

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

Władysława Barbara SYKUT

Badanie i kinetyczna ocena działania chłodzącego maści

Исследование и кинетическая оценка охлаждающего действия мазей

Investigation and Kinetic Evaluation of Cooling Effect of Ointments

W farmakopeach wielu państw pod nazwą *Unguentum leniens, refrigerans, emolliens* albo *Cold cream* znajdują się maści chłodzące, stosowane jako podłoża do innych maści lub jako kremy kosmetyczne. Są to emulsje typu W/O. Działanie chłodzące wywierać mogą również maści-emulsje typu O/W. Mechanizm działania chłodzącego zależy od typu emulsji i stosowanych emulgatorów (1, 2, 5, 7, 6). Maści i zawiesiny o działaniu chłodzącym stosowane są w różnych schorzeniach skóry; smarowane na duże powierzchnie skóry ochładzają ją i regulują temperaturę ciała (1, 4, 5, 7, 9).

Moncorps i Schmidt (2) jako pierwsi przeprowadzili badania działania chłodzącego maści *in vivo* i *in vitro* i stwierdzili porównywalność wyników. W r. 1969 List, Braun i Varnhold (3) opracowali prostą metodę badania efektu chłodzącego maści *in vitro* opartą na pomiarach psychrometrycznych. Przebadali oni działanie chłodzące kilku cold-creamów wg przepisów farmakopealnych i stwierdzili, że *Unguentum leniens*, wg DAB 7 i USP XVII, nie wywierają efektu chłodzącego. Schneider i Ritschel (7) przebadali metodą *in vitro* przy pomocy psychrometru wg List, Braun (3) oraz metodą *in vivo* teletermometrem na skórze działanie chłodzące cold-creamu wg USP XVIII i doszli do wniosku, że jest bardzo słabe. Zajęli się więc opracowaniem nowej receptury dla cold-creamu USP. Jak wynika z powyższego, niektóre farmakopee zawierają monografie maści chłodzących, które nie wywierają tego działania. Stwarza to konieczność badania efektu chłodzącego maści, które powinny go wykazywać.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Za pomocą psychrometru własnej konstrukcji postanowiono przebadać działanie chłodzące wybranych maści, emulsji i zawiesin oraz określić kinetykę chłodzenia.

Maści wykonano wg różnych przepisów i recept aptecznych (4, 5, 9, 10). Skład w przeliczeniu na 100 g podano w tab. 1.

Z dostępnych części zmontowano przyrząd działający na zasadzie psychrometru (1, 3, 7, 8). Części psychrometru:

- 1) flaszka Woulffa z trzema górnymi tubusami o pojemności 1 dm³ — Szkło Raso-therm;
- 2) 3 korki gumowe zamykające szczelnie otwory flaszki;
- 3) 2 korki dopasowane szczelnie do otworów zewnętrznych flaszki z otworami na termometry;
- 4) 2 termometry o skali od -10 do $+50^{\circ}\text{C}$.

Tab. 1. Skład maści
Composition of ointments

Składniki maści	Numer maści								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Acidum</i>									
<i>stearinicum</i>				12,5	18,75	22,5			
<i>Alkohol cetylicus</i>					12,5		13,6	13,6	
<i>Ammonium</i>									
<i>hydricum 10%</i>				12,5					
<i>Bentonit</i>									50,0
<i>Cera alba</i>	8,0	8,0	14,0				1,2	1,2	
<i>Cetaceum</i>	10,0	15,0	6,0						
<i>Glycerolum</i>				37,5	12,5				10,0
<i>Glycolum</i>									
<i>propylenicum</i>							8,5	8,5	
<i>Oleum</i>									
<i>Lavandulae</i>		2 krople							
<i>Oleum Rapae</i>		62,0							
<i>Oleum Ricini</i>	5,0								
<i>Oleum Sojae</i>	57,0								
<i>Natrium</i>									
<i>laurylsulfuricum</i>							1,7	1,7	
<i>Paraffinum</i>									
<i>liquidum</i>			55,0			1,25			
<i>Sulfur</i>									
<i>praecipitatum</i>								3,4	
<i>Triaethanola-</i>									
<i>minum</i>					2,5	2,5			
<i>Aqua</i>									
<i>destillata</i>	20,0	15,0	25,0	37,5	65,0	73,75	75,0	75,0	40,0

