

W 7

615

## APLIKÁCIA AKTÍVNYCH HLINIEK VO FARMÁCII\*

LADISLAV ZATHURECKÝ

Ústav galenickej farmácie Slovenskej univerzity v Bratislave

Vo farmácii sa už oddávna používajú mnohé minerálne látky patriace do skupiny aktívnych hliniek, a to buď ako osvedčené liečivá alebo ako pomocné látky, ktoré umožňujú vytvoriť určitú aplikačnú formu lieku alebo zlepšujú jeho fyzikálne vlastnosti, účinok a stabilitu.

V mnohých liekopisoch sú alebo boli z týchto látok oficinálne *Bolus alba* (*Argilla alba*, biela hlinka), *Bolus rubra* (červená hlinka), *Caolinum* (kaolín), *Terra silicea* (infuzóriová hlinka), fullerská hlinka (valchárska hlinka) a niektoré iné.

Väčšinou sa všetky tieto látky pre svoj minerálny charakter používajú ako základná látka piluliek obsahujúcich  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$ , soli ortuti, bizmutu alebo iné liečivá, v prítomnosti ktorých sa organické pomocné látky oksyľčujú a znehodnocujú. Popritom sú hlinky a kaolín pre svoj slabo adstringenčný, antiseptický a vysušujúci účinok aj vhodným základom liečivých zasýpacích práškov určených na vysušovanie ekzémov a rán, ako aj základom kozmetických púdrov. Tvoria i podstatnú súčasť obkladových pást typu Pasta boli glycerinata alebo továrenských výrobkov typu Aphlox, Antiphlogistine atď.

V internej terapii sa biela hlinka popri živočíšnom uhlí používa v značnej miere aj ako orálny adsorbent, ktorý už v ústnej dutine je schopný adsorpcne viazať niektoré druhy patogénnych mikroorganizmov zo skupiny *Streptococcus*, *Corynebacterium diphtheriae* a pod. V žalúdku sa vplyvom kyselín hlinka nasýtená baktériami zasa regeneruje a v tráviacom trakte môže znova pôsobiť ako adsorbent pri preháňaní, črevných infekciách, otravách a ako antacidum.

Okrem klasických aktívnych hliniek nadobúdajú vo farmácii čoraz väčší význam niektoré nové látky, ako je koloidný magnézium-alumíniumsilikát, silikagél a v poslednom čase najmä bentonit, ktorý je z nich najzaujímavejší.

Prvé zprávy o možnosti použiť bentonit vo farmácii pochádzajú z roku 1938. Vtedy referovali Fantus a Dyniewicz [1], že sa im bentonitom podarilo stabilizovať tekutý zásyp a pleťovú vodu obsahujúcu kalamín. Z toho istého roku pochádza zpráva Griffonova [2], že bentonit možno upotrebiť aj na prípravu hydrofilných mastí. Po nich Hubbard a Freeman [3] úspešne použili 5—8% sóly bentonitu na zamedzenie sedimentácie suspenzií obsahujúcich zásaditý dusičnan bizmutitý, kysličník zinočnatý, gáfor, síru a stabilizovali ním nestále emulzie éterických a masných olejov. La Rocca a Burlage [4] dokázali, že pH prostredia, v ktorom je bentonit rozptýlený, má veľký vplyv na viskozitu hydrosólu a aj na jeho stabilizujúci účinok. Zistili, že v alkalickej prostredí sú jeho suspenzie stabilnejšie než v kyslom.

Skutočnosť, že vodné suspenzie bentonitu nad 10% gélovite tuhnú, vytvárajúc látku masťovitej konzistencie, ktorá sa dá upotrebiť ako masťový základ na prípravu značne veľkého počtu dermatologických a kozmetických masťí, dala podnet pre široké uplatnenie bentonitu v dermatológii. Bentonit sa dobre znáša s väčšinou liečivých prísad, ktoré sa pridávajú do masťí. Dosiť je opísaných len veľmi málo prísad, ktoré sú s bentonitom inkompatibilné. Bentonitové masťi dobre lipnú na koži a majú vyhovujúcu kryciu schopnosť. V porovnaní s tukovými a parafínovými masťami majú ešte aj tú veľkú výhodu, že sa z kože alebo rany dajú ľahko odstrániť vlažnou vodou, zatiaľ čo masťi obsahujúce vazelin sa zmývajú olejom pomerne ťažko, najmä z ochlpených miest tela. Veľmi priaznivé výsledky s bentonitovými masťami dosiahli Soldi a Cuccia [5] a Hollander a McClenahan [6], ktorým sa v kombinácii s kyselinou boritou, kyselinou salicylovou a zloženou benzoovou tinktúrou veľmi dobre osvedčili pri liečení chronických mokvavých povrehových rán. Darlington a Guth [7] zistili, že účinok bentonitových masťí obsahujúcich baktericídne prísady je v niektorých prípadoch vyšší než bežne používaných masťí pripravených s vazelinom. Z ďalších autorov Kellog [8] navrhol bentonit ako základ pracovných ochranných masťí proti mazadlám a olejom, Heraldsonovi [9] sa osvedčili bentonitové masťi s prísadou formalínu ako účinný fungicídny prostriedok a Skaugen [10] používal bentonit na zahustenie príliš riedkych masťí obsahujúcich väčší podiel dehtu.

