

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

Stanisława UMER, Henryk NERLO

Dostępność farmaceutyczna maści z octanem kortyzonu

Фармацевтическая доступность мазей с ацетатом кортизона

Pharmaceutical Availability of Cortisone Acetate from Ointment

Podłoże maściowe powinno być środkiem obojętnym i nie wywierać działania farmakologicznego (1, 3, 4). Ułatwia ono kontakt substancji leczniczej z naskórkiem oraz penetrację w głąb skóry i od jego jakości zależy w dużym stopniu skuteczność maści (12, 13). Podłoże powinno: 1) być dostosowane do stanu skóry pacjenta, 2) zapewniać efekt terapeutyczny substancji czynnej, 3) nie wpływać na jej chemiczne i fizyczne właściwości, 4) być możliwie trwałe (2, 5, 6, 7, 10, 11).

Uwalnianie środka leczniczego jest cechą charakterystyczną dla każdego odrębnego układu: podłoże—substancja czynna. Metody badawcze *in vitro* pozwalają znaleźć układ maści posiadających optymalne uwalnianie. Dużą rolę odgrywa również dobór podłoża, które umożliwia wprowadzenie do lecznictwa maści o mniejszym stężeniu środka leczniczego, a większym jego uwalnianiu (9).

Celem pracy było zbadanie uwalniania octanu kortyzonu metodą *in vitro* z 1% maści przygotowanych na różnych podłożach.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przygotowano 12 rodzajów maści z octanem kortyzonu, zmikronizowanym w następujący sposób: do słabo ogrzanego mózdzierza odważono odpowiednią ilość substancji, rozpuszczono w mieszaninie metanolu z chlo-roformem (1 : 1) i ucierano do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, po czym dodawano porcjami jałowe podłoże (8). Skład maści podano w tab. 1, oznaczając kolejno symbolami K_I—K_{XII}.

Tab. 1. Skład maści z octanem kortyzonu (g)
Formule 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 /FP IV/	99	94	89								89	94
Wazelina biała /FP IV/				99			79					
Lenolina bezwodna /FP IV/		5	10			54	10					
Euceryna					99							
Parafina płynna /FP IV/						15	10					
Glikol propylenowy						10				25		
Alkohol cetylowy						20						
Glikol polioksy- etylenowy 200								40				
Glikol polioksy- etylenowy 6000								49				
Tween 80								5	15		10	5
Span 80								5	15			
Softisen 602									50	50		
Migliol 812									19	24		

Oznaczanie zawartości

Ilość substancji czynnej w badanych maściach określono spektrofotometrycznie w aparacie Spekronom 195. Na wstępie wyznaczono maksimum absorpcji. W tym celu przygotowano 0,001% etanolowy roztwór octanu kortyzonu i odczytano wartość absorpcji przy długości fali 220—260 nm wobec odnośnika, którym był sam etanol. Dane zestawiono w tab. 2, wykreślając maksimum absorpcji na ryc. 1.

Celem wyznaczenia współczynnika absorpcji, niezbędnego do oznaczenia zawartości substancji czynnej w maściach, przygotowano 10 roztworów octanu kortyzonu o stężeniu 0,001%, odczytano ich wartość absorpcji przy długości fali 240 nm i obliczono średnią. Wyniki oznaczeń zestawiono w tab. 3.

Znając wartość średnią absorpcji przygotowanych 10 roztworów, obliczono współczynnik absorpcji według wzoru:

