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

Stanisława UMER

Uwalnianie prednisonu z maści sporządzonych na różnych podłożach

Освобождение преднизолонa из мазей приготовленных на различных основах

A Release of Prednisolone from Ointments Prepared with Different Bases

Działanie przeciwzapalne kortykosterydów znalazło szerokie zastosowanie w leczeniu dermatologicznym (1). Maści z tymi związkami mają duże znaczenie w leczeniu ropni mnogich pach (2), w terapii grzybicy, łuszczycy i przy egzemach twarzy (3). Są one również lekami z wyboru w pojedynczych ogniskach liszajca płaskiego i wyprysku zliszajowaciatego (4).

Z powodu słabej rozpuszczalności kortykosterydów, dla polepszenia ich resorpcji, do przyrządzania maści należy używać substancji subtelnie sproszkowanych (5, 6). Działanie środka leczniczego podawanego w maści zależy w dużym stopniu od uwalniania leku z podłoża maściowego. Ważną rolę odgrywa rodzaj użytego podłoża, które ułatwia kontakt leku z naskórkiem oraz jego penetrację do skóry właściwej (7).

Ocenę zdolności uwalniania substancji czynnej z podłoża maściowego umożliwiają badania *in vitro*. Pozwalają one na określenie ilości ciała czynnego oddanego przez podłoże maściowe z pominięciem wchłaniania przez skórę zwierzęcia doświadczalnego.

W badaniach *in vitro* można wyróżnić trzy metody: 1) dyfuzję ciała czynnego przez błonę półprzepuszczalną (8); 2) dyfuzję substancji z maści do żelu hydrofilowego (9); 3) metodę ekstrakcyjną (10).

Celem pracy było przebadanie metodą zlewkową uwalniania substancji czynnej z 0,5% maści prednisonowych wykonanych na różnych podłożach oraz określenie wpływu wybranych tenzydów na proces uwalniania.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przygotowano 0,5% maści z prednisolonem zmikronizowanym w następujący sposób: do słabo ogrzanego mózdzierza odważono odpowiednią ilość substancji, rozpuszczano w mieszaninie metanolu z chloroformem (1:1) i ucierano do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, po czym dodawano porcjami jałowe podłoże (11).

Glikol polioksyetylenowy 6000 stapiano na łaźni wodnej z dodatkiem glikolu polioksyetylenowego 200, natomiast Softisan 601 — z dodatkiem Migliolu 812. Wykonano 9 rodzajów maści z prednisolonem, których skład podano w tab. 1, oznaczając kolejno symbolami od P_I do P_{IX}.

Tab. 1. Skład maści z prednisolonem w g
Formulae of the ointments with prednisolone in g

Rodzaj podłoża	P _I	P _{II}	P _{III}	P _{IV}	P _V	P _{VI}	P _{VII}	P _{VIII}	P _{IX}
Prednisolon	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Polioksyetylenoglikol 200						40,0			
Polioksyetylenoglikol 6000						40,5			
Migliol 812					10,0				10,0
Tween 80					5,0	5,0			
Span 80					5,0	5,0			
Alkohol cetylowy						9,0			
Monostearynian glicerolu							30,0		
Parafina płynna		10,0					49,5		
Olej silikonowy							20,0		
Euceryna				99,5				89,5	
Woda								10,0	
Softisan 601					79,5				89,5
Wazelina żółta	99,5	79,5							
Wazelina biała			99,5						
Lanolina bezwodna		10,0							

Oznaczenie zawartości

Prednisolon w wykonanych maściach oznaczono metodą tetrazoliową. Na wstępie wyznaczono krzywą wzorcową. W tym celu przygotowano etanolowy roztwór podstawowy o stężeniu 1 mg w 2,5 cm³, który pobierano do kolb miarowych o pojemności 25 cm³ w ilościach odpowiadających 50, 100, 150, 200 i 250 µg substancji i dopełniano etanolem do 10 cm³. Następnie dodawano do każdej kolbki po 2 cm³ 0,5% etanolowego roztworu chlorku trójfenylotetrazoliowego. Kolby napełniano azotem, dodawano po 2 cm³ 1% etanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego i ponownie napełniano azotem. Zamykano, delikatnie wstrząsano i ogrzewano na łaźni wodnej w temp. 30°C przez 1 godz. Następnie chłodzono i uzupełniano etanolem do objętości 25 cm³.

