

Polioksyetylenoestry wyższych kwasów tłuszczowych jako potencjalne promotory przejścia przezskórnego dla chlorowodorku i siarczanu morfiny

Grażyna Samczewska, Magdalena Piechota-Urbańska, Justyna Kołodziejska

Katedra Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Występowanie receptorów opioidowych μ w zmienionej chorobowo skórze i błonach śluzowych uzasadnia stosowanie preparatów z solami morfiny, w celu uzyskania miejscowego działania analgetycznego. Na zdolność i szybkość wnikania substancji leczniczej z postaci leku do skóry właściwej, wpływa wiele czynników związanych z właściwościami fizykochemicznymi podłoża i środka leczniczego. Coraz większą rolę odgrywają tzw. promotory przejścia przezskórnego, które osłabiają integralność warstwy rogowej naskórka, a tym samym zwiększają przenikanie substancji leczniczych. W niniejszej pracy, jako potencjalne promotory przejścia przezskórnego dla chlorowodorku i siarczanu morfiny, zaproponowano niejonowe wielkocząsteczkowe związki powierzchniowo czynne z grupy Rokacetów.

Celem badań było opracowanie składu recepturowego maści z solami morfiny o optymalnych parametrach reologicznych i morfologicznych oraz wysokiej dostępności farmaceutycznej środka leczniczego (chlorowodorek, siarczan morfiny).

Przygotowano 3 modelowe podłoża maściowe emulsyjne, do których wprowadzono wybrane promotory przejścia przezskórnego. Na bazie wytworzonych podłoży wykonano maści z chlorowodorkiem i siarczanem morfiny. Uzyskane podłoża i preparaty maściowe poddano badaniom reologicznym. Rozsmarowywalność określono metodą ekstensometryczną, zaś lepkość przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytki. Badania uzupełniono o ocenę parametrów morfologicznych podłoży i maści, takich jak pH oraz gęstość farmakopealna. Przeprowadzając bezpośrednią dyfuzję z powierzchni preparatu do płynu akceptorowego (do wody), oznaczono metodą spektrofotometryczną, ilość uwolnionej substancji leczniczej w funkcji czasu.

Przeprowadzone badania wykazały, że badane podłoża i maści są układami nienewtonowskimi, plastycznolepkimi, silnie tiksotropowymi. Rodzaj soli morfiny wpływa na rozsmarowywalność i lepkość modelowych maści. Preparaty z chlorowodorkiem morfiny charakteryzują się wyższą rozsmarowywalnością i niższą lepkością oraz bardziej zasadowym pH.

Spośród badanych niejonowych związków powierzchniowo czynnych, najkorzystniejszym promotorem przejścia przezskórnego dla obu farmakopealnych soli morfiny okazał się Rokacet R-40. Dostępność farmaceutyczna chlorowodorku i siarczanu morfiny jest największa z maści z jego zawartością w recepturze podłoża.

Słowa kluczowe: morfina, Rokacety, maści, reologia, dostępność farmaceutyczna.

WPROWADZENIE

Odkrycie receptorów opioidowych w skórze i błonach śluzowych, stworzyło możliwość walki z bólem neurogennym przez miejscowe podanie morfiny w postaci maści, żelu, kremu itp. [1, 2]. Działanie analgetyczne morfiny podanej miejscowo na chorobowo zmienioną skórę, pojawia się po jej wnikięciu do skóry właściwej (dermis), ponieważ w tej części występują zakończenia nerwowe i uaktywniają się receptory opioidowe μ , za pośrednictwem których blokowane jest przewodzenie bodźców bólowych do kory mózgowej.

Wiele czynników ma wpływ na zdolność i szybkość wnikania substancji leczniczej, a więc i morfiny, do skóry właściwej [3]. Jednym z najistotniejszych jest współczynnik podziału *oktanol – woda* (P), ściśle korelujący ze współczynnikiem podziału *warstwa rogowa naskórka – podłoże* (K_m). Pozwala on określić powinowactwo substancji leczniczej do skóry [4]. Bardzo niski współczynnik P morfiny ($P = 1,48$), świadczy o hydrofilowym charakterze cząsteczki i o nikłym wchłanianiu przez nieuszkodzoną skórę [5]. Jednak po aplikacji preparatu morfiny na skórę chorą, ze zmienionym lub zniszczonym naskórkiem, wchłanianie może przebiegać z dużą wydajnością. W znacznej mierze zależy to od składu recepturowego podłoża i od zastosowanych promotorów przejścia przezskórnego [6].