WYKONANIE POMIARÓW

Flaszkę Woulffa do połowy wypełniano bezwodnym chlorkiem wapnia w gąłkach. Tubus środkowy zamknięto korkiem gumowym. W tubusach zewnętrznych osadzono na tej samej wysokości dwa termometry, kontrolny i pomiarowy. Po ustaleniu się tej samej temperatury na obu termometrach, jeden termometr wyjmowano, równocześnie zatykając szczelnie otwór korkiem gumowym. Na kulkę termometru nakładano

naważkę maści i natychmiast wkładano termometr z korkiem do otworu. Badano efekt chłodzący maści w naważkach 0,5 i 0,1 g. Różnicę temperatur między termometrem kontrolnym i pomiarowym ($\Delta t^{\circ}\text{C}$) odczytywano co 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min. Największą różnicę temperatur oznaczono $\Delta t_{\max}$. Zmiany różnic temperatur $\Delta t^{\circ}\text{C}$ wszystkich badanych maści przedstawiono na wykresach jako funkcję czasu (ryc. 1A i B). Dla maści 1, 2, 3, 4, 5 i 6 zmiany różnic temperatur $\Delta t^{\circ}\text{C}$ jako funkcję czasu przedstawiono jeszcze w skali półlogarytmicznej (ryc. 1C).

Kinetykę procesu chłodzenia opisano równaniami (7, 11):

$$k_0 = \frac{\Delta t_1[^{\circ}\text{C}] - \Delta t_2[^{\circ}\text{C}]}{t_2[\text{min}] - t_1[\text{min}]}$$

$$k_1 = \frac{\ln \Delta t_1[^{\circ}\text{C}] - \ln \Delta t_2[^{\circ}\text{C}]}{t_2[\text{min}] - t_1[\text{min}]}$$

k — jest to stała nachylenia opadającej krzywej chłodzenia. Obliczone wartości k — stałych nachyleń opadających krzywych chłodzenia dla procesów rzędu 0 i 1 oraz maksymalne obniżki temperatur dla maści w naważkach 0,5 i 0,1 i czas chłodzenia podano w tab. 2.

Tab. 2. Maksymalne efekty chłodzące i stałe nachyleń opadających krzywych chłodzenia

Maximum cooling effects and constant values of declining parts of cooling curves

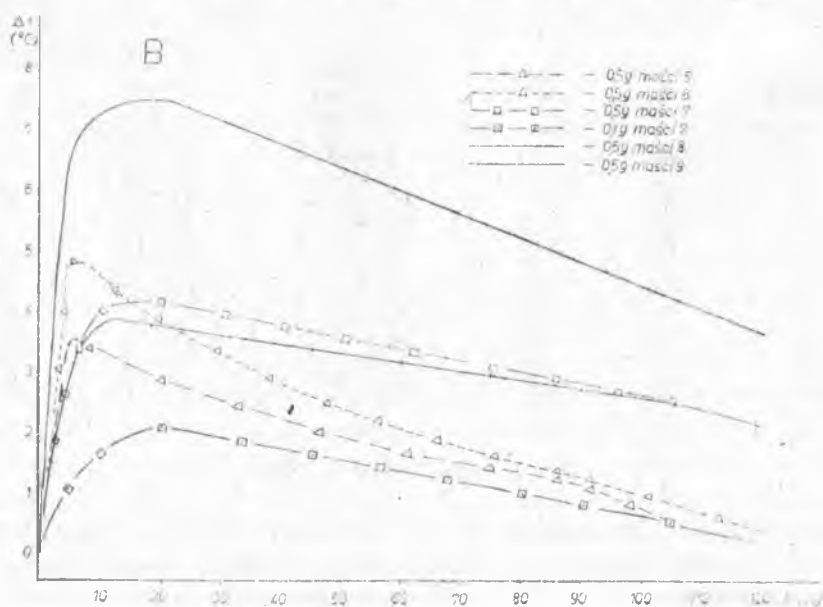
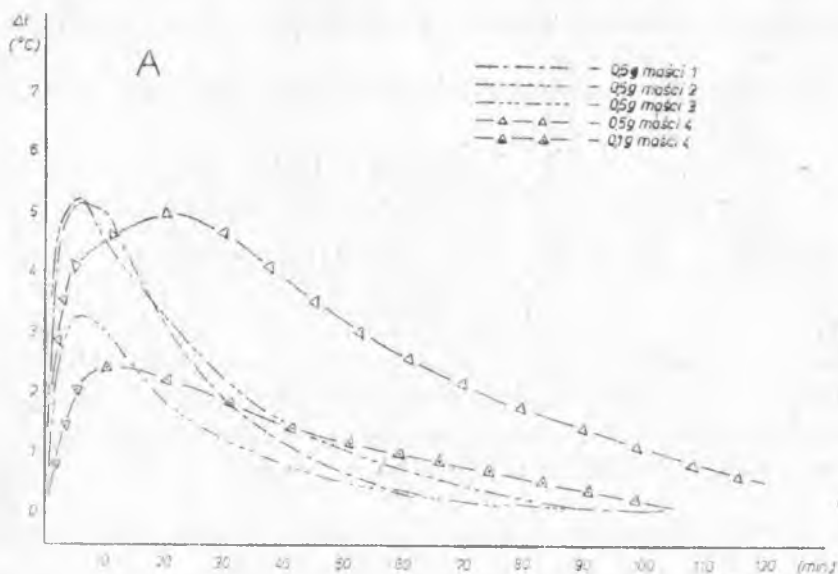
Nr maści	Naważka w g	$\Delta t_{\max}$ w $^{\circ}\text{C}$	Stała nachylenia krzywej chłodzenia	Odcinek prosty krzywej	
				dla Δt w $^{\circ}\text{C}$	w czasie w min.
1	0,5	5,1	$k_1=0,0489$	5,0—0,9	10—45
2	0,5	5,2	$k_1=0,0360$	5,2—0,7	5—60
3	0,5	3,2	$k_1=0,0459$	3,0—0,3	10—60
4	0,5	5,0	$k_1=0,0194$	4,7—1,07	30—105
4	0,1	2,4	$k_1=0,0197$	2,2—1,0	20—60
5	0,5	3,5	$k_1=0,0136$	3,5—1,1	5—90
6	0,5	4,8	$k_1=0,0163$	4,8—1,2	5—90
7	0,5	4,1	$k_0=0,0188$	4,1—2,5	20—105
7	0,1	2,0	$k_0=0,0188$	2,0—0,4	20—105
8	0,5	3,8	$k_0=0,0141$	3,7—2,5	20—105
9	0,5	7,4	$k_0=0,038$	7,4—3,6	20—120