Z údajov literatúry vidieť, že hlavné ťažisko farmaceutického upotrebenia bentonitu je v oblasti liečivých prípravkov určených na externé použitie. Okrem toho však nechýbajú ani údaje o možnosti použiť bentonit ako plnivo a trhaciu látku pri príprave tabliet (Granberg a Benton [11]), ako základnú pilulkovú látku dobrých plastických vlastností (Melichár [12]), ako pomocnú látku pri čírení tekutých extraktov, ako je napr. tekutý extrakt zo sladkého drievka (Hall [13]), na deproteinizáciu očkovacích látok proti niektorým vírusovým ochoreniam atď.

Literatúrne údaje o bentonite boli veľmi lákavé pre pokus vyskúšať ho aj v podmienkach našej farmácie. Preto sme sa od r. 1948 sústavne zaoberali myšlienkou zaviesť bentonit do obehu aj u nás. Pretože však to bola surovina dovážaná z krajín s neplánovaným hospodárstvom, nebolo možné obstaráť bentonit vo väčšom množstve a propagovať ho v bežnej terapii.

Medzitým r. 1949 Bárta, Čáp a Šatava [14] uverejnili zprávu o výskyte metabentonitickej zeminy na východnom Slovensku v obci Kuzmice a zistili a opísali jej typické fyzikálno-chemické a technologické vlastnosti dôležité z hľadiska jej keramického využitia.

Táto zemina vzbudila našu pozornosť, a preto sme si ju r. 1951 obstarali priamo z náleziska. Zistili sme, že v prirodzenom stave, ale ani po výplavení

a vyčistení nemá pre farmáciu väčší význam ako už dávno používaná biela hlinka.

Po experimentálnom overení domnienky, že v prípade kuzmickej zeminy ide o bentonit vápenatý, v ktorom možno v stechiometrických pomeroch substituovať katióny vápnika inými iónmi, pokúsili sme sa vyčistenú kuzmickú zeminu aktivovať najrôznejšími prísadami anorganických aj organických zlúčenín.

V jednom prípade sme získali produkt kvalitami veľmi blízky štandardnému druhu amerického bentonitu farmaceutickej kvality, ktorý uvádza do obehu firma Allan & Comp. Získanú vzorku aktivovaného bentonitu sme preskúšali podľa noriem uvedených v USP XIV (United States Pharmacopoeia XIV) a zistili sme, že aktivovaný kuzmický bentonit vyhovuje väčšine akostných ukazovateľov kladených na bentonit a v troch prípadoch ich dokonca prevyšuje (farbou, tvorbou gélu a stabilitou suspenzie).

S týmto druhom aktivovaného kuzmického bentonitu sme prišli k farmaceutickému hodnoteniu.

Lekárňam aj farmaceutickej hromadnej výrobe liečivých prípravkov tvorených suspenziami chýbal u nás dlho účinný, fyziologicky neškodný stabilizátor, ktorý by sa dal upotrebiť na zamedzenie ich sedimentácie, hoci homogenita farmaceutického prípravku je požiadavkou zásadnej dôležitosti, pretože od nej závisí presnosť dávkovania a spoľahlivosť terapeutického účinku.

Prísadou 6% bentonitu sme stabilizovali suspenziu zloženia:

Bismuthi subnitrici	4,00
Tannini albuminati	6,00
Aquae ad	100,00

tak, že do 48 hodín nejavila ani najmenšiu zmenu, hoci bez bentonitu začali nerozpustné liečivá sedimentovať hneď v prvých minútach po zhotovení a po 2 hodinách vrstva oddelenej vody dosiahla 68 ml.

Rovnako bezpečne stabilizuje prísada 6% bentonitu Lotio calaminae zloženia:

Calaminae	15,00
Zinci oxydati	5,00
Glycerini	5,00
Aquae ad	100,00

Na zabránenie sedimentácie tekutého zásypu i na odstránenie jeho zrednutia po pridaní dechtových prípravkov stačí pridať 5% bentonitu. Rovnaké množstvo bezpečne stabilizuje aj vodnú suspenziu síranu bárnateho používanú pri röntgenovej diagnostike.