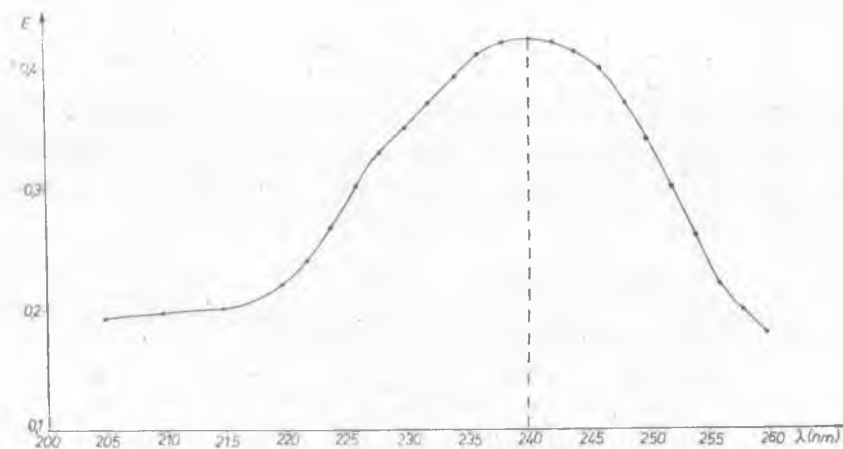
$$a_{240} = \frac{A}{b \cdot c}$$

gdzie: a_{240} — współczynnik absorpcji przy długości fali 240 nm, A —

Tab. 2. Wartość absorpcji 0,001% etanolowego roztworu octanu kortyzonu przy długości fali 200—260 nm

Value of absorption of 0.001% alcoholic solution of acetate cortisone at wave length 200—260 nm

Długość fali nm	Absorbancja E	Długość fali nm	Absorbancja E
200	0,200	236	0,410
205	0,190	238	0,420
210	0,195	240	0,425 _{max}
215	0,200	242	0,420
220	0,220	244	0,410
222	0,245	246	0,400
224	0,270	248	0,370
226	0,300	250	0,340
228	0,330	252	0,350
230	0,350	254	0,260
232	0,375	256	0,220
234	0,390	258	0,200
		260	0,180

Ryc. 1. Maksimum absorpcji dla octanu kortyzonu
Maximum of absorption for the acetate cortisone

średnia wartość absorpcji z 10 pomiarów, b — grubość warstwy roztworu w cm, c — stężenie 10 prób w μg .

Zawartość octanu kortyzonu w wykonanych maściach oznaczono odważając 2,5 g maści, do której dodawano 20 cm^3 etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia maści. Następnie mieszaninę oziębiano w wodzie z lodem, po czym sączono do kolby miarowej pojemności 100 cm^3 . Pozostałość ekstrahowano jeszcze 2-krotnie, biorąc za każdym razem po 20 cm^3 etanolu 95°. Połączone wyciągi uzupełniono w kolbie do 100 cm^3 etanolem i dokładnie mieszano. Z otrzymanego roztworu

Tab. 3. Wartość absorbancji 10 roztworów o stężeniu 0,001% odczytana przy długości fali 240 nm

Value of absorption of 10 solutions acetate cortisone with stiffs of 0.001% at wave length 240 nm

Roztwór	Absorbancja E	Roztwór	Absorbancja E
1	0,425	6	0,425
2	0,430	7	0,430
3	0,425	8	0,425
4	0,435	9	0,430
5	0,425	10	0,425
Średnia			0,427

pobierano do kolby na 10 cm³ próbkę odpowiadającą 200 µg substancji i uzupełniano etanolem.

Wartość absorbancji odczytywano przy długości fali 240 nm wobec roztworu porównawczego otrzymanego przez ekstrakcję samego podłoża. Ilość substancji czynnej wyliczono ze wzoru:

$$c_x = \frac{A_x}{a_{240} \cdot b}$$

gdzie: c_x — stężenie octanu kortyzonu w badanej próbce, A_x — absorbancja dla danej próby przy długości fali 240 nm, a_{240} — współczynnik absorbancji dla roztworu octanu kortyzonu przy długości fali 240 nm, b — grubość warstwy roztworu. Wyniki zestawiono w tab. 4.

Tab. 4. Zawartość octanu kortyzonu w badanych maściach
Contents of acetate cortisone in the investigation ointments

Symbol maści	Zawartość %	Symbol maści	Zawartość %
K _I	105	K _{VII}	101
K _{II}	102	K _{VIII}	100
K _{III}	98	K _{IX}	97
K _{IV}	100	K _X	103
K _V	98	K _{XI}	99
K _{VI}	104	K _{XII}	100

