

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

Henryk NERLO, Stanisława UMER

Uwalnianie octanu hydrokortyzonu z różnych podłoży maściowych

Освобождение гидрокортизонацетата с различных мазевых основ

The Dissolution Rate of Hydrocortisone Acetate from Different Ointment Bases

Uzyskanie pełnego efektu terapeutycznego kortykosterydów w maściach zależy w dużym stopniu od właściwego doboru podłoża (1, 2, 3). Stwierdzono (4), że z podłoży o konsystencji gęstej oddawalność ciał czynnych jest mniejsza niż z podłoży półpłynnych, dlatego dodatek środków utwardzających do maści powoduje zmniejszenie szybkości uwalniania.

Najważniejszymi parametrami, regulującymi szybkość uwalniania leku z podłoża, są (5—10):

- a) właściwości reologiczne i struktura wewnętrzna podłoża maściowego;
- b) procentowa zawartość środka leczniczego w podłożu i jego stopień sproszkowania;
- c) właściwości hydrofilne i lipofilne substancji czynnej;
- d) wzajemne powinowactwo leku i podłoża;
- e) rodzaj i ilość użytych substancji pomocniczych;
- f) odczyn środowiska;
- g) obecność wody.

Uwalnianie substancji leczniczej z podłoża lipidowego jest najczęściej procesem kinetycznym, przebiegającym zgodnie z równaniem pierwszego rzędu. Jego szybkość zależy od stężenia ciała czynnego w danej postaci leku. Wynikiem zachodzącego procesu jest linia prosta, której przebieg określa stała szybkość reakcji k . Znajomość stałej umożliwia wyliczenie czasu połowicznego uwalniania t (50%) (11).

W miarę ubytku substancji czynnej z maści maleje jej szybkość uwalniania. Jest to zjawisko wpływające niekorzystnie na proces leczenia.

Celem pracy było przebadanie szybkości uwalniania octanu hydrokortyzonu metodą zlewkową do buforu fosforanowego o pH 5,4 z 1% maści przygotowanych na różnych podłożach oraz określenie wpływu Twee-

nu 80, lanoliny bezwodnej i glikoli polioksyetylenowych 200 i 400 na proces uwalniania.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Wykonano 1% maści z octanu hydrokortyzonu, zmikronizowanego w następujący sposób: do słabo ogrzanego moździerza odważono odpowiednią ilość substancji, rozpuszczono w mieszaninie metanolu i chloroformu (1:1) i ucierano do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, po czym dodawano wyjałowione podłoże (12—14).

Wykonano 10 serii maści z octanem hydrokortyzonu o składzie podanym w tab. 1, które oznaczono symbolami H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}, H_V, H_{VI}, H_{VII}, H_{VIII}, H_{IX}, H_X.

Tab. 1. Skład maści z octanem hydrokortyzonu (g)
Formulae of the ointments with hydrocortisone acetates (g)

Rodzaj podłoża	H _I	H _{II}	H _{III}	H _{IV}	H _V	H _{VI}	H _{VII}	H _{VIII}	H _{IX}	H _X
Octan hydrokortyzonu	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Wazelina żółta	99	94	89	94	89					
Wazelina biała						99	89	89	89	
Lanolina bezwodna				5	10		10			50
Parafina płynna										19
Glikol polioksyetylenowy 200								10		
Glikol polioksyetylenowy 400									10	
Glikol propylenowy										10
Tween 80		5	10							
Alkohol cetylowy										20

Oznaczenie zawartości

Przed oznaczeniem zawartości substancji czynnej w sporządzonych maściach wykreślono krzywą wzorcową. W tym celu przygotowano etanolowy roztwór octanu hydrokortyzonu o stężeniu 1 mg w 1 cm³, który przenoszono do kolb miarowych o pojemności 25 cm³ w ilościach odpowiadających 50, 100, 150 i 200 µg substancji i do każdej dodano po 10 cm³ etanolu. Następnie odmierzone po 2 cm³ roztworu przygotowanego przez rozpuszczenie 50 mg błękitu tetrazoliowego w 10 cm³ metanolu i wymieszano. Na końcu dodano po 2 cm³ odczynnika, składającego się z 1 g wodorotlenku sodu rozpuszczonego w 1 cm³ wody i rozcieńczonego do

100 cm³ metanolem. Zawartość kolb uzupełniono metanolem do przepisananej objętości i przenoszono na 90 min. w ciemne miejsce. Po tym czasie odczytano wartość ekstynkcji w Spekolu Carl Zeiss Jena przy długości fali 525 nm wobec roztworu porównawczego, przygotowanego analogicznie, lecz bez dodatku substancji czynnej.

