

---

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

Henryk NERLO, Stanisława UMER

### Wpływ podłoża maściowych na szybkość uwalniania octanu kortyzonu

Влияние мазевых основ на скорость освобождения ацетата кортизона

Effect of Ointment Bases on Dissolution Rate of Cortisone Acetate

Przez odpowiedni dobór podłoża maściowego kierować można procesem uwalniania środka leczniczego i wpływać na efekt terapeutyczny tej formy leku (1, 2, 3). Problem ten ma szczególne znaczenie w przypadku maści z kortykosterydami o działaniu przeciwzapalnym. Ponieważ w praktyce spotyka się różne stany zapalne skóry, potrzeby współczesnej dermatologii wymagają różnych typów maści.

McCorrison (4), oceniając klinicznie 1% maści z hydrokortyzonem na różnych podłożach stwierdził, że największy efekt terapeutyczny dawały podłoża emulsyjne, zaś podstawy glikolowe okazały się za suche. Według Ciecierskiego (5), najlepsze efekty w schorzeniach z objawami wysuszenia skóry wykazują podłoża tłuszczowe. Znoszą one uczucie napięcia skóry i nie wymagają częstego stosowania. Scott i Kalz (6) oraz Zimmermann i Schonborn (7) badali przenikanie i rozmieszczenie hydrokortyzonu w skórze w zależności od stanu skóry pacjenta oraz typu podłoża użytego do przenoszenia steroidu, a zagadnieniem zależności przenikania kortykosterydów od współczynnika podziału zajmowali się Katz i Shaikh (8) oraz Moës-Henschel i Jaminet (9).

Celem pracy było określenie wpływu wybranych podłoży na szybkość uwalniania octanu kortyzonu metodą *in vitro* oraz przebadanie wpływu lanoliny i Tweenu 80 na szybkość uwalniania octanu kortyzonu z wazeliną żółtej.

#### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przygotowano 1% maści z octanem kortyzonu zmikronizowanym w następujący sposób: do lekko ogrzanego moździerza odważono odpowiednią ilość substancji, rozpuszczano w mieszaninie metanolu z chloroformem



(1 : 1) i ucierano do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, po czym dodawano porcjami jałowe podłoże. Skład podłoża dobierano w ten sposób, aby maści miały odpowiednią konsystencję (10). Glikol polioksyetylenowy 6000 stapiano na łaźni wodnej z dodatkiem glikolu polioksyetylenowego 200, natomiast Softisan 601 z dodatkiem Miglołu 812. Wykonano 12 rodzajów maści, których skład podano w tab. 1, oznaczając kolejno symbolami od  $K_I$  do  $K_{XII}$ .

### Oznaczanie zawartości

Octan kortyzonu w wykonanych maściach oznaczano metodą tetrazoliową. Na wstępie wyznaczono krzywą wzorcową. W tym celu przygotowano etanolowy roztwór podstawowy o stężeniu 1 mg w 1 cm<sup>3</sup>, który pobierano do kolb miarowych o pojemności 50 cm<sup>3</sup> w ilościach odpowiadających 50, 100, 150, 200 i 250 µg substancji. Następnie do każdej z kolbek dodawano po 20 cm<sup>3</sup> etanolu 95° oraz po 2 cm<sup>3</sup> 0,5% etanolowego roztworu chlorku trójfenylotetrazoliowego. Kolbę napełniano azotem, dodawano 2 cm<sup>3</sup> 10% etanolowego roztworu wodorotlenku czterometyloamoniowego i ponownie napełniano azotem. Wymieszane roztwory pozostawiono na 10 min. w ciemnym miejscu. Wartość ekstynkcji odczytywano w spektrofotometrze w 1 cm naczynkach wobec roztworu porównawczego, przygotowanego analogicznie, lecz bez dodatku substancji czynnej. Zawartość octanu kortyzonu w badanych maściach oznaczono odważając 2,5 g maści, do której dodawano 20 cm<sup>3</sup> etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia. Następnie mieszaninę oziębiano w wodzie z lodem i sączono przez zwitek waty do kolby miarowej o pojemności 100 cm<sup>3</sup>. Ekstrakcję powtarzano 3 razy, biorąc po 20 cm<sup>3</sup> etanolu. Połączone wyciągi uzupełniono etanolem i dokładnie mieszano. 10 cm<sup>3</sup> roztworu przenoszono do kolby miarowej o pojemności 100 cm<sup>3</sup>, ponownie uzupełniano i mieszano. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzono w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej.