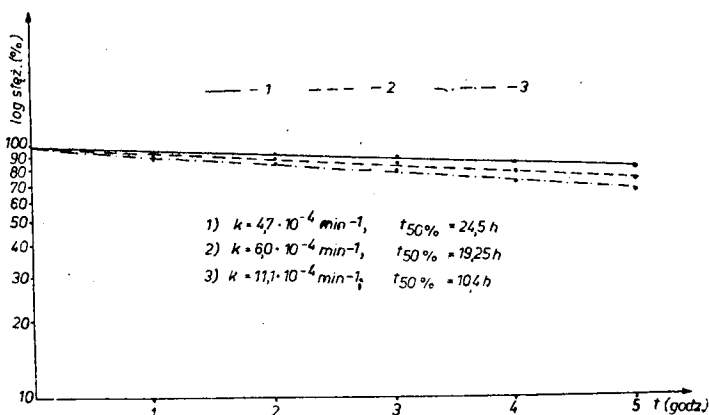
Badanie szybkości uwalniania octanu kortyzonu z maści przeprowadzono w zlewce o pojemności 250 cm³, w której znajdowało się 150 cm³ buforu fosforanowego o pH 5,4. Do buforu na głębokość 1 cm zanurzano rurkę dializacyjną o średnicy 5 cm z rozpiętą błoną dializacyjną do sztucznej nerki grubości 18 µm firmy Enka Glanzstoff RFN. Błone przed zało-

zeniem na rurkę dializacyjną moczo no w wodzie o temp. 37°C przez 30 min. Do badań odważono po 0,5 g maści, którą równomiernie rozprowadzano cieką warstwą na górnej powierzchni błony. Całość umieszczano w termostacie o temp. 37°C . W czasie zerowym rurkę dializacyjną zanurzano w buforze i w równych odstępach czasu, wynoszących 60 min., po dokładnym wymieszaniu, pobierano próbki objętości 10 cm^3 , uzupełniając za każdym razem objętość fazy biorczej taką samą ilością buforu o temp. 37°C . Pobrane próbki wytrząsano 3-krotnie z 10 cm^3 chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe odparowano na łaźni wodnej do sucha. Pozostałość rozpuszczano w 10 cm^3 etanolu i odczytywano wartość absorbancji wobec roztworów porównawczych otrzymanych przez ekstrakcję poszczególnych podłoży.

Ilość substancji czynnej uwolnionej z maści po czasie t obliczano ze wzoru:

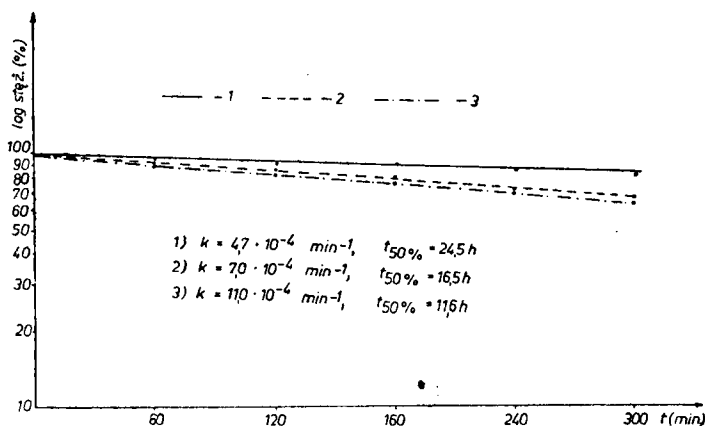
$$M_t = \frac{V}{v} \cdot m_t + \Sigma m_i$$

gdzie: M_t — ilość substancji uwolniona po czasie t , V — objętość roztworu (w cm^3), w którym zanurzona jest rurka dializacyjna z maścią, v — objętość roztworu (w cm^3) pobieranego każdorazowo do dializy, m_t — ilość substancji znaleziona w próbce v , m_i — ilość substancji znaleziona w próbach poprzednio pobieranych. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono na ryc. 2—5.