W niniejszej pracy modelowe maści z solami morfiny wytworzono na bazie podłoży absorpcyjnych, których podstawę stanowiła euceryna. Dzięki niejonowym emulgatorom typu w/o wchodzącym w skład euceryny (alkohol cetylowy, cholesterol), w trakcie sporządzania maści dochodzi do zamknięcia wodnego roztworu soli morfiny w fazie wewnętrznej emulsji.

Zjawisko to powinno przyczynić się do równomiernego i wydłużonego procesu dyfuzji substancji leczniczej, z powierzchni preparatu do skóry właściwej. Zgodnie z wymogami FP VI maści na rany muszą być jałowe, dlatego też istotnym argumentem potwierdzającym słuszność wyboru powyższego typu podłoża, jest możliwość termicznego wysterylizowania wszystkich jego składników.

Jako potencjalne promotory przejścia przezskórnego dla wybranych środków leczniczych (chlorowoderek i siarczan morfiny), zaproponowano niejonowe wielkocząsteczkowe związki powierzchniowo czynne z grupy Rokacetów. Rokacety (polioksyetylenoestry) powstają w wyniku oksyetylenowania kwasów tłuszczowych, glicerydów wyższych kwasów tłuszczowych lub niektórych wosków farmakopealnych [7]. Należą do związków biodegradowalnych, praktycznie nietoksycznych, pozbawionych własnego działania farmakologicznego, nie drażniących skóry i błon śluzowych, nie wywołujących reakcji uczuleniowych [8-13].

Celem badań było określenie wpływu wybranych promotorów przejścia przezskórnego na parametry reologiczne (rozsmarowywalność, lepkość) i morfologiczne (pH, gęstość farmakopealna) modelowych podłoży i preparatów maściowych, oraz na dostępność farmaceutyczną farmakopealnych soli morfiny (chlorowodoru i siarczanu) z zaproponowanych postaci leku.

MATERIAŁ I METODY

Odczynniki

- Euceryna – Wytwórnia Euceryny Laboratorium Farmaceutyczne S.C. Kraków;
- Gliceryna 86% FP VI – Laboratorium Farm. – Kosm. PAMPA, Piaseczno;
- Chlorowoderek Morfiny (Morphini Hydrochloridum) – POLFA Kutno S.A., Kutno;
- Siarczan morfiny (Morphini Sulfas), roztwór do iniekcji 20mg/1ml – Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA, Warszawa;
- Rokacet R-70 – Z. CH. Rokita S.A. Brzeg Dolny;
- Rokacet R-40 – Z.CH. Rokita S.A. Brzeg Dolny;
- Rokacet R-26 – Z.CH. Rokita S.A. Brzeg Dolny;

Aparatura

- Spektrofotometr Nicolet Evolution 300, wersja 1,0, Spectro-Lab;
- reometr cyfrowy DV-III Brookfield wersja 3,0 wraz z programem komputerowym „Reocalc for Windows”;

- termostat łaźniowy PGW E1, prod. Medingen;
- mikrokomputerowe urządzenie wielofunkcyjne Microcomputer Multifunction Meter CX – 551 z elektrodą zespoloną typu ESKP – 301 WP – EUROSENSOR, Gliwice;
- drobny sprzęt laboratoryjny: aparaty Mutimer, piknometr, ekstensometr i inne.

Recepturowy skład modelowych podłoży i maści

Opracowano skład 3 modelowych podłoży maściowych emulsyjnych (tabela I). Ich podstawą była euceryna z dodatkiem gliceryny. Wprowadzono do nich wybrane promotory przejścia przezskórnego z grupy Rokacetów.

W oparciu o powyższe podłoża wykonano 3 maści zawierające 0,225% chlorowodorku morfiny (MCl), oraz 3 maści zawierające 0,2% siarczanu morfiny (MS). Mimo różnego udziału procentowego soli morfiny, zawartość wolnego alkaloidu w wytworzonych preparatach była jednakowa. Modelowe podłoża i maści sporządzono zgodnie z wymogami FP VI. Składy recepturowe modelowych maści podano w tabeli II.

