

# Ocena porównawcza fizycznych właściwości farmakopealnych złożonych podłoży maściowych

Monika Gajewska, Lucyna Wolniak, Agnieszka Lisowska, Katarzyna Centkowska, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Monika Gajewska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: mgaj@gumed.edu.pl

Wśród stosunkowo licznych i zróżnicowanych form leku recepturowego obecnie w Polsce najczęściej wykonywaną postacią są maści. Do sporządzania maści zwykle używa się, zgodnie z przepisem podawanym na receptę przez lekarza, prostych podłoży maściowych (wazelina biała lub żółta, smalec wieprzowy i wazelina z lanoliną), niekiedy łączonych ze sobą. Oprócz nich często stosowane są, samodzielnie lub w połączeniu z wyżej podanymi podłożami, podłoża złożone: maść eucerynowa I lub II (do tej pory nazywane euceryną) oraz Lekobaza lub Hascobaza, maść cholesterolowa i maść zmiękczająca [1, 2]. Do sporządzania maści recepturowych bardzo rzadko używa się innych podłoży złożonych opisanych w FP (część narodowa). Praktycznie nie są zapisywane: maść biała, maść emulgująca niejonowa, monostearynianowa, makrogolowa, hydrofilowa i wazelina hydrofilowa. Wynika to być może z braku wiedzy, zarówno wśród lekarzy, jak i farmaceutów, na temat ich składu i właściwości, które przecież wpływają na skuteczność leku dermatologicznego. Tymczasem w trakcie spotkań szkoleniowych obserwuje się żywe zainteresowanie dermatologów przykładami przepisów recepturowych, które mogłyby stosować w praktyce klinicznej.

Celem pracy było wykazanie różnic we właściwościach fizycznych złożonych podłoży podanych w FP X, m.in. tych, od których zależy wartość aplikacyjna i działanie farmakologiczne maści. Zależnie od stanu chorobowego skóry i wybranej przez lekarza substancji leczniczej, każde spośród podłoży farmakopealnych może być klinicznie wskazane. Ponadto mogą być one sporządzane w aptece, gdy inne podłoża (np. typu kremu) są nierefundowane.

## Comparative evaluation of physical properties of complex pharmacopoeial ointment

The aim of study was to compare physical properties of nine compounded ointment bases described in Polish Pharmacopoeia X (national monographs), namely: White ointment, Cholesterol ointment, Emulsifying nonionic ointment, Monostearate ointment, Simple ointment, Hydrophilic petrolatum, Macrogol ointment, Hydrophilic ointment and Cold cream. The research included organoleptic evaluation of the bases (smell and color), determination of water-absorption capacity, consistency, spreadability and rheological properties. Regarding visual examination, all compounded bases were in compliance with pharmacopoeial description. However, Hydrophilic ointment was relatively hard, what resulted in less comfortable withdrawal from a container. Among the studied water-emulsifying type bases the highest water-absorption capacity (370 g/100 g) was determined for Hydrophilic petrolatum and this base was considered as comparable and interchangeable with Eucerin. White ointment and Monostearate ointment were found unsuitable for preparation of ointments containing more than 5% (w/w) of the aqueous phase. The viscoelastic properties of Monostearate ointment were different from other ointment bases, however organoleptic properties of this base were similar to other bases.

**Keywords:** pharmacopoeial compounded ointment bases, physical properties, water-absorption capacity.

© Farm Pol, 2015, 71(7): 405-409

Badaniom poddano dziewięć podłoży maściowych złożonych (wieloskładnikowych), które wykonano zgodnie z opisami zawartymi w monografiach szczegółowych w dziale: *Monografie Narodowe* (FP X). Wyjątkiem była wazelina hydrofilowa i maść cholesterolowa – w ich przypadku wykorzystano dostępne na rynku preparaty handlowe (spełniające wymagania farmakopealne). Badania obejmowały ocenę wizualną podłoży, określenie liczby wodnej, konsystencji, rozciągliwości i właściwości reologicznych.