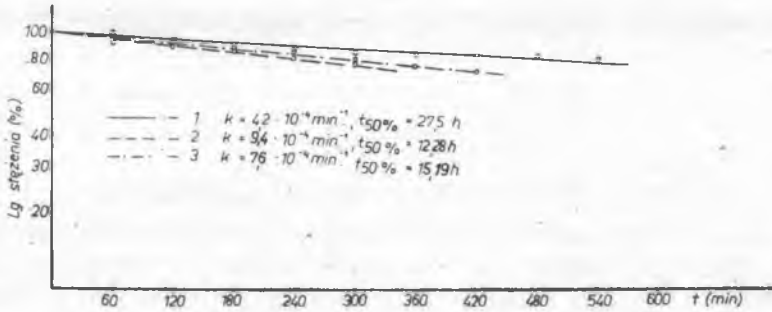
Zawartość octanu hydrokortyzonu w badanych maściach określono odważając 2,5 g maści, do której dodawano 20 cm³ etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia maści. Następnie mieszaninę oziębiono w wodzie z lodem i sączono do kolby miarowej pojemności 100 cm³. Ekstrakcję powtarzano w ten sam sposób trzy razy biorąc po 20 cm³ etanolu. Połączone wyciągi uzupełniano etanolem do 100 cm³ i dokładnie mieszano; 10 cm³ roztworu przenoszono do kolby miarowej o pojemności 100 cm³, uzupełniano etanolem i ponownie mieszano. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzono w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej.

Szybkość uwalniania substancji czynnej badano w zlewce o pojemności 250 cm³, w której znajdowało się 150 cm³ buforu fosforanowego o pH 5,4, umieszczonej w łaźni wodnej w temp. 37°C. Na dnie zlewki z roztworem buforowym znajdowała się pałeczka mieszadła magnetycznego. Badaną maść w ilości 0,5 g rozprowadzano równomiernie na dolnej powierzchni krążka teflonowego. W czasie zerowym krążek obniżano do powierzchni buforu. Zestaw ustawiono na podstawie mieszadła i uruchomiono motor poruszający pałeczkę mieszadła z prędkością 60 obrotów/min. W równych odstępach czasu, wynoszących 60 min., pobierano próbki objętości 10 cm³, uzupełniając jednocześnie fazę biorną taką samą ilością buforu. Pobrane próbki wytrząsano dwukrotnie, biorąc po 10 cm³ chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe ogrzewano w kolbie miarowej o pojemności 50 cm³ na wrzącej łaźni wodnej do całkowitego odparowania rozpuszczalnika. Suchą pozostałość rozpuszczano w 10 cm³ etanolu. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzono jak przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej. Na podstawie odczytanych wielkości ekstynkcji wyznaczano zawartość substancji czynnej w poszczególnych próbkach, a całkowitą jej ilość, uwolnioną z badanej maści, po czasie t obliczono ze wzoru (11).

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

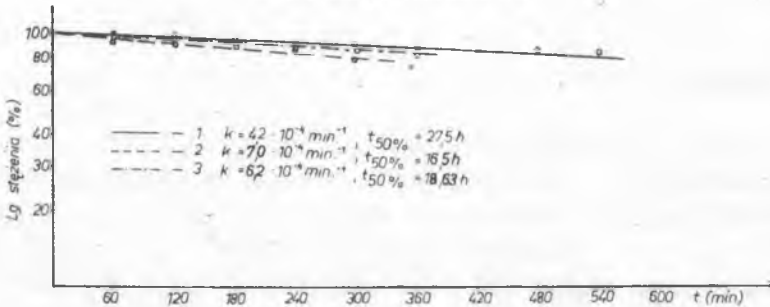
gdzie: M_t — ilość substancji uwolniona po czasie t ; V — objętość roztworu (w cm³), w którym zanurzony jest krążek teflonowy z maścią; v — objętość roztworu (w cm³), pobieranego każdorazowo do analizy; m_t — ilość substancji znaleziona w próbce v ; m_i — ilość substancji znaleziona w próbkach v poprzednio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

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono na ryc. 1—4.



