach oznaczano metodą tetrazolową. Na wstępie wyznaczono krzywą wzorcową. W tym celu przygotowano etanolowy roztwór podstawowy octanu kortyzonu o stężeniu 1 mg w 1 cm³, który pobierano do kolb miarowych o pojemności 50 cm³ w ilościach odpowiadających 50, 100, 150, 200 i 250 µg substancji. Do każdej z kolb dodawano po 10 cm³ etanolu 95° oraz po 2 cm³ 0,5% etanolowego roztworu chlorku trójfenylotetrazoliowego. Kolby napełniano azotanem, dodawano po 2 cm³ etanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego, ponownie napełniano azotem, mieszano i odstawiano na 10 min. w ciemne miejsce. Następnie uzupełniano etanolem, mieszano i odczytywano wartość ekstynkcji w Specolu VEB Carl Zeiss — Jena wobec roztworu wzorcowego przy długości fali 485 nm.

Zawartość octanu kortyzonu w badanych maściach oznaczano odwa-

zając 2,5 g maści, do której dodawano 20 cm³ etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia. Po oziębieniu mieszaniny w wodzie z lodem sączono przez zwitek waty do kolby miarowej o pojemności 100 cm³. Ekstrakcję powtórzono 3-krotnie, biorąc za każdym razem po 20 cm³ etanolu. Kolbę z połączonymi ekstraktami uzupełniano etanolem do 100 cm³ i dokładnie mieszano. W otrzymanym roztworze oznaczono zawartość octanu kortyzonu analogicznie jak przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej, pobierając z roztworu objętość odpowiadającą 200 µg substancji leczniczej.

Uwalnianie octanu kortyzonu badano w zlewce pojemności 250 cm³, w której znajdowało się 150 cm³ wody. Do wody na głębokości 1 cm zanurzono rurkę dializacyjną o średnicy 5 cm z rozpiętą błoną dializacyjną do sztucznej nerki, grubości 18 µm, firmy Enka Glanzstoff RFN. Błone przed założeniem moczo w wodzie przez 30 min. Do badania odważono po 0,5 g maści i równomiernie rozprowadzono na górnej powierzchni błony. Całość wstawiono do termostatu o temp. 37°C. W równych odstępach czasu, wynoszących 60 min., pobierano próbki o objętości 10 cm³, uzupełniając objętość fazy biorczej taką samą ilością wody o temp. 37°C. Pobrane próbki wytrząsano 3-krotnie z chloroformem, pobierając po 10 cm³ chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe odparowywano do sucha na łaźni wodnej, a do pozostałości dodawano 10 cm³ etanolu. Dalejszy tok oznaczeń przeprowadzono w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej. Analogicznie postępowano z samymi podłożami, traktując je jako próby porównawcze. Ilość substancji uwolnionej z badanej

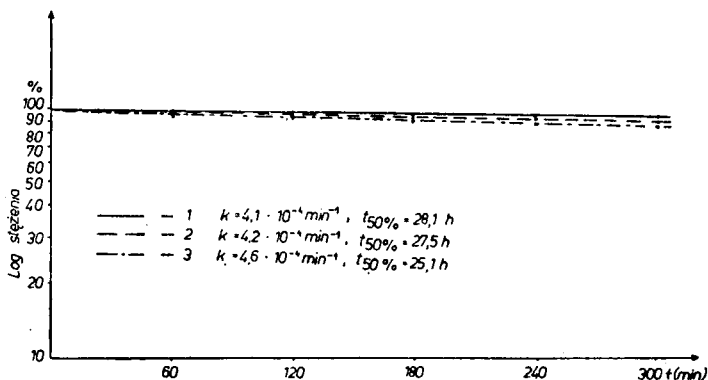


Ryc. 1. Krzywe uwalniania octanu kortyzonu z maści; 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta+5% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelina żółta+10% lanoliny bezwodnej
Dissolution curves of cortisone acetate from ointments; 1 — yellow soft paraffin, 2 — yellow soft paraffin+5% anhydrous lanolin, 3 — yellow soft paraffin×10% anhydrous lanolin

maści po czasie t określano na podstawie jej zawartości w poszczególnych frakcjach i obliczano ze wzoru (6):