## Materiały

Badano podłoża farmakopealne: maść białą, maść cholesterolową, maść emulgującą niejonową, maść monostearynianową, maść prostą, wazelinę hydrofilową, maść makrogolową, maść hydrofilową i maść zmiękcżającą (skład podano w tabeli 1). Do ich sporządzenia użyto następujące substancje farmakopealne jakości: alkohol cetylostearylowy, laurylosiarczan sodu, palmitynian cetylu, parahydroksybenzoesan metylu, polisorbitat 60 (produkcji Caelo, Hilden, Niemcy); alkohol stearylowy (A.C.E.F, Fiorenzuola d'Arda, Włochy); glikol propylenowy (POCH S.A. Gliwice); lanolina bezwodna (Amara, Kraków); makrogol 1500, parahydroksybenzoesan propylu (Fluka, Steinheim, Niemcy); makrogol 400 (Aldrich Chemistry, Steinheim, Niemcy); olej rzepakowy, maść cholesterolowa (Pharma Cosmetic, Kraków); monostearynian glicerolu (ICN Pharmaceuticals, California, USA); olejek lawendowy (Laboratorium Galenowe PZF Cefarm, Gdańsk);

Tabela 1. Badane złożone podłoża farmakopealne (FP X)

Nazwa	Symbol	Skład
<b>Podłoża maściowe absorpcyjne</b>		
<i>Unguentum album</i> Maść biała	UA	<i>Cera alba</i> 5,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 95,0 cz.
<i>Unguentum cholesteroli</i> Maść cholesterolowa	UC	<i>Cholesterolum</i> 3,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 18,0 cz. <i>Paraffinum solidum</i> 15,0 cz. <i>Paraffinum liquidum</i> 64,0 cz.
<i>Unguentum emulsificans nonionicum</i> Maść emulgująca niejonowa	UEN	<i>Paraffinum liquidum</i> 10,0 cz. <i>Polysorbatum</i> 60 10,0 cz. <i>Alcohol cetylicus et stearylicus</i> 30,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 50,0 cz.
<i>Unguentum monostearini</i> Maść monostearynianowa	UM	<i>Glyceroli monostearas</i> 10,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 90,0 cz. <i>Propylis gallas</i> 0,02 cz.
<i>Unguentum simplex</i> Maść zwykła, syn. Maść prosta	US	<i>Adeps lanae</i> 10,0 cz. <i>Vaselineum flavum</i> 90,0 cz.
<i>Vaselineum hydrophylicum</i> Wazelina hydrofilowa	VH	<i>Cera alba</i> 8,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 86,0 cz. <i>Cholesterolum</i> 3,0 cz. <i>Alcohol stearylicus</i> 3,0 cz.
<b>Podłoże hydrofilowe</b>		
<i>Unguentum macrogoli</i> Maść makrogolowa, syn. <i>Unguentum polyoxyaethylenicum</i>	UMA	<i>Macrogolum</i> 1500 50,0 cz. <i>Macrogolum</i> 400 50,0 cz.
<b>Krem hydrofilowy</b>		
<i>Unguentum hydrophylicum</i> Maść hydrofilowa	UH	<i>Alcohol stearylicus</i> 25,0 cz. <i>Vaselineum album</i> 25,0 cz. <i>Natrii laurilsulfas</i> 1,0 cz. <i>Propylenglycolum</i> 12,0 cz. <i>Nipagina M</i> 0,025 cz. <i>Nipagina P</i> 0,015 cz. <i>Aqua purificata</i> 37,0 cz.
<b>Krem lipofilowy</b>		
<i>Unguentum leniens</i> Maść zmiękcżająca, syn. <i>Cold cream</i> , <i>Unguentum emoliens</i> , <i>Unguentum refrigerans</i>	UL	<i>Cera alba</i> 8,0 cz. <i>Cetylus palmitas</i> 15,0 cz. <i>Rapae oleum raffinatam</i> 62,0 cz. <i>Aqua purificata</i> 15,0 cz. <i>Lavendulae oleum</i> 0,2 ml

parafina ciekła, wazelina biała, wazelina żółta (Laboratorium Galenowe Olsztyn); wazelina hydrofilowa (Laboratorium Farmaceutyczne Coel, Kraków); wosk biały (Galfarm, Kraków).