Z iných liečivých prípravkov sme pripravili prísadou 5% bentonitu veľmi stabilné 10% emulzie z olivového, ricínového, slnečnicového, ľanového a rybieho oleja a tekutého parafínu.

Hlavnú pozornosť sme však sústredili na prípravu vhodného nemastiaceho masťového základu. Ukázalo sa, že 20—25% hydrogély majú vyhovujúcu masťovú konzistenciu. Aby sa spomalilo ich vysychanie, pridávali sme k nim 10% glycerínu a ako konzervans na zabránenie plesnivenia sme pridali 0,3% metylparabénu.

Dobre sa nám osvedčili tieto dva druhy masťových základov:

I. Bentoniti	20,00	II. Ung. bentoniti I	85,00
Glycerini	10,00	Vaselini flavi	15,00
Methylparabeni	0,30		
Aquae ad	100,00		

Obidva tieto masťové základy sú tvorené sklovito lesklou šedou masťovitou látkou, ktorá sa dobre natiera na kožu a dobre na nej lípne. Natretá na kožu v hrubej vrstve a chránená obväzom nevysycha a po skončení terapie sa dá dobre z nej zmyť. Test na dráždivosť vykonaný v sérii troch králikov na normálnej a skarifikovanej koži a na sliznici spojivkového vaku bol veľmi priaznivý. Aj predbežné klinické skúšky vykonané na dermatologickej klinike dokázali, že ide o masťové základy, ktoré dobre znášajú aj precitliveli pacienti.

S týmito masťovými základmi bolo pripravených 12 druhov liečivých masťí. Z nich masť obsahujúca 10% kyseliny boritej a masť s 5% bielym precipitátom sa porovnávali s masťami rovnakého zloženia, ktoré však boli pripravené s vazelínom. Masťi pripravené s bentonitovým masťovým základom I, resp. II mali vyšší bakteriídny účinok než masťi pripravené s vazelínom.

Najnovšie skúšame bentonit ako plnivo a trhaciu látku pri príprave rôznych druhov tabliet. Dosiahli sme s ním dobré výsledky, najmä ak sa kombinuje obyčajný a sušený bentonit v určitom pomere s organickými plnivami v prítomnosti niektorých slabých organických kyselín. Uspokojivé výsledky sme dosiahli aj pri zisťovaní adsorpčnej schopnosti bentonitu, ktorá oveľa prevyšuje adsorpčné vlastnosti bielej hlínky.

Tým, čo tu bolo povedané, nie sú, pravda, ani zďaleka vyčerpané všetky možnosti, ako možno bentonit vo farmácii upotrebiť.

Zostáva ešte prebádať, do akej miery by sa dal upotrebiť priamo v terapii ako antacidum alebo ako vymieňač iónov, vo farmaceutickej chémii ako vhodný materiál pre chromatografiu atď.

Na základe týchto novozískaných poznatkov o možnosti využiť bentonit vo farmácii, navrhli sme už pred rokom Slovakofarme, n. p., v Hlohovci výrobu bentonitu farmaceutickej kvality z kuzmickej zeminy navelko a súčasne sme Liekopisnej komisii pri Ministerstve zdravotníctva, ktorá pripravuje nové vydanie Čs. liekopisu, podali návrh pojať bentonit ako oficiálne liečivo do Čs. liekopisu 2, ktorý nadobudne platnosť r. 1955. Kuzmický bentonit aktívovaný naším postupom v Slovakofarme bol na základe tohto návrhu pojatý do

Čs. liekopisu, v ktorom budú o ňom dva články, a to článok Bentonitum, zapodievajúci sa všeobecne jeho chemickými a fyzikálnymi vlastnosťami, a článok Magma bentoniti, určujúci náležitosti 5% hydrosólu bentonitu, ktorý sa má používať na stabilizáciu nestálych farmaceutických suspenzií. Pojatím bentonitu do liekopisu stane sa táto surovina oficiálnym liečivom na našom štátnom území, a pretože ho máme k dispozícii dostatočné množstvo z domácich surovín, otvára sa mu voľná cesta k plnému terapeutickému využitiu.

### Súhrn

Po všeobecnom prehľade použitia minerálnych látok patriacich do skupiny aktívnych hliniek vo farmácii podáva autor zprávu o vlastných pokusoch s aktivovaným kuzmickým bentonitom, ktorý možno použiť napr. ako účinný fyziologicky neškodný stabilizátor suspenzií liečiv alebo ako nemastiaci masťový základ. Kuzmický bentonit aktivovaný postupom, ktorý vypracoval autor, bol pojatý do Čs. liekopisu 2.

### ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВНЫХ ГЛИН В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ЛАДИСЛАВ ЗАТУРЕЦКИЙ

Кафедра технологии галеновых препаратов Словацкого университета, Братислава

#### Выводы

Дан общий перечень применения минеральных веществ, принадлежащих в группу активных глин, в фармацевтическом деле. После того автор занимается результатами собственных опытов над активированным bentонитом из с. Кузмиче. Этот bentонит возможно применять в качестве длительно действующего, физиологически безвредного стабилизатора суспензий лекарственных препаратов или как нежирное основание мазей. Bentonit из с. Кузмиче, активированный по методу автора, включен в чехословацкую фармакопею.

### DIE ANWENDUNG VON BLEICHERDEN IN DER PHARMAZIE

LADISLAV ZATHURECKÝ

*Institut für galenische Pharmazie der Slowakischen Universität in Bratislava*

#### Zusammenfassung

Nach einer allgemeiner Übersicht über die pharmazeutischen Anwendungen von bleicherdenartigen Mineralstoffen berichtet der Verfasser über eigene Versuche mit dem aktivierten Bentonit aus Kuzmice, Ostslowakei. Der Kuzmice-Bentonit ist als ein physiologisch unschädlicher Heilmittelsuspensionen-stabilisator von andauernder Wirkung und als eine fettfreie Salbengrundlage verwendbar. Der nach dem Verfahren des Verfassers aktivierte Kuzmice-Bentonit ist in die Pharmacopoea bohemoslovenica ed. 2. aufgenommen worden.

## LITERATÚRA

1. Fantus, Dyniewicz, J. Amer. Pharm. Ass. 27, 878 (1938).
2. Griffon, J. Pharm. Chim. 27, 159 (1938).
3. Hubbard, Freeman, cit. podľa USD 24, 140, Philadelphia 1950.
4. La Rocca, Burlage, cit. podľa USD 24.
5. Soldi, Cuccia, cit. podľa 6.
6. Hollander, Mc Clenahan, J. Invest. Dermatol. 11, 127 (1948).
7. Darlington, Guth, J. Amer. Pharm. Ass. Pract. Ed. 11 82 (1950).
8. Kellog, cit. podľa 6.
9. Heraldson, cit. podľa 6.
10. Skauen, J. Amer. Pharm. Ass., Pract. Ed. 12, 174 (1951).
11. Granberg, Benton, J. Amer. Pharm. Ass., Scient. Ed. 38, 648 (1949).
12. Melichar, súkromné oznámenie.
13. Hall, J. Amer. Pharm. Ass. 41, 43 (1952).
14. Bárta, Čáp, Šatava, Chem. zvesti 3, 279 (1949).
15. United States Dispensatory, 24. vydanie (USD 24), Philadelphia 1950.

XII - 11

606.32 664.1

### APLIKÁCIA AKTÍVNYCH HLINIEK V CUKROVARNÍCTVE\*

JURAJ RÁCIK

*Cukrovar v Sládkovcovce, národný podnik*

Odfarbovací účinok aktívnych hliniek chemicky upravených bol známy už dávnejšie a prakticky ho využili najmä v priemysle olejárskom. V rade novších aplikácií aktívnych hliniek je zaiste zaujímavý ich účinok na produkty cukrovarníckej technológie. Adsorpčné deje, ktoré prebiehajú v cukorných roztokoch na aktívnom povrchu hliniek, v dôsledku súčasnej adsorpcie vody a vzhľadom na zložitý systém komponentov tvoriacich vzájomne tekutú fázu nadobúdajú komplikované formy. Pokusy vykonané za účelom charakterizovať veľkosť adsorpcie farby a elektrolytov vo vodnom prostredí poukazujú na zreteľne depresívny účinok prítomnej sacharózy.

V súhlase s potrebami cukrovarníckej prevádzky pri aplikácii aktívnych hlinitých materiálov je dôležité uvedomiť si základnú skutočnosť, že pre cukrovarníka je rovnako významný nielen stupeň dosiahnutého odfarbenia, ale aj chemické dôsledky styku hliniek s cukornými šťavami. Zistilo sa totiž, že hlinky chemicky upravované, aj keď majú len nepatrný obsah minerálnej kyseliny, spôsobujú za prevádzkových podmienok taký rapidný rozklad sacharózy, že ich praktické upotrebenie je vopred vylúčené. Rozklad sacharózy aktívnymi hlinkami je všeobecný, len veľkosť rozkladného účinku je rôzna