Wszystkie czynności wykonywano w pomieszczeniu zaciemnionym, aby wykluczyć wpływ światła na wartość absorpcji, którą odczytywano w 1 cm naczyńkach przy długości fali 480 nm wobec roztworu porównawczego, przygotowanego analogicznie, lecz bez dodatku substancji czynnej.

Zawartość prednisolonu w badanych maściach oznaczono odważając 1 g maści, do której dodawano 10 cm³ etanolu, ogrzewano na łaźni wodnej do rozpuszczenia podłoża i wytrząsano 10 min. Mieszaninę oziębiano w wodzie z lodem i sączono przez zwitek waty. Pobierano do kolby miarowej na 25 cm³ ilość przesączu odpowiadającego 250 μg prednisolonu i uzupełniano etanolem do 10 cm³. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzono w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej.

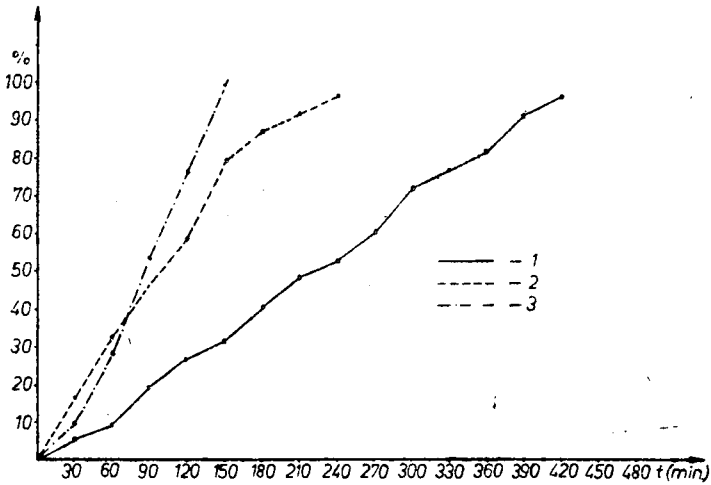
Uwalnianie substancji czynnej badano w zlewce o pojemności 250 cm³, w której znajdowało się 150 cm³ wody destylowanej. Na powierzchni wody unosił się swobodnie krążek teflonowy o średnicy zewnętrznej 5 cm. Wodę mieszano pałeczką mieszadła magnetycznego o długości 4,5 cm i średnicy 0,6 cm, pokrytą teflonem i poruszaną motorem z szybkością 160 obr./min. Zlewkę umieszczano w termostacie w temp. 37°C. Odważano 500 mg badanej maści i równomiernie rozprowadzano cienką warstwę na powierzchni krążka. W czasie zerowym obniżano do powierzchni wody znajdującej się w zlewce termostатовanej i uruchamiano motor poruszający pałeczkę mieszadła magnetycznego. W określonych odstępach czasu, wynoszących 3 min., pobierano próbki objętości 10 cm³. Objętość fazy biorczej utrzymywano na stałym poziomie, dodając 10 cm³ wody destylowanej po każdym pobraniu próby. Zawartość prednisolonu oznaczano ekstrahując pobrane próby dwukrotnie 10 cm³ chloroformu. Warstwę wodną odrzucano, zaś połączone roztwory chloroformowe ogrzewano w kolbie miarowej pojemności 25 cm³ na łaźni wodnej do całkowitego odparowania rozpuszczalnika. Do pozostałości dodawano 10 cm³ etanolu i mieszano. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzono w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej.