## Metody

### Ocena wizualna

Oceniano zapach i barwę badanych podłoży maściowych. Badanie zapachu wykonano według opisu zawartego w FP X (Rozdział 2.3.4. *Określanie zapachu substancji stałych*). Ok. 5 g podłoża rozprowadzano cienką warstwą na szkiełku zegarkowym i pozostawiano na 15 min. Po tym czasie określano zapach z odległości ok. 5 cm.

### Liczba wodna

Badanie przeprowadzono na podstawie opisu zawartego w Farmakopei Polskiej VI w Monografii Ogólnej Postaci Leku *Unguenta*.

Przed rozpoczęciem badania zważono porcelanową parownicę z pistlem. Umieszczono w niej 25 g podłoża. Następnie wprowadzano do niego wodę do chwili, kiedy nie można było jej wemulgować. Parownicę z pistlem i uwodnionym podłożem zabezpieczono folią aluminiową i pozostawiono na 24 godz. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie wydzielone krople wody usunięto z powierzchni podłoża za pomocą bibuły, a parownicę z zawartością ponownie zważono. Liczbę wodną podano jako ilość związanej wody przez 100 g podłoża. Dla każdej maści przeprowadzono dwie próby.

### Konsystencja

Badanie polegało na pomiarze penetracji metalowego stożka w preparacie badanym, umieszczonym w pojemniku o określonym kształcie i wymiarach (penetrometr stożkowy Pn-2; S.P. Precyzja, Bydgoszcz). Pomiar przeprowadzono zgodnie z opisem zawartym w FP X (Rozdział 2.9.9. *Określanie konsystencji za pomocą penetrometru*, metoda B). Próbkę pozostawiono na 24 godz. w temperaturze pokojowej zmieszano przed pobraniem, następnie wypełniono dokładnie pojemnik pomiarowy, nie dopuszczając do utworzenia pęcherzyków powietrza. Głębokość penetracji stożka w podłożu wyrażono w milimetrach. Dla każdego podłoża wykonano 5 pomiarów.

### Rozciągliwość

Badanie polegało na wyznaczeniu powierzchni, jaką zajmie podłoże maściowe pod określonym obciążeniem. Wykonano je za pomocą ekstensometru, który stanowi układ dwóch szklanych płytek, z których dolną jest zaopatrzona w podziałkę milimetrową. Badanie prowadzono w temp. pokojowej (21°C ± 1°C). 1 ml podłoża naniesiono na dolną płytkę ekstensometru, dokładnie na środek. Górną płytką

(masa 167 g) przykryto płytkę dolną i po upływie 1 min odczytano z podziałki 5 promieni powierzchni zajmowanej przez podłoże. Wyliczono średni promień i obliczono pole powierzchni rozsmarowanego podłoża. Następnie obciążano płytkę górną kolejnymi odważnikami o masie 200 g, co 1 min, aż do 1000 g i dla każdego obciążenia dokonywano pomiaru promienia i wyliczenia powierzchni.

### Badanie właściwości tiksotropowych i lepkości strukturalnej

Badanie prowadzono z wykorzystaniem reometru rotacyjnego (typ VT 550, Visco Tester HAAKE, Karlsruhe, Niemcy), stosując układ stożek – płytka (szczelina 0,05 mm).

Pomiar przeprowadzano w temperaturze 20°C, przy rosnącej i malejącej szybkości ścinania w zakresie 0–40 s<sup>-1</sup> (w czasie 30 s). Badanie rozpoczęto po 10 min od nałożenia próbki na płytkę. Dla każdego podłoża wykonano 4 pomiary. Analizowano krzywe płynięcia oraz obliczono różnicę powierzchni pól pod krzywą wstępującą i zstępującą, którą wyrażono jako tiksotropię.