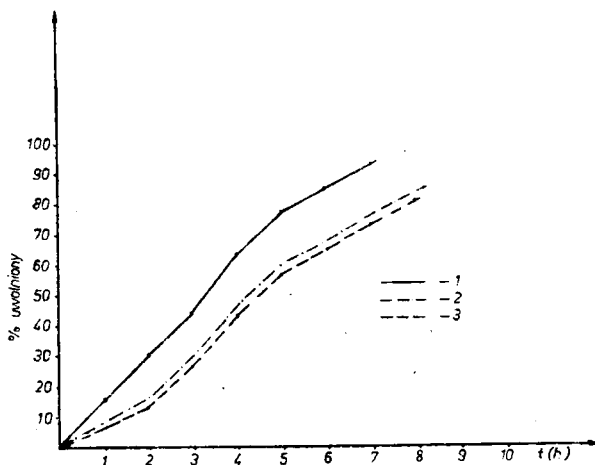
Uwalnianie substancji czynnej badano w zlewce o pojemności 250 cm<sup>3</sup>, w której znajdowało się 150 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Na powierzchni wody unosił się swobodnie krążek teflonowy o średnicy zewnętrznej 5 cm. Wodę mieszano pałeczką mieszadła magnetycznego o długości 4,5 cm i średnicy 0,6 cm, pokrytą teflonem i poruszaną motorem z szybkością 120 obr./min. Zlewkę umieszczano w termostacie w 37°C. Do badań odważano 600 mg maści i równomiernie rozprowadzano cienką warstwą na dolnej powierzchni krążka. W czasie zerowym krążek obniżano do powierzchni wody znajdującej się w zlewce termostatowanej i uruchamiano motor poruszający pałeczkę mieszadła magnetycznego. W 1 godz. odstępach czasu pobierano próbki o objętości 5 cm<sup>3</sup>. Objętość fazy biorczej

utrzymywano na stałym poziomie, dodając 5 cm<sup>3</sup> wody destylowanej po każdym pobraniu próby. Zawartość octanu kortyzonu oznaczano ekstrahując pobrane próby dwukrotnie 5 cm<sup>3</sup> chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe ogrzewano w kolbie miarowej o pojemności 50 cm<sup>3</sup> na łaźni wodnej do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, a do pozostałości dodawano 5 cm<sup>3</sup> etanolu 95°. Dalszy tok oznaczeń przeprowadzano w sposób podany przy wyznaczaniu krzywej wzorcowej. Ilość substancji uwolnionej z badanej maści po czasie  $t$  określano na podstawie jej zawartości w poszczególnych frakcjach i obliczano ze wzoru (11):