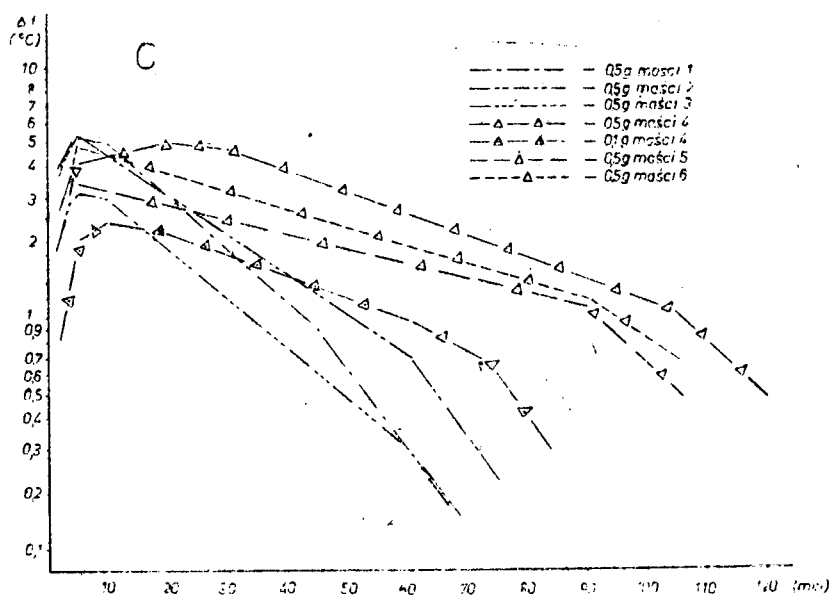
OMÓWIENIE WYNIKÓW

Stwierdzono, że badane maści wykazują działanie chłodzące (ryc. 1A—C). Spadki temperatur i $\Delta t_{\max}$ zależą od ilości badanej maści. Przy 0,5 g są większe niż przy 0,1 g. Największe spadki temperatur $\Delta t_{\max}$ na-

stępują w czasie 5—20 min. Są one jednak różne przy poszczególnych maściach, różny jest także czas chłodzenia.

Największy spadek temperatury $\Delta t_{\max}$ 7,4°C daje po 20 min. zawiesina beztłuszczowa, hydrożel nr 9. Opadająca krzywa chłodzenia przebiega po linii prostej, co wskazuje na proces rzędu zerowego. Maści 7 i 8 — emulsje O/W, zawierające znacznie więcej wody niż maść 9, dają





Ryc. 1. Krzywe chłodzenia; A i B — w skali milimetrowej, C — w skali półlogarytmicznej

Cooling curves: A and B — in millimetric scale, C — in half-logarithmic scale

mniejsze spadki temperatur, ale opadające krzywe chłodzenia wskazują również na proces rzędu zerowego (skala milimetrowa).