### Wyniki i dyskusja

W ocenie wizualnej sześć spośród siedmiu sporządzonych podłoży odpowiadało wyglądem opisowi farmakopealnemu. Jedynie maść hydrofilowa miała dość twardą konsystencję uniemożliwiającą komfortowe pobranie z opakowania. Po homogenizacji w unguatorze (unguator E/S, Eprus, Bielsko-Biała) w standardowych warunkach pracy (1630 obr./min, 2 min) konsystencja tej maści była bardziej miękka, jednak nadal podłoże kruszyło się i trudno było je pobrać z opakowania. Nie otrzymano także podłoża o zadowalających właściwościach na drodze połączenia faz o temperaturze 70°C w zlewce, mieszając bagietką do zastygnięcia. Pomimo takiej konsystencji, preparat dobrze rozsmarowywał się na skórze i szybko zanikał. Porównanie wyglądu maści hydrofilowej z przykładowym podłożem absorpcyjnym (maścią cholesterolową) przedstawiono na **rycynie 1**.

Wyraźnie wyczuwalny zapach wykazało tylko podłoże z dodatkiem olejku lawendowego, tj. maść zmiękczająca.

Badanie liczby wodnej przeprowadzono dla pięciu z dziewięciu analizowanych podłoży. Pominięto maść hydrofilową i maść zmiękczającą, ponieważ są to podłoża uwodnione (zawierają odpowiednio 37% i 15% wody). Natomiast maść makrogolowa ma charakter hydrofilowy i rozpuszcza się w wodzie. W przypadku maści emulgującej niejonowej po wprowadzeniu wody w ilości odpowiadającej 100% masy użytego podłoża układ przyjął konsystencję mleczka – powstała płynna emulsja typu o/w.



Unguentum cholesteroli (UC)



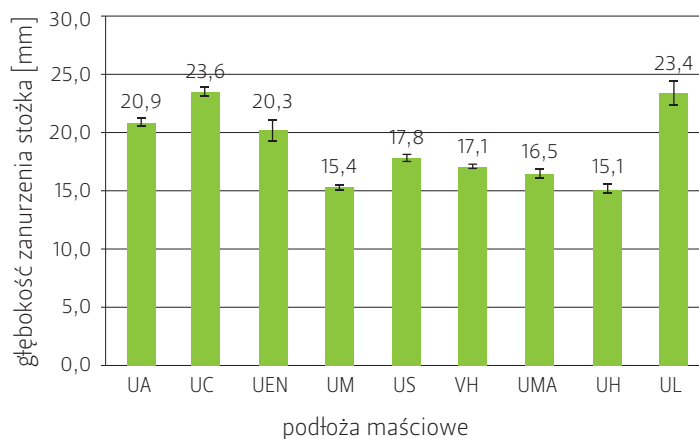
Unguentum hydrophylicum (UH)

**Rycina 1.** Porównanie wyglądu farmakopealnych maści: cholesterolowej i hydrofilowej; fot. z archiwum Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