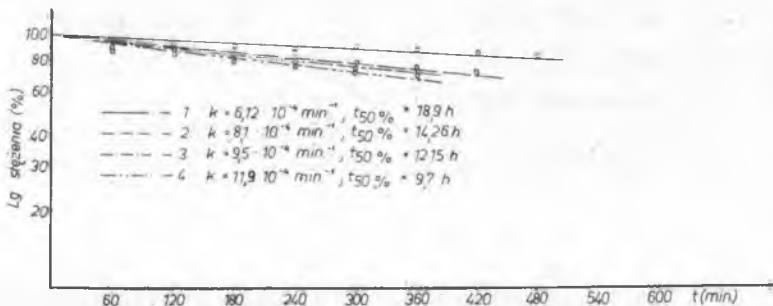
Ryc. 1. Krzywe uwalniania octanu hydrokortyzonu z maści; 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta+5% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelina żółta+10% lanoliny bezwodnej

Dissolution curves of hydrocortisone acetate from ointments; 1 — yellow soft paraffin, 2 — yellow soft paraffin+5% anhydrous lanolin, 3 — yellow soft paraffin +10% anhydrous lanolin



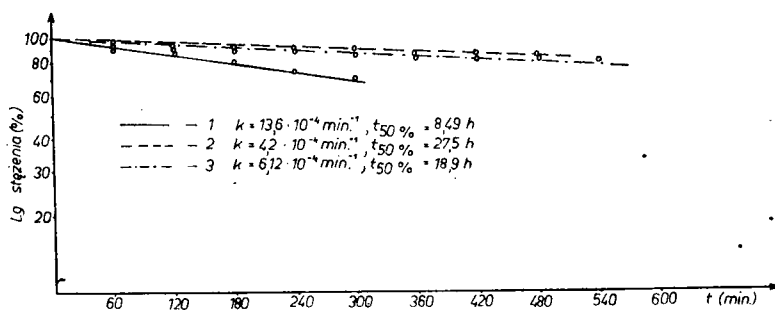
Ryc. 2. Krzywe uwalniania octanu hydrokortyzonu z maści; 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta+5% Tweenu 80, 3 — wazelina żółta+10% Tweenu 80

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



Ryc. 3. Krzywe uwalniania octanu hydrokortyzonu z maści; 1 — wazelina biała, 2 — wazelina biała+10% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelina biała+10% glikolu poliksyetylenowego 200, 4 — wazelina biała+10% glikolu poliksyetylenowego 400

Dissolution curves of hydrocortisone acetate from ointments; 1 — white soft paraffin, 2 — white soft paraffin+10% anhydrous lanolin, 3 — white soft paraffin+10% polyethylene glycol 200, 4 — white soft+10% polyethylene glycol 400



Ryc. 4. Krzywe uwalniania octanu hydrokortyzonu z maści; 1 — podłoże złożone: 50% lanoliny bezwodnej, 19% parafiny płynnej, 10% glikolu propylenowego, 20% alkoholu cetylowego, 2 — wazelina żółta, 3 — wazelina biała
 Dissolution curves of hydrocortisone acetate from ointments; 1 — 50% anhydrous lanolin+19% liquid paraffin+10% propylene glycol+20% cetyl alcohol, 2 — yellow soft paraffin, 3 — white soft paraffin

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Spośród przebadanych podłoży najmniejszą szybkość uwalniania octanu hydrokortyzonu stwierdzono z wazeliny żółtej; wyliczony czas połowicznego uwalniania $t(50\%)$ wynosi 27,5 godz. Dodatek 5% lanoliny bezwodnej do wazeliny żółtej bardziej przyspiesza uwalnianie substancji czynnej z podłoża niż zwiększony 10% dodatek tego tenzydu. Nieco mniejszy wpływ na szybkość uwalniania octanu hydrokortyzonu z wazeliny żółtej stwierdzono przy wprowadzeniu Tweenu 80 w ilości 5%, zwiększenie zawartości Tweenu 80 do 10% nie wykazało istotnego wpływu na szybkość uwalniania.

Wazelina biała okazała się lepszym podłożem od wazeliny żółtej pod względem szybkości uwalniania octanu hydrokortyzonu; wyliczony dla niej czas połowicznego uwalniania $t(50\%)$ wynosi 18,9 godz.

Dodatek 10% glikolu polioksyetylenowego 400 wyraźnie zwiększał szybkość uwalniania octanu hydrokortyzonu z wazeliny białej, obniżając $t(50\%)$ z 18,9 do 9,7 godz. Mniejszy wpływ wykazał 10% dodatek glikolu polioksyetylenowego 200 i lanoliny bezwodnej.