Ilość substancji uwolnionej z badanej maści po czasie t określano na podstawie jej zawartości w poszczególnych frakcjach Γ obliczano ze wzoru (12):

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

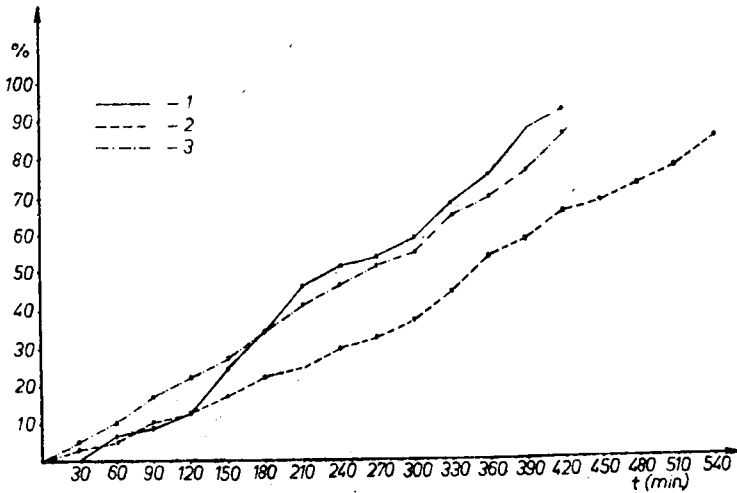
gdzie: M_t — ilość substancji uwolniona po czasie t ; V — objętość w cm³ roztworu, w którym zanurzony jest krążek teflonowy z maścią; v — objętość w cm³ roztworu pobieranego każdorazowo do analizy; m_t — ilość substancji znaleziona w próbce v ; m_t — ilość substancji znaleziona w próbkach poprzednio pobieranych.

Wyniki oznaczeń przedstawiono na ryc. 1—3.



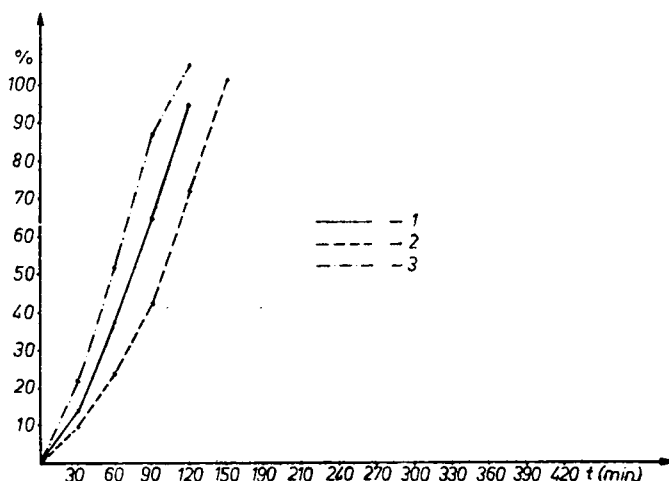
Ryc. 1. Uwalnianie prednisolonu z maści przygotowanej na: 1 — wazelinie żółtej, 2 — wazelinie żółtej + 10% parafiny płynnej + 10% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelinie białej

Dissolution rate of prednisolone from the ointments prepared with: 1 — yellow vaseline, 2 — yellow vaseline + 10% of liquid paraffin + 10% of anhydrous lanoline, 3 — white vaseline



Ryc. 2. Uwalnianie prednisolonu z maści przygotowanej na: 1 — eucerynie, 2 — eucerynie + 10% wody, 3 — parafinie płynnej + 30% monosterynianu glicerolu + 20% oleju silikonowego

Dissolution rate of prednisolone from the ointments prepared with: 1 — eucerin, 2 — eucerin + 10% of water, 3 — liquid paraffin + 30% of glyceryl monostearate + 20% silikonoeł



Ryc. 3. Uwalnianie prednisolonu z maści przygotowanej na: 1 — Softizanie 601 + 10% Migliolu 812, 2 — Softizanie 601 + 10% Migliolu 812 + 5% Tweenu 80 + 5% Spanu 80, 3 — polioksyetylenoglikolu 6000 i polioksyetylenoglikolu 200 + 5% Tweenu + 5% Spanu 80 + 9% alkoholu cetylowego