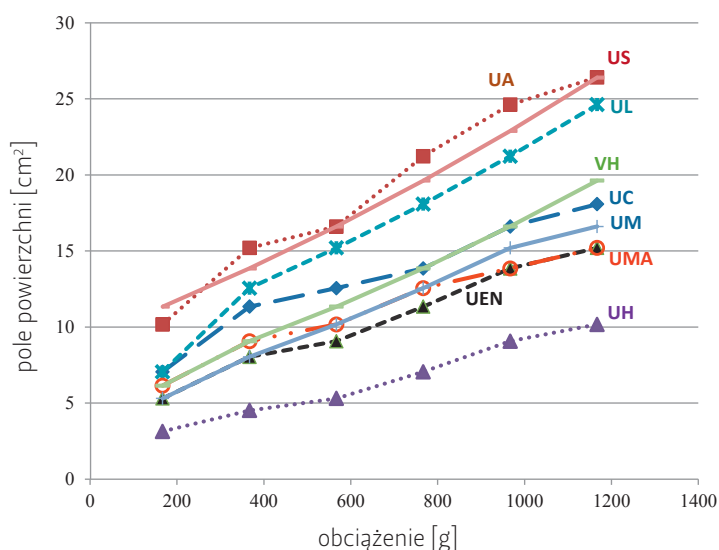
Wśród badanych podłoży o charakterze absorpcyjnym najwyższą liczbę wodną, tj. 370, posiada wazelina hydrofilowa. Liczba ta jest zbliżona wartością do liczby wodnej najpopularniejszego podłoża absorpcyjnego – euceryny, dlatego podłoża te mogłyby być stosowane zamiennie. Skład jakościowy wazeliny hydrofilowej w porównaniu z maścią eucerynową II jest podobny: zamiast alkoholu cetylowego zawiera alkohol stearylowy oraz dodatkowo wosk biały, słaby emulgator w/o, z pewnością wpływający korzystnie na trwałość maści o charakterze emulsji. W trakcie badania wazelina hydrofilowa łatwo emulgowała wodę i po uwodnieniu przyjmowała bardzo lekką, kremową konsystencję.

Wemułgowanie wody do maści cholesterolowej było trudniejsze i wymagało więcej czasu. Znacznie niższą wartość liczby wodnej wykazywało natomiast podłoże dwuskładnikowe na bazie wazeliny, której właściwości absorpcyjne zapewnia dodatek lanoliny bezwodnej (maść prosta). Wosk biały (maść biała) i monostearynian glicerolu (maść monostearynianowa) okazały się słabszymi emulgatorami typu w/o. Te maści nie powinny być wybierane w sytuacji, gdy ilość fazy wodnej, jaka ma być dodana, przekracza 5% masy podłoża.

Badane podłoża zdecydowanie różnią się konsystencją (**rycyna 2**). Bardzo miękkie okazały się:



**Rycina 2.** Konsystencja maści – głębokość zanurzenia stożka penetrometru ( $\bar{x} \pm SD$ , n=5)



Rycina 3. Krzywe rozciągliwości badanych podłoży (rozsmarowywalność)

maść cholesterolowa (UC), maść zmiękczająca (UL), maść biała (UA) i maść emulgująca niejonowa (UEN). Najtwardsze podłoża to maści: makrokolowa (UMA), monostearynianowa (UM) i hydrofilowa (UH).

Tabela 2. Lepkość strukturalna i tiksotropia badanych podłoży

Podłoże	Lepkość [Pa·s] ( $\bar{x} \pm SD$ , n=3)		Tiksotropia
	szybkość ścinania:		
	4,4 s <sup>-1</sup>	20,4 s <sup>-1</sup>	
<i>Unguentum album</i>	93,2 ± 18,6	24,3 ± 2,5	9440 ± 356
<i>Unguentum cholesteroli</i>	201,8 ± 4,0	51,7 ± 1,2	14280 ± 607
<i>Unguentum emulsificans nonionicum</i>	343,5 ± 34,5	112,3 ± 3,1	29017 ± 2340
<i>Unguentum monostearini</i>	345,4 ± 26,1	75,2 ± 5,3	16907 ± 1183
<i>Unguentum simplex</i>	87,3 ± 10,7	23,5 ± 2,0	6789 ± 1183
<i>Vaselineum hydrophylicum</i>	245,0 ± 20,6	59,9 ± 0,8	16337 ± 1217
<i>Unguentum macrogoli</i>	460,6 ± 43,3	94,6 ± 16,4	34477 ± 3442
<i>Unguentum hydrophylicum</i>	186,1 ± 7,2	52,9 ± 5,4	6359 ± 4158
<i>Unguentum leniens</i>	207,6 ± 22,5	48,8 ± 0,6	19023 ± 1497

