

KUZMICKÝ BENTONIT AKO SÚČASŤ HYDROFILNÝCH (VODOU ZMYTEL- NÝCH) MASŤOVÝCH ZÁKLADOV A MASTÍ

L. ZATHURECKÝ, Z. GRUNTOVÁ, G. SOMOSKEÖY

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej
akadémie vied v Bratislave

Úvod

V predchádzajúcich prácach [1, 2, 3] sme referovali, že sa nám alkalicou aktiváciou kuzmického metabentonitu uhličitanom sodným a roztokom chlorovodíka podarilo pripraviť bentonit, ktorý sa vo všetkých kvalitatívnych ukazovateľoch vyrovná dobrým druhom zahraničných bentonitov používaných na farmaceutické účely. Opísali sme vlastnosti tohto bentonitu a vyskúšali ho na prípravu niekoľkých liečivých prípravkov určených na vnútorné i vonkajšie použitie.

V cudzine sa s bentonitom dosiahli obzvlášť dobré výsledky najmä v dermatológii, ako o tom svedčia zprávy [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Sami sme v súvislosti s kuzmickým bentonitom referovali o úspešnej stabilizácii tekutých zásypov obsahujúcich rozličné druhy dechtov [11], o jeho vhodnosti na prípravu pracovných ochranných mastí proti benzínu [12] a o dobrých výsledkoch dosiahnutých s dvoma masťovými základmi tvorenými 20 % hydrogélmi kuzmického bentonitu, z ktorých jeden bol bez tukových a parafinických prísad, kým druhý obsahoval 15 % vazelínu [1].

Tieto dva druhy masťových základov sme v poslednom čase obmenili v zmysle nových poznatkov o tzv vodou zmyteľných alebo hydrofilných masťových základoch založených na existencii komplexných emulgentov. Kombináciou bentonitu vo funkcii emulgenta *o/v* s cetylalkoholom ako emulgentom *v/o* sme vytvorili komplexný emulgent s hydrofilno-lipofilnou rovnováhou upravenou tak, že po pridaní tekutého parafínu, žltého vosku a vody vzniká emulzná masť typu *o/v*, ktorej konzistenciu možno vodou meniť od pastovitej po krémovitú.

Prednosťou tohto typu hydrofilných masťových základov oproti doteraz u nás používaným bezvodým masťovým základom (napr. vazelín) a absorpčným masťovým základom (napr. cholesterínová a cetanolová masť) je:

- a) že sa dajú ľahko odstrániť z kože aj odevu vodou,
- b) dobre sa miešajú s vodnými roztokmi liečiv,
- c) absorbujú serózne výlučky rán a umožňujú ich odparovanie, ako aj odparovanie vody tvoriacej kontinuálnu fázu emulzie *o/v*, čím dochádza k ochladzovaniu prekrvených a zapálených miest poranenej alebo ináč patologicky zmenenej kože,

- d) umožňujú vo zvýšenej miere uvoľňovanie liečiva do prostredia, s ktorým sú v styku,
- e) majú dokonalý estetický vzhľad.

Experimentálna časť

Zmiešaním cetylalkoholu, žltého vosku, tekutého parafínu a bentonitu pri 70 °C a vymiešaním zmesi do vychladnutia sme pripravili bezvodý bentonitový mastový základ, ktorý v tejto forme nie je vhodný na dermatologické použitie, ale podobne ako vosky Lanette N, Lanette SX alebo Pharmasan I—IV tvorí akýsi druh mastovej konzervy. Z nej možno kedykoľvek podľa potreby vytvoriť vodnatý hydrofilný bentonitový mastový základ pridaním až 52,50 % vody, teplej asi 70 °C, ktorú viala v podobe emulzie *o/v*. Po vymiešaní vznikne bledožltá masť slabej vône po včelom vosku. Natretá na kožu v hrubej vrstve má chladivý účinok. Dôkladne roztréta zanecháva na nej matný povlak, ktorý sa dá ľahko odstrániť umytím kože vlažnou vodou. Zatiaľ čo bezvodý bentonitový mastový základ možno v obvyklých obaloch uskladňovať neobmedzene dlhý čas, vodnatý mastový základ je ohrozený jednak mikroorganizmami, jednak vysychaním. Proti invázii mikroorganizmov, najmä zo skupiny plesní, možno ho chrániť prísadou 0,3 % metylparabénu alebo 0,2 % zmesi metylparabénu a propylparabénu (2 1) a proti vysychaniu uchovávaním v dobre tesniacich nádobách.