Badanie rozsmarowywalności modelowych podłoży i maści

Rozsmarowywalność oznaczono za pomocą ekstensometru w temp. 298 K. Istota pomiaru polega na określeniu stopnia zwiększania się pola powierzchni badanego preparatu, w miarę wzrostu obciążenia [14].

Wyznaczanie parametrów lepkościowych modelowych podłoży i maści

Parametry lepkościowe wyznaczono w temperaturze $310 \pm 0,1$ K przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytką, połączonego z termostatem łaźniowym [12, 13, 15].

Oznaczanie pH i gęstości farmakopealnej (d) modelowych podłoży i maści

Oznaczanie aktywności jonów wodorowych (pH) i gęstości badanych preparatów wykonano zgodnie z zaleceniami FP VI [16].

Ocena dostępności farmaceutycznej chlorowodorku i siarczanu morfiny z wytworzonych maści modelowych

Ocenę dostępności farmaceutycznej przeprowadzono techniką stosowaną dla transdermalnych systemów terapeutycznych, zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej [17].

Badanie szybkości dyfuzji soli morfiny z wytworzonych modelowych preparatów, wykonano metodą wolnej dyfuzji z powierzchni preparatu do wody, przy użyciu sześciu zmodyfikowanych aparatów Mutimer. Do każdego aparatu odważono po 2,0 g ($\pm 0,001$ g) badanej maści, lekko ją upłynniono w temperaturze 310 K, aby zapewnić równomierne wypełnienie niszy pojemników i zalano 10 cm³ wody destylowanej. Następnie w określonych odstępach czasu (po 15, 30, 45, 60, 90, 120 min), pobierano z kolejnych pojemników roztwory znad maści i *ex tempore* mierzono spektrofotometrycznie wartości maksymalnej absorpcji (A) przy $\lambda = 285$ nm. W oparciu o równania krzywych kalibracyjnych opisanych na poziomie istotności $p = 0,05$, wyliczono stężenia (C_s) chlorowodorku morfiny i siarczanu morfiny. Powyższe równania mają postać:

- dla maści z MCI: $A = 20,8745 \cdot 10^{-5} + 84,45439 \cdot C_s$, ($r = 0,9999$);

- dla maści z MS: $A = - 42,7089 \cdot 10^{-3} + 87,94855 \cdot C_s$, ($r = 0,9999$).

WYNIKI I OMÓWIENIE

Modelowe maści z chlorowodorkiem morfiny

Wyniki badania rozsmarowywalności przedstawiono na rycinie 1. Przebieg zależności między rozsmarowaną powierzchnią podłoża i modelowych preparatów z chlorowodorkiem morfiny a wielkością przyłożonego obciążenia, opisano na poziomie istotności $p = 0,05$ równaniami korelacyjnymi typu $y = ax + b$. Parametry a i b tego równania wykorzystano do obliczenia metodą całkowania, wyrażonych w jednostkach umownych, pól powierzchni P [j.u.] pod krzywymi rozsmarowywalności. Dla ułatwienia analizy porównawczej, w oparciu o obliczone pola powierzchni wyznaczono wartości indeksów i(P), będące ilorazem pola powierzchni pod krzywą rozsmarowywalności preparatu i podłoża, na bazie którego został on wytworzony. Wyniki obliczeń zestawiono w tabeli III.

Wprowadzenie wodnych roztworów chlorowodorku morfiny do odpowiednich podłoży wytworzonych na bazie Rokacetów, zwiększa ich rozsmarowywalność. Świadczą o tym wartości indeksów i(P) maści wyższe od 1 w stosunku do jednostkowego indeksu odpowiedniego podłoża, np.: i(P) modelowej maści z chlorowodorkiem morfiny wykonanej na podłożu z Rokacetem R-26 (M1CI) wynosi 1,2 (tab. III).

Na rozsmarowywalność maści z chlorowodorkiem morfiny ma wpływ rodzaj zastosowanego Rokacetu. Największą rozsmarowywalność zaobserwowano po zastosowaniu Rokacetu R-70 w recepturze modelowych maści (33692 j.u.) (tab. III).