Tabela 3. Zestawienie wyników badań fizycznych właściwości farmakopealnych złożonych podłoży maściowych

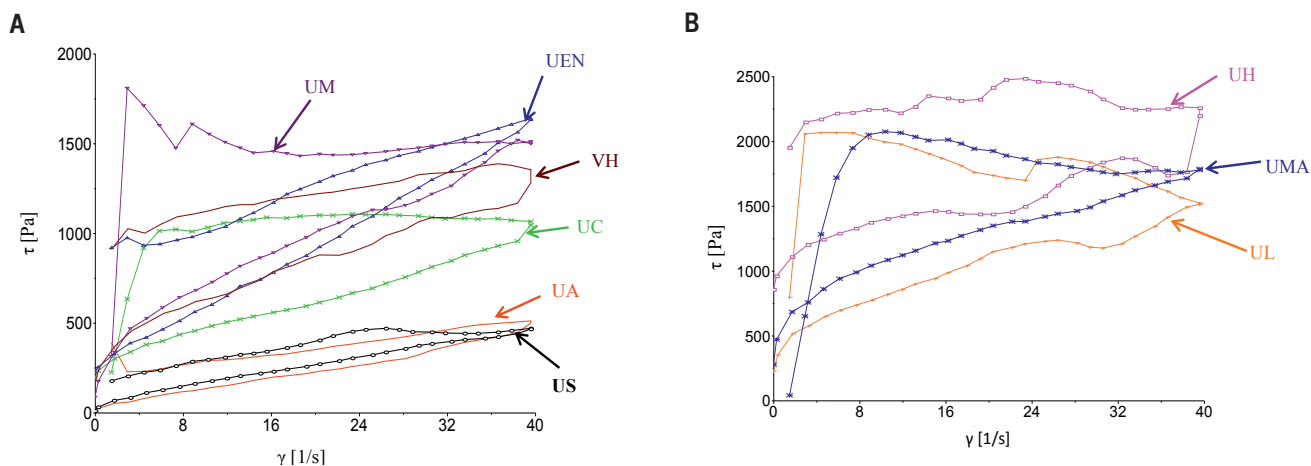
Podłoże	Ocena wizualna*	Zawartość wody (%)	Liczba wodna	Konsystencja	Rozciągliwość	Tiksotropia
<i>Unguentum album</i> (UA)	FP X	-	17,5	miękka	dobra	niska
<i>Unguentum cholesteroli</i> (UC)	FP X	-	111	miękka	średnia	średnia
<i>Unguentum emulsificans nonionicum</i> (UEN)	FP X	-	nb	miękka	średnia	wysoka
<i>Unguentum monostearini</i> (UM)	FP X	-	17,4	twarda	średnia	średnia
<i>Unguentum simplex</i> (US)	FP X	-	57,1	średnia	dobra	niska
<i>Vaselineum hydrophylicum</i> (VH)	FP X	-	370	średnia	średnia	średnia
<i>Unguentum macrogoli</i> (UMA)	FP X	-	nb	twarda	średnia	wysoka
<i>Unguentum hydrophylicum</i> (UH)	niejednorodna twarda konsystencja	37	nb	twarda	słaba	niska
<i>Unguentum leniens</i> (UL)	zapach olejku lawendowego	15	nb	miękka	dobra	średnia

\*Ocena wizualna zgodna z opisem w FP X: biała lub jasnożółta, przeświecająca, jednorodna, miękka masa, bez zapachu; nb – nie badano

Rozciągliwość podłoża maściowego badana przy pomocy ekstensometru pozwala przewidzieć właściwości aplikacyjne. Zależy ona od konsystencji i trwałości struktury wewnętrznej utworzonej przez składniki podłoża. Na rycinie 3 przedstawiono zależność pola powierzchni, na której rozsmarowuje się podłoże od wywieranej siły nacisku. Największą rozciągliwością charakteryzują się maści: biała i prosta, których głównym składnikiem jest wazelina. Równie dobrą rozciągliwość wykazuje maść zmiękczająca, której podstawą jest olej rzepakowy. Podłoża te miały także dość miękką konsystencję. Zdecydowanie najmniejszą rozsmarowywalność wykazała maść hydrofilowa. Podłoże to w badaniu konsystencji okazało się także najtwardsze. Bardzo miękka maść cholesterolowa oraz pozostałe podłoża miały pośrednie właściwości rozciągliwości.