Dissolution rate of prednisolone from the ointments prepared with: 1 — Softisan 601 + 10% of Miglyol 812, 2 — Softisan 601 + 10% of Miglyol 812 + 5% of Span 80, 3 — polyethylene glycol 6000 and 200 + 5% Span 80 + 9% of ethyl alcohol

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Z przebadanych podłoży najlepsze uwalnianie prednisolonu stwierdzono z maści przygotowanej na glikolach polioksyetylenowych 200 i 6000 z dodatkiem Tweenu 80, Spanu 80 i alkoholu cetylowego; po 2 godz. cała zawartość substancji czynnej przechodziła z podłoża do wody. Bardzo dobrym podłożem okazał się również Softisan 601 z dodatkiem Migliolu 812, z którego 94,8% prednisolonu uwolniło się w ciągu 2 godz.; dodatek Tweenu 80 i Spanu 80 nie przyspieszał uwalniania substancji czynnej. Dobrą oddawalność prednisolonu obserwowano w przypadku maści przygotowanej na wazelinie białej; 99% substancji czynnej uwolniło się po 2,5 godz.

Wazelina żółta zastosowana jako podłoże do maści z prednisolonem oddawała po 7 godz. 96% substancji czynnej. Dodatek 10% parafiny płynnej i lanoliny bezwodnej przyspieszał uwalnianie prednisolonu — po 4 godz. uwolniło się 96,6%. Najbardziej powolne oddawanie prednisolonu stwierdzono z euceryny i podłoża złożonego z monostearynianu glicerolu, parafiny płynnej i oleju silikonowego. Z pierwszej maści po 7 godz. uwolniło się 91,2% substancji czynnej, z drugiej po tym samym czasie 85,2%.

PIŚMIENNICTWO

1. Jabłońska S.: Biul. I. L. 13, 3—7, 1966.
2. Czernielewski A.: Zarys chorób skóry, błony śluzowej, jamy ustnej i chorób wenerycznych. Wyd. I. PZWL, Warszawa 1976, 75—76.
3. Zimmerman H., Schönborn C.: Die Pharmazie 22, 170—173, 1971.
4. Jabłońska S.: Choroby skóry. Wyd. III. PZWL, Warszawa 1967, 73—82.
5. Boymond P.: Schweiz. Apoth. Ztg. 98, 561—563, 1960.
6. Krówczyński L.: Farm. Pol. 24, 251—260, 1968.
7. Zwolińska Z.: Biul. Inform. Inst. Farm. 19, 807—845, 1971.
8. Mutimer M. N., Riffkin C., Hill J. A., Glickman M. E., Cyr G. N.: J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 45, 212—218, 1956.
9. Kubis A.: Farm. Pol. 27, 883—887, 1971.
10. Chowhan Z. T., Pritchard R.: J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 64, 754—759, 1975.
11. Nerlo H., Umer S.: Acta Polon. Pharm. 33, 633—641, 1976.
12. Krówczyński L.: Zarys technologii postaci leku. Wyd. III, PZWL, Warszawa 1977, 27.

Otrzymano 14 V 1979.

РЕЗЮМЕ

Применяя различные мазевые основы приготовлено 9 серий 0,5% мазей с преднизолоном. Самое быстрое освобождение действующего вещества получено из мази изготовленной на основе составленной из полиоксиэтиленовых гликолей 200 и 6000 с добавлением Твена 80 и Спана 80. Весь преднизолон переходил из этой основы до воды в течение 2 часов. Самое медленное освобождение действующего вещества происходило из мази приготовленной на жидком парафине, моностеарате глицерола и силиконовом масле; в течение 7 часов освобождалось только 85,2% преднизолона.

SUMMARY

Nine series of ointments with 0.5% prednisolone were prepared by using different ointment bases. The highest dissolution rate of the active ingredient was determined in the ointment prepared with polyethylene glycols 200 and 6000, with admixture of Tween 80 and Span 80. The whole of the prednisolone was released from the base into water after 2 hours. The lowest dissolution rate of the active ingredient was found in the ointment prepared with glycol monostearate, liquid paraffin and silikonol. Only 85.2 per cent of prednisolone was released after 7 hours.