50 g pripraveného emulzného bentonitového mastového základu sme hneď po príprave uložili paralelne do porcelánového téglika a do hliníkovej tuby a počas 6 mesiacov sme sledovali jeho stabilitu zisťovaním pH, jódového čísla, peroxydového čísla a straty vody vysychaním.

V priebehu 6 mesiacov uskladnenia vodnatých bentonitových mastových základov nedochádza k podstatným zmenám v hodnotách najdôležitejších konštánt. Aj vysychaniu emulzie s plynulou vodnou fázou (*o/v*) sa dá účinne zabrániť, keď sa mastové základy uchovávajú v dobre tesniacich kovových tubách.

Ak sa na prípravu bentonitových mastových základov používajú namiesto vody tlmivé roztoky s pH od 2,2 do 8 pripravené podľa ČsL 2, dochádza k pomerne malým výkyvom pH okolo hodnoty 6,6, čo je aktuálna acidita bentonitových mastových základov pripravených s vodou.

S tlmivými roztokmi, ktoré majú pH nižšie než 4, bentonitové mastové základy sa nedajú pripraviť, pretože dochádza k porušeniu ich koloidnej štruktúry. Pomerne malé kolísanie pH mastových základov v prítomnosti tlmivých roztokov s rôznym pH svedčí o značnej zásobe vymeniteľných iónov v molekule bentonitu a o veľkej stabilite bentonitových hydrogélů, čo je v súlade s našim predchádzajúcim pozorovaním [3].

Ďalej sme zisťovali, ako sa znáša bentonitový hydrofilný mastový základ s rozličnými v dermatológii bežne používanými liečivami. Z 21 skúšaných liečiv možno s bentonitovým mastovým základom spracúvať tieto: amidochlorid ortuťnatý a žltý kyslíčnik ortuťnatý, síru, zásaditý galan a dusičnan bizmutitý, kyslíčnik zinočnatý, ichtamol, diacetylaminoazotoluol, benzokaín, sulfatiazol, zmes undecylénanu zinočnatého s kyselinou undecylénovou. Jód sa dá síce spracovať, ale ľahko z masti uniká aj cez tuby.

Nemožno s týmto mastovým základom pripraviť masti, ktoré obsahujú metylester kyseliny salicylovej, mentol, gáfor a peruánsky balzám. Masti s obsahom dusičnanu strieborného a tanínu sa síce spracúvajú dobre, ale hneď po príprave tmavnú. Neodporúča sa pripravovať bentonitové masti ani s kyselinou boritou, kyselinou salicylovou a s fenolom, pretože emulzie sa po určitom čase pri natieraní na kožu lámu.

Mastový základ je v prípravkoch používaných na kutánnu aplikáciu vehikulom, ktoré popri tom, že dáva liečivým mastiam potrebnú mastovitú konzistenciu, rozhoduje aj o terapeutickom účinku liečiv spracovaných do mastí, a to podľa toho, ako vplýva na ich uvoľňovanie v mieste aplikácie, prípadne na ich perkutánnu penetráciu a resorpciu.

Od tých čias, čo sa potvrdilo, že medzi terapeutickým účinkom mastí, a to predovšetkým antiseptických mastí, a schopnosťou mastového základu uvoľňovať liečivo je priamy vzťah [13], boli vypracované rozličné metódy, ktorými možno in vitro aj in vivo sledovať rýchlosť a rozsah uvoľňovania liečiva z mastového základu. O technickom uskutočnení modelových a biologických skúšok sme už referovali [14].