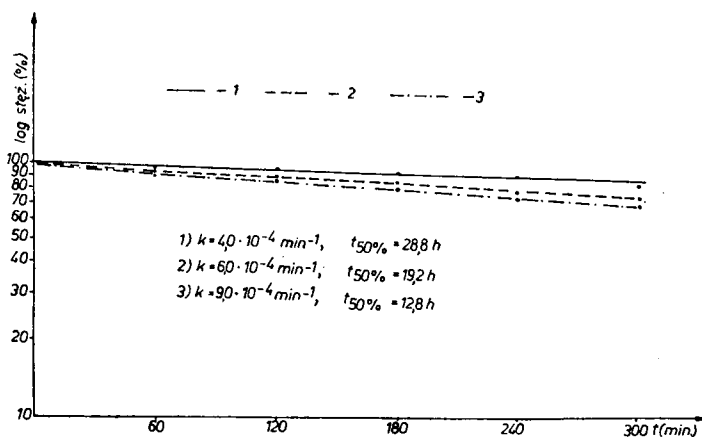
Ryc. 2. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści o podłożu: 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta + 10% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelina żółta + 5% wazeliny bezwodnej

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



Ryc. 3. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści o podłożu: 1 — wazelina żółta, 2 — wazelina żółta + 10% Tweenu 80, 3 — wazelina żółta + 5% Tweenu 80

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



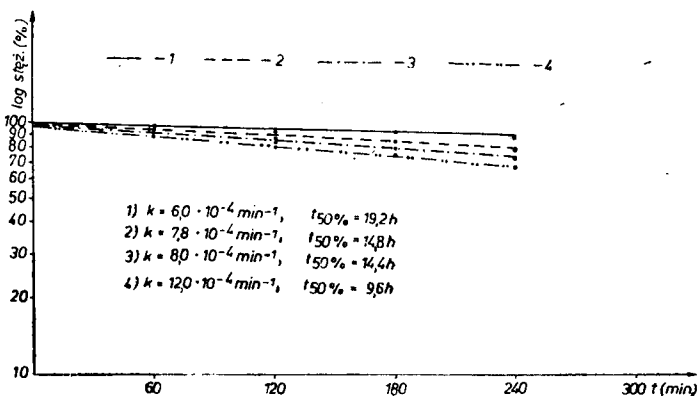
Ryc. 4. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści o podłożu: 1 — wazelina biała, 2 — wazelina biała + 10% lanoliny bezwodnej + 10% parafiny płynnej, 3 — euceryna

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

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Spośród przebadanych maści najmniejszą szybkość uwalniania octanu kortyzonu stwierdzono z wazeliny białej i żółtej. Wyliczone czasy połowicznego uwalniania $t(50\%)$ wynosiły odpowiednio 28,8 i 24,5 godz.

Dodatek 5% lanoliny bezwodnej do wazeliny żółtej bardziej przyspieszał uwalnianie substancji czynnej z podłoża niż dodatek 10%. Mniejszy



Ryc. 5. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści o podłożu: 1 — lanolina bezwodna + 15% parafiny płynnej + 10% glikolu propylenowego + 20% alkoholu cetylowego, 2 — Softisan 602 + 24% Migliolu 812 + 25% glikolu propylenowego, 3 — glikol polioksyetylenowy 6000 + 40% glikolu polioksyetylenowego 200 + 5% Tweenu 80 + 5% Spanu 80, 4 — Softisan 602 + 19% Migliolu 812 + 15% Tweenu 80 + 15% Spanu 80

Dissolution curves of cortisone acetate from ointments: 1 — anhydrous lanolin + 15% liquid paraffin + 10% propylene glycol + 20% cetyl alcohol, 2 — Softisan 602 + 24% Miglyol 812 + 25% propylene glycol, 3 — polyethylene glycol 6000 + 40% polyethylene glycol 200 + 5% Tween 80 + 5% Span 80, 4 — Softisan 602 + 19% Miglyol 812 + 15% Tween 80 + 15% Span 80

wpływ na szybkość uwalniania octanu kortyzonu z wazeliny żółtej stwierdzono przy wprowadzeniu 5 i 10% Tweenu 80.

Lanolina bezwodna i parafina płynna, dodane do wazeliny białej w ilości po 10%, przyspieszały szybkość uwalniania substancji czynnej. Dla tej maści $t(50\%)$ wynosiło 19,2 godz.