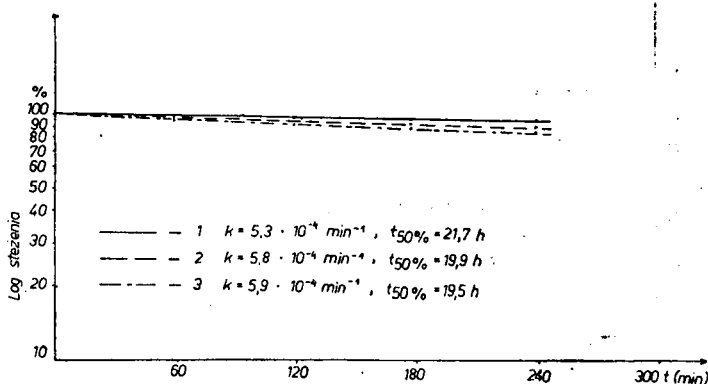
$$M_t = \frac{V}{v} m_t + \sum m_i$$

gdzie: M_t — ilość substancji uwolnionej po czasie t , V — objętość w cm^3 roztworu, w którym zanurzona jest rurka dializacyjna z maścią, v — objętość w cm^3 roztworu pobieranego każdorazowo do analizy, m_t — ilość substancji w próbce v , m_i — ilość substancji w próbkach poprzednio pobieranych. Wyniki oznaczeń przedstawiono na ryc. 1—4.



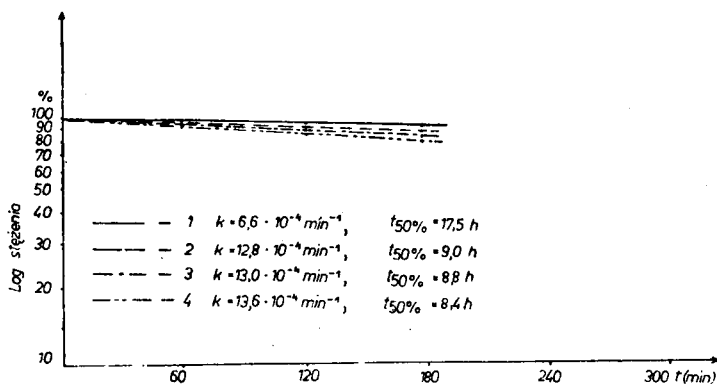
Ryc. 2. Krzywe uwalniania octanu kortyzonu z maści; 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta+5% Tweenu 80, 3 — wazelina żółta+10% Tweenu 80

Dissolution curves of cortisone acetate from ointments; 1 — yellow soft paraffin, 2 — yellow soft paraffin+5% Tween 80, 3 — yellow soft paraffin+10% Tween 80



Ryc. 3. Krzywa uwalniania octanu kortyzonu z maści; 1 — wazelina biała, 2 — wazelina biała+10% lanoliny bezwodnej+10% parafiny płynnej, 3 — euceryna

Dissolution curves of cortisone acetate from ointments; 1 — white soft paraffin, 2 — white soft paraffin+10% anhydrous lanolin+10% liquid paraffin, 3 — eucerin



Ryc. 4. Krzywe uwalniania octanu kortyzonu z maści; 1 — lanolina bezwodna+15% parafiny płynnej+10% glikolu propylenowego+20% alkoholu cetylowego, 2 — Softisan 602+10% Migliolu 812+10% glikolu propylenowego, 3 — 49% glikolu polioksyetylenowego 6000+40% glikolu polioksyetylenowego 200+5% Tweenu 80+5% Spanu 80, 4 — Softisan 602+10% Migliolu 812+5% Tweenu 80+5% Spanu 80

Dissolution curves of cortisone acetate from ointments; 1 — anhydrous lanolin+15% liquid paraffin+10% propylene glycol+20% cetyl alcohol, 2 — Softisan 602+10% Miglyol 812+10% propylene glycol, 3 — 49% polyethylene glycol 6000+40% polyethylene glycol 200+5% Tween 80+5% Span 80, 4 — Softisan 602+10% Miglyol 812+5% Tween 80+5% Span 80

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Spośród przebadanych podłoży najmniejszą szybkość uwalniania octanu kortyzonu stwierdzono z wazeliny żółtej, wyliczony czas połowicznego uwalniania t (50%) wynosił 28,1 godz. Dodatek 5% lanoliny bezwodnej do wazeliny żółtej bardziej przyspieszał uwalnianie substancji czynnej z podłoża niż jej dodatek 10%. Natomiast Tween 80 wprowadzony do wazeliny żółtej w ilości 5 i 10% nie wykazał istotnego wpływu na szybkość uwalniania octanu kortyzonu.