Jeden z týchto modelových testov sme upotrebili aj na posúdenie vhodnosti emulzného bentonitového mastového základu na prípravu masti obsahujúcej 1 % chloramfenikolu. Bol to mikrobiologický test na agarových pôdach. Testovacími mikroorganizmami boli *Staphylococcus pyogenes aureus* a *Escherichia coli*. Kmene sme vyočkovali

Tabuľka 1

Druh mastového základu	Rozmer inhibičného kruhu za 24 hodín, udaný v mm, s testovacím mikroorganizmom	
	<i>Staphylococcus pyogenes aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
1. bentonitový emulzný mastový základ	13,5	22,0
2. žltý vazelín	7,8	6,3
3. cholesterínová masť bezvodá	7,2	4,6
4. cetanolová masť bezvodá	13,2	6,6
5. monoglyceridová masť bezvodá	14,2	8,6
6. cetanolová masť vodnatá	13,2	6,6
7. monoglyceridová masť vodnatá	14,0	10,6
8. Beelerov hydrofilný mastový základ	18,3	15,0
9. Gibsonov hydrofilný mastový základ	17,0	13,6
10. Haldaneov hydrofilný mastový základ	16,7	14,0
11. hydrofilný mastový základ USP XIV	16,1	14,6
12. lanetteový hydrofilný mastový základ	18,4	14,0
13. švédsky hydrofilný mastový základ	15,3	15,3
14. univerzálny hydrofilný mastový základ	15,5	15,0
15. akvasorbový hydrofilný mastový základ	14,5	11,6

z 8 hod. bujónových kultúr na agarové pôdy na Petriho miskách a do pohárikových otvorov o priemere 15 mm sme umiestili po 0,2 g masti tak, aby priliehala rovnomerne na celý vnútorný obvod pohárika. Platne sme vložili do termostatu vyhriateho na 37 °C a inhibičné kruhy okolo mastí sme merali po 24 hodinách.

Rozsah uvoľňovania chloramfenikolu z bentonitového mastového základu sme porovnávali s množstvom chloramfenikolu uvoľneného 13 inými mastovými základmi, z ktorých jeden bol tvorený vazelinom, tri bezvodými absorpčnými mastovými základmi, dva emulziou *v/o* a zvyšujúcich sedem hydrofilnými mastovými základmi používanými v zahraničí.

Ako uvoľňovali všetky tieto mastové základy chloramfenikol, vidieť z tab. 1.

Ak sa účinnosť 1 % chloramfenikolových mastí posudzuje podľa toho, ako brzdia rozmnožovanie kolónií žltého streptokoka na agarových pôdach, z tab. 1 vyplýva, že emulzný bentonitový mastový základ uvoľňuje asi 2 krát toľko chloramfenikolu ako žltý vazelin a bezvodá cholesterinová masť, približne toľko ako ostatné bezvodé a vodnaté absorpčné mastové základy a vo všeobecnosti menej ako väčšina známych hydrofilných mastových základov. Ak sa však účinnosť chloramfenikolových mastí posudzuje podľa inhibičných kruhov na pôdach inokulovaných *Escherichia coli*, vysvitá, že chloramfenikol sa uvoľňuje z bentonitového mastového základu oveľa lepšie než z ktoréhokoľvek zo 14 ostatných použitých mastových základov.

Diskusia

Bentonitový hydrofilný mastový základ nie je navrhovaný ako náhradka vazelinu a ostatných u nás používaných mastových základov. Je len ich doplnením a rozšírením vo všetkých takých prípadoch, kde je ním možné zvýšiť topický účinok liečiva vhodným usmernením rýchlosti a rozsahu uvoľňovania liečiva z mastí, prípadne zlepšiť celkovú stabilitu pripravených mastí.

Výhodou nového mastového základu je, že ho možno pripraviť z domácich surovín, a to cenovo veľmi prístupných, takže ani po tejto stránke nestojí nič v ceste jeho zavedeniu do praxe.

Súhrn

Kombináciou bentonitu a cetylalkoholu bol vytvorený komplexný emulgent, ktorý spolu so žltým voskom a tekutým parafínom dáva po pridaní 52,50 % vody hydrofilný mastový základ vhodnej konzistencie tvorený emulziou *o/v*.

Nové mastové základy sú počas 6 mesiacov trvajúcich skúšok stability úplne stále, vplyv tlmivých roztokov s rôznou aktuálnou aciditou na pH mastového základu je veľmi malý a jeho znášateľnosť s liečivami bežne používanými v dermatológii je vyhovujúca. Mikrobiologickým testom zisťované uvoľňovanie chloramfenikolu z 1 % chloramfenikolových mastí svedčí o dobrej účinnosti.