Pomiary lepkościowe umożliwiły wyznaczenie krzywych płynięcia (zależność naprężenia ścinającego od szybkości ścinania) w formie pętli histerezy, które otrzymano przez zwiększanie szybkości ścinania do pewnej wartości maksymalnej i natychmiastowe zmniejszanie jej do zera. Na ryc. 2 przedstawiono przykładową pętlę histerezy dla maści z chlorowodorkiem morfiny, sporządzonej na podłożu z Rokacetem R-26 [12].

Pomiary lepkościowe wykazały, że badane modelowe podłoża maściowe i preparaty z chlorowodorkiem morfiny sporządzone na ich bazie, są układami nienewtonowskimi i plastycznolepkimi, gdyż ich krzywe płynięcia nie są liniami prostymi i nie przechodzą przez początek układu współrzędnych. Należą do układów reologicznie niestabilnych, tiksotropowych, ponieważ w warunkach izotermicznych ($T = 310\text{ K}$) wartości naprężenia ścinającego ich krzywej płynięcia wstępującej, są znacznie wyższe od wartości naprężenia ścinającego krzywej zstępującej (ryc. 2) [13].

Parametry lepkościowe są podstawą do przewidywania dostępności farmaceutycznej środka leczniczego z badanych postaci maści. Dużą dostępność farmaceutyczną środka leczniczego, tłumaczy się w pewnym stopniu niską lepkością układów w temp. 310 K z zachowaniem pętli histerezy o niewielkim polu powierzchni [18].

Krzywą wstępującą i zstępującą pętli histerezy opisano równaniami korelacyjnymi i metodą całkowania obliczono pola powierzchni pod tymi krzywymi, oraz pole powierzchni określone przez pętlę histerezy. Uzyskane wyniki wyrażone w jednostkach umownych zestawiono w tabeli IV.

Najmniejszą pętlę histerezy uzyskano dla modelowej maści z chlorowodorkiem morfiny i Rokacetem R-70 (3542 j.u.). Wartość indeksu $i(P)$ tej maści jest niższa od 1, w stosunku do jednostkowego indeksu podłoża z Rokacetem R-70, które przed wprowadzeniem środka leczniczego charakteryzuje się wysoką tiksotropią (5601 j.u.).

Lepkość modelowych maści z chlorowodorkiem morfiny wyznaczoną w temp. 310 K przy trzech dowolnie wybranych szybkościach ścinania, przedstawiono na ryc. 3.

Przy wszystkich szybkościach ścinania najniższą lepkość posiada modelowa maść z Rokacetem R-70, charakteryzująca się również najmniejszym polem pętli histerezy. Wartość lepkości odnotowana dla tego preparatu przy szybkości ścinania 260 1/s na krzywej zstępującej, wynosi $110,1\text{ mPa}\cdot\text{s}$. W tych samych warunkach eksperymentu lepkość maści z Rokacetem R-40 oraz z Rokacetem R-26 to odpowiednio: $118,5$ i $141,5\text{ mPa}\cdot\text{s}$.

Wyniki pomiarów pH i gęstości podłoży i maści modelowych z chlorowodorkiem morfiny zestawiono w tabeli V.

Aktywność jonów wodorowych (pH) badanych podłoży i maści jest wyższa od 7, przy czym w każdym przypadku pH podłoży jest wyższe od pH odpowiadających im maści z chlorowodorkiem morfiny. Dla modelowych maści uzyskano wartości pH mieszczące się w granicach: 7,91-8,25.

Analiza porównawcza gęstości farmakopealnych (d) podłoży i maści z chlorowodorkiem morfiny, zmierzonych zgodnie z zaleceniami FPVI wskazuje, że są one niższe od 1 g/cm^3 i bardzo do siebie zbliżone.

Kinetykę dyfuzji chlorowodorku morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego (do wody), opisano równaniami korelacyjnymi typu $y = a + bx$. Parametry tego równania zestawiono w tab. VI.

Stałe szybkości dyfuzji chlorowodorku morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego mieszczą się w granicach: $0,0106\text{-}0,0114 \text{ mol}^1\text{dm}^{-3}\text{min}^{-1}$. Najwyższą wartość stałej odnotowano dla procesu zachodzącego z maści z Rokacetem R-70, charakteryzującej się niską lepkością i małym polem pętli histerezy (ryc. 2, 3, tab. IV).