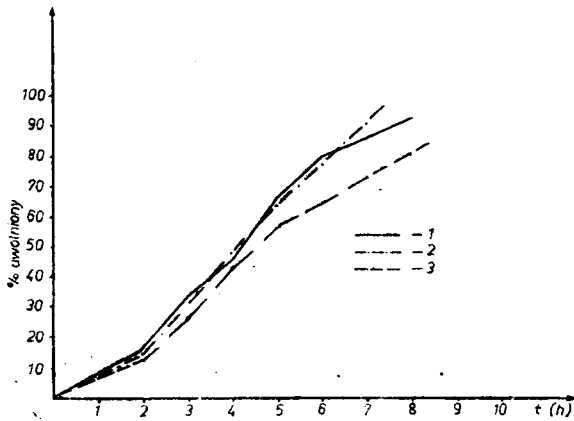
$$M_t = \frac{V}{v} m_t + m_t$$

gdzie:  $M_t$  — ilość substancji uwolnionej po czasie  $t$ ,  $V$  — objętość w cm<sup>3</sup> roztworu, w którym zanurzony jest krążek teflonowy z maścią,  $v$  — objętość w cm<sup>3</sup> roztworu pobieranego każdorazowo do analizy,  $m_t$  — ilość substancji w próbce  $v$ ,  $m_t$  — ilość substancji w próbkach poprzednio pobieranych.

Wyniki oznaczeń przedstawiono na ryc. 1—4.

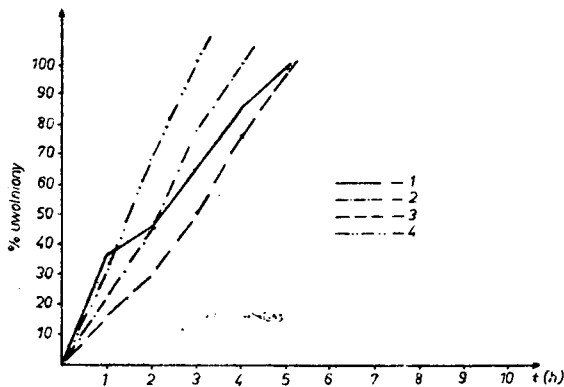


Ryc. 1. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści przyrządzonych na: 1 — wazelinie żółtej, 2 — wazelinie żółtej + 5% Tweenu 80, 3 — wazelinie żółtej + 10% Tweenu 80  
 Dissolution rate of cortisone acetate from the ointments prepared with: 1 — yellow soft paraffin, 2 — yellow soft paraffin + 5% Tween 80, 3 — yellow soft paraffin + 10% Tween 80



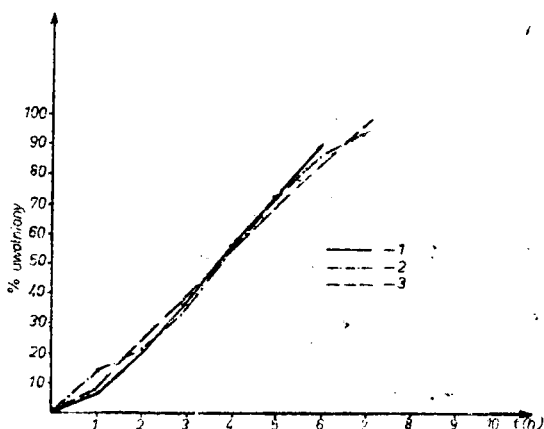
Ryc. 2. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści przyrządzonych na: 1 — wazelinie żółtej, 2 — wazelinie żółtej + 5% lanoliny bezwodnej, 3 — wazelinie żółtej + 10% lanoliny bezwodnej

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



Ryc. 3. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści przygotowanej na: 1 — Softisanie 601 + 10% Migliolu 812 + 5% Tweenu 80 + 5% Spanu 80, 2 — Softisanie 601 + 10% glikolu propylenowego + 10% Migliolu 812, 3 — lanolinie bezwodnej + 15% parafiny płynnej + 10% glikolu propylenowego + 20% alkoholu cetylowego, 4 — glikolu polietylenowym 200 i 6000 + 5% Tweenu 80 + 5% Spanu 80

Dissolution rate of cortisone acetate from the ointments prepared with: 1 — Softisan 601 + 10% Miglyol 812 + 5% Tween 80 + 5% Span 80, 2 — Softisan 601 + 10% propylene glycol + 10% Miglyol 812, 3 — anhydrous lanolin + 15% liquid paraffin + 10% propylene glycol + 20% cetyl alcohol, 4 — polyethylene glycol 200 and 6000 + 5% Tween 80 + 5% Span 80