Wazelina biała okazała się lepszym podłożem niż wazelina żółta; wyliczony dla niej czas połowicznego uwalniania substancji czynnej wynosił 21,7 godz. Lanolina bezwodna i parafina płynna dodane w ilości po 10% nie wpływały wyraźnie na szybkość uwalniania octanu kortyzonu z wazeliny białej.

Największą szybkość uwalniania substancji czynnej wykazały maści przygotowane na Softisanie 602 i Migliolu 812 oraz na mieszaninie glikoli polioksyetylenowych 6000 i 200 z dodatkiem po 5% Tweenu 80 i Spanu 80, a także maść na Softisanie 602 i Migliolu 812 z dodatkiem 10% glikolu propylenowego; t (50%) dla tych maści wynosiło kolejno 8,4, 8,8 i 9,0 godz.

Zastosowana metoda zlewkowa przy użyciu błony półprzepuszczalnej ułatwiła dobór optymalnego składu podłoża dla przygotowania 1% maści z octanem kortyzonu.

PIŚMIENNICTWO

1. Chowhan Z. T., Pritchard R.: Release of Corticoids from Oleaginous Ointment Bases Containing Drug Suspension. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* **64**, 734, 1975.
2. Gołucki Z.: Uwalnianie substancji czynnej z lipofilnych podstaw maściowych metodą *in vitro*. *Farm. Pol.* **27**, 589, 1971.
3. Grzesiczak A.: Porównanie podłoży maściowych na podstawie uwalniania *in vitro* substancji leczniczej. *Acta Polon. Pharm.* **29**, 181, 1972.
4. Kalz F., Scott A.: Podstawy do maści hydrokortyzonowych. *Arch. Dermat.* **73**, 355, 1956.
5. Krówczyński L.: Postacie leków z kortykosterydami. *Farm. Pol.* **24**, 251, 1968.
6. Krówczyński L.: Zarys technologii postaci leku. Wyd. III, PZWL, Warszawa 1977.
7. Kubis A.: Uwalnianie substancji czynnej jako kryterium oceny maści. *Farm. Pol.* **27**, 883, 1971.
8. Miedziński F.: Choroby skóry i alergiczne. Wyd. I, PZWL, Warszawa 1972.
9. Murawiew J. A., Kononichina N. F.: Badanie niektórych prawidłowości wzajemnego oddziaływania środków leczniczych i składników podłoży w maściach. *Farm. Pol.* **33**, 527, 1977.
10. Nerlo H., Umer S.: Preparaty z hormonów kory nadnerczy. III. Maści z octanem kortyzonu i octanem hydrokortyzonu. *Acta Polon. Pharm.* **33**, 633, 1976.
11. Nerlo H., Umer S.: Preparaty z hormonów kory nadnerczy. IV. Własności reologiczne podłoży maściowych i maści z octanem kortyzonu i octanem hydrokortyzonu. *Acta Polon. Pharm.* **34**, 649, 1977.
12. Zakrzewski Z., Piasecka H.: Badanie wpływu podłoży maściowych, rozdrobnień i stężenia środków leczniczych na uwalnianie ich z maści. *Farm. Pol.* **33**, 137, 1977.

Otrzymano 5 IV 1982.

РЕЗЮМЕ

Приготовлено 12 серий 1% мази с ацетатом кортизона на различных мазевых основах. Самое скорое освобождение действующего вещества получено из мазей, изготовленных на Совтизоне 602 и Миглиоле 812 с добавлением 10% пропиленового гликоля, а также на смеси полиоксиэтиленовых гликоли с добавлением 5% Твена 80 и Спана 80; t (50%) для мазей был по очереди 9,0 и 8,8 часа. Самое медленное освобождение ацетата кортизона подтверждено из желтого вазелина; подсчитанное время t (50%) — 28,1 часа.

SUMMARY

Twelve series of ointments with 1% cortisone acetate were prepared by using different ointment bases. The highest dissolution rate of the active ingredient was found with the ointment prepared with Sofistan 602 and Miglyol 812 with an admixture of 10% propylene glycol, and with a mixture of polyoxyethylene glycols 6000 and 200 with an admixture of 5% Tween 80 and Span 80 respectively. The t (50%) for this ointments amounted 9.0 and 8.8 h respectively. The lowest dissolution rate of cortisone acetate was found with yellow vaseline, the t (50%) for this ointment being 28.1 h.