Modelowe maści z siarczanem morfiny

Wyniki badania rozsmarowywalności przedstawiono na rycinie 4. Równania korelacyjne typu $y = ax + b$ opisujące rozsmarowywalność modelowych podłoży i maści z siarczanem morfiny w $T = 298 \text{ K}$ wraz z wyliczonymi polami powierzchni pod krzywymi rozsmarowywalności, zestawiono w tabeli VII.

Różnice w rozsmarowywalności maści z siarczanem morfiny wykonanych na różnych podłożach są mniej wyraźne, niż w przypadku modelowych preparatów z chlorowodorkiem morfiny (ryc. 4). Tym niemniej, zaobserwowano tu podobne zależności, jak po wprowadzeniu chlorowodorku morfiny do receptury podłoża. Największą rozsmarowywalnością charakteryzuje się maść z siarczanem morfiny, wytworzona na podłożu z zawartością Rokacetu R-70 (27693 j.u.).

Reologiczną niestabilność (cechy tiksotropowe) modelowych maści z siarczanem morfiny, dokumentuje przedstawiona na rycinie 5 przykładowa pętla histerezy uzyskana dla preparatu, w składzie którego zastosowano Rokacet R-40 [12].

Wielkości pól powierzchni pętli histerezy uzyskane dla modelowych maści z siarczanem morfiny zestawiono w tabeli VIII. Najmniejsze pole powierzchni pętli histerezy uzyskano, analogicznie jak w badaniu układów z chlorowodorkiem morfiny, dla maści z Rokacetem R-70 (2355 j.u.).

Wartość lepkości modelowych maści z siarczanem morfiny wyznaczoną w temp. 310 K przy trzech dowolnie wybranych szybkościach ścinania, przedstawiono na ryc. 6.

Podobnie, jak po wprowadzeniu chlorowodorku morfiny do receptury podłoża, najniższą lepkość przy wszystkich szybkościach ścinania, odnotowano dla maści z siarczanem morfiny i Rokacetem R-70. Przy szybkości ścinania 260 1/s na krzywej zstępującej lepkość tego preparatu wynosi 97,9 mPa·s, a lepkość maści z Rokacetem R-40 i R-26 odpowiednio: 130,7 i 148,3 mPa·s. Wyniki pomiarów pH i gęstości maści modelowych z siarczanem morfiny zestawiono w tabeli IX.

Aktywność jonów wodorowych maści z siarczanem morfiny mieści się w przedziale wartości 7,64-7,80, jest niższa od pH odpowiadających im podłoży, a także od pH modelowych maści z chlorowodorkiem morfiny (7,91-8,25).

Gęstość modelowych maści z siarczanem morfiny nie różni się zasadniczo (0,881-0,899 g/cm³) i nie odbiega od gęstości maści z chlorowodorkiem morfiny (0,844-0,908 g/cm³) (tab. V).

Kinetykę dyfuzji siarczanu morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego (do wody), opisano równaniami korelacyjnymi typu $y = a + bx$. Parametry tego równania zestawiono w tabeli X.

Stałe szybkości dyfuzji siarczanu morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego, mieszczą się w granicach: 0,0186-0,0241 mol¹dm⁻³min⁻¹ i są wyższe od stałych opisujących proces dyfuzji chlorowodorku morfiny z tych samych podłoży maściowych (0,0106-0,0114 mol¹dm⁻³min⁻¹) (tab. VI). Najwyższą wartość stałej dyfuzji siarczanu morfiny odnotowano dla procesu zachodzącego z maści z Rokacetem R-70, charakteryzującej się niską lepkością i małym polem pętli histerezy (ryc. 5, 6 tab. VIII).

WNIOSKI

1. Badane podłoża i maści z zawartością Rokacetów w recepturze są układami nienewtonowskimi, plastycznolepkimi, silnie tiksotropowymi.
2. Rodzaj zastosowanego Rokacetu wpływa na rozsmarowywalność i lepkość modelowych maści z solami morfiny. Preparaty z zawartością Rokacetu R-70 charakteryzują się największą rozsmarowywalnością i najniższą lepkością, co pozwala przypuszczać, że proces ich aplikacji na chorobowo zmienioną skórę będzie najłatwiejszy i najmniej bolesny.