Ryc. 4. Uwalnianie octanu kortyzonu z maści przygotowanej na: 1 — wazelinie białej, 2 — eucerynie, 3 — podłożu do maści ocznych  
 Dissolution rate of cortisone acetate from the ointments prepared with: 1 — white paraffin, 2 — eucerin, 3 — ophthalmic ointment base

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Spośród przebadanych podłoży najlepszą oddawalność octanu kortyzonu obserwowano w przypadku zastosowania glikolu polioksyetylenowego 200 i 6000 z dodatkiem Tweenu 80 i Spanu 80. Po 3 godz. cała zawartość substancji czynnej przechodziła z podłoża do wody.

Dobre uwalnianie octanu kortyzonu stwierdzono również z podłoży złożonych z Softisanu 601 i Migliolu 812 z dodatkiem po 5% Tweenu 80 i Spanu 80 lub 10% glikolu propylenowego. Z pierwszej maści 99,0% substancji czynnej uwolniło się po 4 godz., z drugiej 98,8% — po 5 godz. badania.

Najmniejsze uwalnianie octanu kortyzonu obserwowano z maści przygotowanej na wazelinie żółtej. Po 8 godz. uwolniło się tylko 80,5% substancji czynnej. Dodatek 5 i 10% Tweenu 80 i lanoliny bezwodnej do wazeliny żółtej zwiększał uwalnianie octanu kortyzonu w ciągu 7 godz. średnio o 16%.

W celu uzyskania powtarzalnych wyników ilościowych do metody tetrazoliowej (wg FP IV) wprowadzono 2-minutowe wysycenie azotem roztworu przygotowanego do oznaczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Chowhan Z. T., Pritchard R.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* **64**, 754—759, 1975.
2. Homorowska H., Myszkorowska H., Paszek T., Biel S.: *Acta Polon. Pharm.* **20**, 205—210, 1963.
3. Szücsova S., Michalov J., Lehky M., Duchkova H.: *Farmaceuticky Obzor* **45**, 243—247, 1976.
4. McCorrison L. R.: *J. Can. Med. Ass.* **70**, 59—63, 1954.
5. Ciecierski L.: *Biul. Inform. Cefarm* **19**, 101—105, 1969.
6. Scott A., Kalz F.: *J. Invest. Dermat.* **26**, 149—158, 1956.
7. Zimmerman H., Schönborn C.: *Die Pharmazie* **22**, 170—173, 1967.
8. Katz M., Shaikh J.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* **54**, 591—594, 1965.
9. Moës-Henschel V., Jaminet F.: *J. Pharm. de Belgique* **30**, 390—404, 1975.
10. Nerlo H., Umer S.: *Acta Polon. Pharm.* **33**, 633—641, 1976.
11. Krówczyński L.: *Zarys technologii postaci leku*. Wyd. III, PZWL, Warszawa 1977, 27.

Otrzymano 24 II 1979.

## РЕЗЮМЕ

Приготовлено 12 серий 1% мази с ацетатом кортизона на различных мажевых основах. Самое скорое освобождение действующего вещества получено из мази изготовленной на основе составленной из полиоксиэтиленовых гликолей 200 и 6000 с добавлением Твеена 80 и Спана 80; весь ацетат кортизона перешел из этой основы до воды в течение 3 часов. Самое медленное освобождение действующего вещества происходило из мази, приготовленной на желтом вазелине; 80,5% ацетата кортизона освобождалось в течение 8 часов.

## 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 out with the ointment prepared with ethylene glycols 200 and 6000, with admixture of Tween 80 and Span 80. The whole amount of cortisone acetate was released from the base into water after 3 hours. A very slow dissolution rate of the active ingredient was found with the ointment prepared with yellow soft paraffin. Only 80.5% of cortisone acetate was found to be released after 8 hours.