Największą szybkość uwalniania substancji czynnej wykazały maści przygotowane na mieszaninie glikoli polioksyetylenowych 200 i 6000 oraz Softisanie 602 i Migliolu 812 z dodatkiem Tweenu 80 i Spanu 80 oraz eucerynie, $t(50\%)$ dla tych maści wynosiło odpowiednio: 14,4, 9,6, 12,8 godz.

Wnioski

1. Podłoża absorpcyjne złożone i żele polioksyetylenowe z dodatkiem tenzydów wykazały lepszą oddawalność octanu kortyzonu aniżeli żele węglowodorowe.

2. Zastosowana metoda zlewkowa przy użyciu błony do dializy i buforu fosforanowego o pH 5,4 umożliwia dobór optymalnego podłoża dla przygotowania maści z octanem kortyzonu.

PIŚMIENNICTWO

1. Chowhan Z. T., Pritchard L.: Release of Corticoids from Oleaginous Ointment Bases Containing Drug in Suspension. *J. Amer. Pharm. Sci. Ed.* **64**, 754, 1975.
2. Ciecierski L.: Hormony kory nadnerczy w miejscowym leczeniu dermatologicznym. *Biul. Inform. „Cefarm”* **19**, 101, 1969.
3. Herman Z., Lipiński B., Ludwicki H.: Badanie uwalniania związków czynnych z podłoży maściowych. *Biul. Inform. Inst. Leków* **26**, 84, 1979.
4. Krówczyński L.: Postacie leków z korykosteroidami. *Farm. Pol.* **24**, 251, 1968.
5. Lippold B. C., Kurka P.: Einfluss von Herstellung und Lagerung auf die Arzneistoff-Freisetzung aus Lösungssalben. *Die Pharmazie* **38**, 347, 1983.
6. Ludwicki H., Sobiczewska M.: Zastosowanie glikoli polietylenowych jako podłoży maściowych. *Biul. Inst. Lek.* **17**, 81, 1970.
7. Mutimer A. N. i wsp.: Modern Ointment Base Technology. Comparative Evaluation of Bases. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* **45**, 212, 1956.
8. Nerlo H., Umer S.: Wpływ podłoży maściowych na szybkość uwalniania octanu kortyzonu. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Sectio D* **35**, 17, 1980.
9. Pogonowska-Wala E., Brandys J.: Symulowanie procesu wchłaniania *in vitro* za pomocą maszyny analogowej. *Farm. Pol.* **34**, 661, 1978.
10. Scott A., Kalz F.: Przenikanie i rozmieszczenie hydrokortyzonu znakowanego C₁₄ w skórze ludzkiej po miejscowym zastosowaniu. *J. Invest. Dermat.* **26**, 149, 1956.
11. Szücsova S. i wsp.: Uvolnovanie lečiv z vybranych mastovych zakladov v pokusoch *in vitro*. *Farmaceuticky Obzor* **45**, 243, 1976.
12. Zimmermann H., Schonborn C.: Die Bedeutung von Corticoiden in der dermatologischen Externis, insbesondere für die Therapie von Mykosen. *Die Pharmazie* **22**, 170, 1967.
13. Zwolińska Z.: Droga absorpcji leku oraz wpływające na nią czynniki. *Biul. Inform. Przem. Farm.* **19**, 807, 1971.

Otrzymano 27 IV 1984.

РЕЗЮМЕ

Применяя метод *in vitro* исследовано освобождение ацетата кортизона из 1% мазей изготовленных на различных основах. Самое лучшее освобождение действующего вещества выступало из мазей изготовленных на смеси полиоксиэтиленовых гликоли 200 и 6000, на Совтизанае 602 и Миглиолю 812 с добавлением Твена 80 и Спана 80. Самое медленное освобождение замечено из белого и желтого вазелина.

SUMMARY

In this work the release of cortisone acetate from 1% ointments prepared by using different ointment bases has been investigated by means of *in vitro* methods. The highest dissolution rate of the active ingredient was found with the ointment prepared with the mixture of 200 and 6000 polyoxyethylene glycols as well as Softisan 602 and Miglyol 812 with an admixture of Tween 80 and Span 80. The least dissolution rate of cortisone acetate was found from yellow and white vaseline.