КУЗМИЦКИЙ БЕНТОНИТ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ГИДРОФИЛЬНЫХ (ВОДОЙ УМЫВАЕМЫХ) МАЗЕВЫХ ОСНОВ И МАЗЕЙ

Л. ЗАТУРЕЦКИЙ, З. ГРУНТОВА, Г. ШОМОШКЕИ

Отдел фармацевтической химии и биохимии Химического института
Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Комбинацией бентонита и цетилалкогола был получен комплексный эмульгатор, который совместно с желтым воском и жидким парафином дает после придачи 52,50 % воды гидрофильную мазевую основу соответствующей консистенции получаемую эмульсией м/в.

Новые мазевые основы в течении 6 месячного испытания стабильности оказались совершенно стойкими, влияние буферных растворов на pH мазевой основы является очень малым и её совместимость с лекарствами обыкновенно применяемыми в дерматологии является удовлетворяющей. Микробиологическим тестом определяемое освобождение хлорамфеникола из 1 % хлорамфениколовых мазей свидетельствует о их хо-рошем действии.

BENTONIT AUS KUZMICE ALS BESTANDTEIL HYDROPHILER (MIT WASSER ABWASCHBARER) SALBENGRUNDLAGEN UND SALBEN

L. ZATHURECKÝ, Z. GRUNTOVÁ, G. SOMOSKEŐY

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts
an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Durch Kombination von Bentonit mit Zetylalkohol wurde ein Komplex-Emulgator geschaffen, welcher gemeinsam mit gelbem Wachs und flüssigem Paraffin nach Zugabe von 52,50 % Wasser eine hydrophile Salbengrundlage von geeigneter Konsistenz ergibt, die durch eine Emulsion O/W gebildet wird.

Diese neue Salbengrundlage erwies sich bei Stabilitätsprüfungen, die sich über eine Dauer von 6 Monaten erstreckten, als durchaus beständig, der Einfluss von Pufferlösungen mit verschiedener aktueller Azidität auf den pH-Wert der Salbengrundlage ist sehr gering und die Verträglichkeit dieser Salbengrundlage mit den in der Dermatologie laufend verwendeten Arzneimitteln erfüllt alle Anforderungen. Die durch einen mikrobiologischen Test festgestellte Abgabe von Chloramphenicol aus 1 %-igen Chloramphenicol-Salben legt von der guten Wirksamkeit Zeugnis ab.

LITERATÚRA

1. Zathurecký L., Čsl. farm. 2, 345 (1953). — 2. Zathurecký L., Mandák M., Čsl. farm. 7, 375 (1957). — 3. Zathurecký L., Mandák M., Budiačová A., Čsl. farm. 7, 599 (1957). — 4. Fantus, Diniewicz, J. Am. Pharm. Assoc. 27, 878 (1938); ref. *United States Dispensatory*, Philadelphia 1947, 141. — 5. Hubbard, Freeman, J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed. 2, 78 (1941); ref. v [4]. — 6. Kulchar, Arch. Dermatol. Syph. 44, 43 (1941). — 7. Pillsbury, Sulzberger, Livingood, *Manual of Dermatology*, New York: 1942. — 8. Griffon, J. Pharm. Chim. 27, 159 (1938); ref. v [4]. —

9. Hopkins, J. Invest. Dermatol. 7, 7 (1946). — 10. Hollander R. L., Mc Clenahan J., J. Invest. Dermatol. 11, 127 (1948).
11. Zathurecký L., Perényi F., Bratislavské lekárske listy 37, 271 (1957). —
12. Hegyi E., Zathurecký L., Bratislavské lekárske listy 37, 332 (1957). — 13. Redish, *Antiseptics, Desinfectants, Fungicides and Chemical and Physical Sterilisation*, Philadelphia 1954. — 14. Gruntová Z., Somoskeöy G., Zathurecký L., Farmácia 27, 261, 294 (1958).

Adresa autorov:

Doc. dr. PhMr. Ladislav Zathurecký, dr. PhMr. Zora Gruntová, PhMr. G. Somoskeöy, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav Slovenskej akadémie vied.