Badane podłoża jako układy nienewtonowskie charakteryzują się granicą płynięcia (rycina 4). We wszystkich przypadkach reogramy miały postać pętli histerezy (nie są identyczne krzywe wstępujące i zstępujące). Wynika to ze zjawiska tiksotropii i świadczy o większym usieciowaniu struktury wewnętrznej i nieodbudowaniu w czasie przeprowadzania badania (przyjmuje się, że dla maści do całkowitej odbudowy niezbędne są nawet 24 godz.) [3, 4].

Najniższą granicę płynięcia wykazywały: maść biała i maść prosta. Choć ich wartość tiksotropii, obliczoną jako różnicę powierzchni pól pod krzywą zstępującą i wstępującą, jest różna, to lepkość dynamiczna pod wpływem działania określonego naprężenia ścinającego jest zbliżona (tabela 2) oraz podobny jest kształt obu pętli histerezy. W przypadku maści hydrofilowej tiksotropia jest także stosunkowo niewielka, lecz lepkość przy działaniu tej samej siły była dwukrotnie większa. Także kształt pętli histerezy jest zbliżony do rejestrowanej dla kremu lipofilowego (maść zmiękczająca) oraz maści makrokolowej. Najwyższą wartość tiksotropii wykazywała maść makrokolowa oraz maść emulsyjna niejonowa.



**Rycina 4.** Krzywe płynięcia absorpcyjnych podłoży maściowych (A) oraz podłoży kremowych i hydrofilowych (B); ( $\tau$  – naprężenie ścinające,  $\dot{\gamma}$  – szybkość ścinania)

Podsumowanie właściwości fizycznych badanych podłoży maściowych przedstawiono w tabeli 3.

### Wnioski

1. W ocenie wizualnej farmakopealne złożone podłoża maściowe odpowiadały stawianym wymaganiom organoleptycznym: były jednorodne, miękkie, białe lub jasnożółte. Wyjątkiem jest maść hydrofilowa (typ emulsyjny podłoża), która charakteryzuje się niejednorodną, dość twardą konsystencją, utrudniającą pobieranie z opakowania, chociaż dobrze rozsmarowuje się na skórze.
2. Maści o miękkiej konsystencji – biała i zmiękczająca – wykazywały najlepszą rozsmarowywalność.
3. Do maści leczniczych typu emulsji w/o może być przeznaczona wazelina hydrofilowa, gdyż bardzo łatwo emulguje wodę, a jej konsystencja po wprowadzeniu maksymalnej ilości wody jest

miękką i ma charakter kremu. Może być ona stosowana zamiennie z euceryną.

4. Maści: biała i monostearynianowa nie powinny być zalecane do sporządzania maści, w skład których wchodzi więcej niż 5% fazy wodnej.
5. Maść absorpcyjna z monostearynianem glicerolu wyróżnia się spośród innych podłoży słabszymi właściwościami lepkosprężystymi. Mimo to właściwości aplikacyjne maści są podobne.

Otrzymano: 2015.04.02 · Zaakceptowano: 2015.05.25

### Pismienictwo

1. Janicki S., Szulc J., Woyczkowski B.: Receptariusz. Warszawa: „Medyk” Sp. z o.o., 1992.
2. Marszał Ł.: Receptura apteczna półstałych postaci leków do stosowania na skórę w teorii i praktyce. Warszawa: Farmapress, 2015.
3. Schramm G.: Reologia. Podstawy i zastosowania. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych PAN, 1998.
4. Brummer R.: Rheology essentials of cosmetic and food emulsions. New York: Springer, 2006.