Najlepszą oddawalność octanu hydrokortyzonu stwierdzono w przypadku maści przygotowanej na podłożu złożonym z 50 cz. lanoliny bezwodnej, 19. cz. parafiny płynnej, 10 cz. glikolu propylenowego i 20 cz. alkoholu cetylowego; czas połowicznego uwalniania z tej maści $t(50\%)$ wynosi 8,49 godz.

Zastosowana metoda zlewkowa daje możliwość porównania badanych podłoży w celu doboru optymalnego składu dla przygotowania 1% maści z octanem hydrokortyzonu.

PIŚMIENICTWO

1. Krówczyński L.: Postacie leków z kortykosterydami. *Farm. Pol.* **24**, 251, 1968.
2. Zwolińska Z.: Droga absorpcji leku oraz wpływające na nią czynniki. *Biul. Inform. Przem. Farm.* **19**, 807, 1971.
3. Szűcsowa S., Michalov J., Lehky M., Duchová H.: Uvolňovanie liečiv z vybraných maštvých základov v pokusoch *in vitro* II. *Farm. Obzor* **45**, 243, 1976.
4. Grzesiczak A.: Porównanie podłoży maściowych na podstawie uwalniania *in vitro* substancji leczniczych. *Acta Pol. Pharm.* **29**, 181, 1972.
5. Kubis A.: Uwalnianie substancji czynnej jako kryterium oceny maści. Część II (Metody *in vitro*). *Farm. Pol.* **77**, 883, 1971.
6. Murawiew J. A., Konomichina N. F.: Badanie niektórych prawidłowości wzajemnego oddziaływania środków leczniczych i składników podłoży w maściach. *Farm. Pol.* **33**, 527, 1977.
7. Stożek T.: Uwalnianie substancji leczniczej z łożyska lipidowego. *Farm. Pol.* **32**, 473, 1976.
8. Zakrzewski Z., Piasecka H.: Badanie wpływu podłoży maściowych, rozdrobnienia i stężenia środków leczniczych na uwalnianie ich z maści. *Farm. Pol.* **33**, 137, 1977.
9. Chowhan Z. T., Pritchard R.: Release of Corticoids from Oleaginous Ointment Bases Containing Drug Suspension. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* **64**, 754, 1975.
10. Schort M. P., Rhodes C. T.: Biopharmaceutical Aspects of the Design of Steroidal Dosage Forms. *Die Pharmazie* **28**, 509, 1973.
11. Krówczyński L.: Zarys technologii postaci leku. Wyd. III, PZWL, Warszawa 1977, 27, 75.
12. Boymond P.: *Unquendum Hydrocortisoni acetylati*. *Schweiz. Apoth. Ztg.* **98**, 561, 1960.
13. Nerlo H., Umer S.: Preparaty z hormonów kory nadnerczy. III. Maści z octanem kortyzonu i hydrokortyzonu. *Acta Polon. Pharm.* **33**, 633, 1976.
14. Nerlo H., Umer S.: Preparaty z hormonów kory nadnerczy. IV. Właściwości reologiczne podłoży maściowych i maści z octanem kortyzonu i octanem hydrokortyzonu. *Acta Polon. Pharm.* **34**, 649, 1977.
15. Nerlo H., Umer S.: Preparaty z hormonów kory nadnerczy. VII. Uwalnianie octanu hydrokortyzonu z maści. *Acta Polon. Pharm.* **36**, 677, 1979.

Otrzymano 2 VII 1980.

РЕЗЮМЕ

Применяя стаканчатный метод, исследовано скорость освобождения гидрокортизонацетата с мазей в фосфатный буфер с pH 5,4. Определено влияние избранных поверхностно активных веществ на скорость освобождения активного вещества.

Самое лучшее освобождение гидрокортизонацетата было в случае мази приготовленной на основе сложенной из 50 ч. безводного ланолина, 19 ч. жидкого парафина, 10 ч. пропиленового гликола и 20 ч. цетилового спирта. Время поло-
вичного освобождения с этой мази — $t(50\%)$ равняется 8,49 часа.

SUMMARY

The dissolution rate of hydrocortisone acetate from ointments to a phosphoric buffer *pH* 5,4 were investigated by using the beaker method. The effects of some surfactants on the dissolution rate of active ingredients were determined.

The best release of hydrocortisone acetate was determined from ointment prepared with 50 parts of anhydrous lanolin, 19 parts of liquid paraffin, 10 parts of propylene glycol and 20 parts of cetyl alcohol; the time required for 50% (*T* 50%) of the active ingredient to be released was found to be 8,49 hours.