Dla pozostałych maści najdłuższe proste odcinki opadających krzywych chłodzenia otrzymano w skali półlogarytmicznej, co wskazuje na proces rzędu pierwszego. Krzywe chłodzenia poszczególnych maści w skali półlogarytmicznej (ryc. 1C) nachylone są pod różnym kątem. Przy większym spadku krzywej chłodzenia szybciej zanika działanie chłodzące, co wyraża się większą wartością stałej k_1 . Załamania opadających krzywych chłodzenia pod ostrzejszym kątem świadczą o kończeniu się procesu chłodzenia.

Proces chłodzenia maści 2, 1, 3 — emulsji typu W/O przebiega inaczej niż maści emulsji 4, 5, 6 typu O/W. Cold-creamy W/O po osiągnięciu maksimum chłodzenia $= \Delta t_{\max}$ — szybciej tracą swoje działanie chłodzące od maści O/W. Określają to większe wartości k_1 dla maści 1, 2 i 3. Cold-cream 2, wg FP IV, najlepiej chłodzący z trzech badanych (nr 1, 2 i 3) osiąga $\Delta t_{\max} = 5,2^\circ\text{C}$ dla 0,5 g po 5 min., $k_1 = 0,0360$, czas chłodzenia 60 min. Maść nr 4 typu O/W osiąga $\Delta t_{\max} = 5^\circ$ dla 0,5 g po 20 min. stała $k_1 = 0,0194$, czas chłodzenia 105 min. Dla maści 4 przedstawiono efekt chłodzenia przy naważkach 0,5 i 0,1 g. Dla 0,1 g maści największy

spadek temperatury wynosi $2,4^{\circ}\text{C}$, dla $0,5\text{ g}$ $= 5^{\circ}\text{C}$. Czas chłodzenia jest krótszy przy mniejszej naważce maści.

Wnioski

1. Wykonany przyrząd na zasadzie działania psychrometru nadaje się do badania efektu chłodzącego maści.
2. Wyznaczono stałe nachylenia opadających krzywych chłodzenia dla poszczególnych maści.
3. Miernikiem oceny działania chłodzącego maści są: maksymalna obniżka temperatury $= \Delta t_{\text{max}}$ dla ustalonej naważki maści oraz k — stała nachylenia opadającej krzywej chłodzenia.
4. Najsilniejsze i najdłuższe działanie chłodzące wykazuje hydrożel 9; Δt_{max} — $0,5\text{ g}$ maści $= 7,4^{\circ}\text{C}$, $k_0 = 0,038$, czas chłodzenia 120 min.
5. Maści emulsje typu O/W przebadane w pracy dłużej utrzymują działanie chłodzące od maści emulsji typu W/O.
6. *Unguentum leniens*, wg FP IV, chłodzi najintensywniej i najdłużej z trzech przebadanych maści typu emulsji W/O. Δt_{max} $5,2^{\circ}\text{C}$ dla $0,5\text{ g}$ maści, $k_1 = 0,0360$, czas chłodzenia 60 min.
7. Działanie chłodzące maści uwarunkowane jest obecnością wody, ale nie zależy od jej ilości, lecz od składu maści.

PISMIENICTWO

1. Ritschel W. A.: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1973, 509.
2. Werchan D., Ludwig R.: Die Pharmazie **27**, 670—672, 1972.
3. List P. H., Braun H., Varnhold H.: Dtsch. Apoth. Ztg. **109**, 685—686, 1959.
4. Münzel K., Büchi J., Schultz O. E.: Galenisches Praktikum. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1959, 583—586.
5. Gstirner F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Enke-Verlag, Stuttgart 1960, 806—808.
6. Del Pozo, Sune J. M.: Galenica Acta **5**, 115ff, 1952.
7. Schneider M. J., Ritschel W. A.: J. Soc. Cosmet. Chem. **23**, 317—358, 1972.
8. Adamczewski I.: Fizyka. PZWL, Warszawa 1962, 195.
9. Modrzejewski F.: Farmacja stosowana. PZWL, Warszawa 1977, 205—206, 250—251.
10. Farmakopea Polska IV. T. II, PZWL, Warszawa 1970, 533.
11. Danek A.: Farmakokinetyczne metody badania leków. Tarchomińskie Zakł. Farm. „Poifa”, Warszawa 1975.

РЕЗЮМЕ

При помощи психрометра исследовано охлаждающее действие девяти разных мазей. Определено показатель оценки охлаждения. Представлено величину максимального эффекта охлаждения — $\Delta t_{\max}$ и k — постоянных наклонов частей опадающих кривых охлаждения.

SUMMARY

Nine different ointments were evaluated for their cooling effect by using a wet-dry bulb thermometer. Cooling rates were determined. The values of maximum cooling effect= $\Delta t_{\max}$ and k — slopes of declining parts of cooling curves were listed.