3. Niska lepkość układów z zachowaniem niewielkiej pętli histerezy w temp. 310 K wskazuje, że spośród niejonowych związków powierzchniowo czynnych użytych do badań, Rokacet R-70 jest najkorzystniejszym promotorem przejścia przezskórnego dla obu farmakopealnych soli morfiny.
4. Przeprowadzone *in vitro* badania kinetyki przenikania środka leczniczego do płynu akceptorowego, wskazują na większą dostępność farmaceutyczną siarczanu morfiny, niż chlorowodorku morfiny z modelowych maści o zaproponowanej recepturze.
5. Wszystkie modelowe maści z solami morfiny posiadają zbliżoną gęstość. Wartości pH maści z chlorowodorkiem morfiny są wyższe niż z siarczanem morfiny.

LITERATURA

- [1] Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M., Buechner S., Rufli T.: Expression of μ -opiate receptor in human epidermis and keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology*, (1998), 111, 297-300.
- [2] Stein C.: The control of pain in peripheral tissue by opioids. *The New England Journal of Medicine*, (1995), 332, 1685-1690.
- [3] Krakowska H.: Skóra jako droga podania leku. *Farmacja Polska*, (1987), 10, 561-571.
- [4] Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E.: Wpływ właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych na ich wchłanianie przez skórę. *Farmacja Polska*, (1995), 51, 185-190.
- [5] Kostowski W., Herman Z. S.: *Farmakologia* Wyd. Lek. PZWL, Warszawa (2003), 205.
- [6] Sznitowska M., Janicki S.: Promotory wchłaniania substancji leczniczej przez skórę. *Farmacja Polska*, 47, (1991), 391-399.
- [7] Prządo J.: Środki powierzchniowo czynne dziś i jutro. *Pollena – TŚPK*, (1996), 10, 421-430.
- [8] Kołodziejczyk M., Redliński A., Zgoda M. M.: Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenomonooli i polioksyetylenopolioli. Cz.I. *Polimery*, (1998), 43, 307-313.
- [9] Zgoda M. M., Kołodziejczyk M., Redliński A.: Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenomonooli i polioksyetylenopolioli. Cz. II. *Polimery*, (1998), 43, 612-618.
- [10] Redliński A. K., Zgoda M. M.: Wpływ substancji pomocniczych na solubilizację trimetoprimu przez wodne roztwory niejonowych związków powierzchniowo czynnych. *Farmacja Polska*, (2000), 56, 147-154.

- [11] Nachajski M. J., Zgoda M. M.: Wpływ podstawowych wielkości lepkościowych wodnych roztworów Rofamów – produktów oksyetylenowania estrów kwasów tłuszczowych oleju rzepakowego na proces równowagowej solubilizacji wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Farmacja Polska*, (2003), 59, 688-692.
- [12] Kołodziejska J., Zgoda M. M.: Dental gel viscosity parameters and pharmaceutical availability of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Acta Poloniae Pharmaceutica–Drug Research*, (2004), 61, 419-424.
- [13] Kołodziejska J.: Możliwości zastosowania niejonowych surfaktantów należących do klas Rofamów, Rokopoli i Rokanoli w recepturze stomatologicznych żeli przeciwzapalnych. *Polimery w Medycynie*, (2005), 35, 49-66.
- [14] Zgoda M. M.: Wpływ siarczanu gentamycyny na dostępność farmaceutyczną trokserutyny (Venorutonu) z kosmetycznych podłoży absorpcyjnych i hydrożelowych. *Polish Journal of Cosmetology*, (2000), 3, 267-279.
- [15] Kołodziejska J.: Parametry reologiczne past do zębów a dostępność farmaceutyczna jonu fluorkowego. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, (2004), 37, 77-83.
- [16] *Farmakopea Polska wydanie VI* Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne Warszawa, (2002).
- [17] *European Pharmacopoeia. Third Edition, Pharmaceutical technical procedures*, Council of Europe – Strasburg Codex, (1997), 127-135.
- [18] Kodym A., Pyka U.: Badania porównawcze przydatności podłoża polietylenowego polietylenowego glikolowego do maści z indometacyną. Cz. II. Trwałość oraz dostępność farmaceutyczna indometacyny z maści – badania reologiczne. *Farmacja Polska*, (1985), 9, 530-534.

Adres autorów:

Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel./fax (0-42) 677 92 40

Tabela I. Skład recepturowy podłoży maściowych

Table I. Prescription components of ointment vehicles

Składniki Components	P1	P2	P3
Euceryna Eucerine	96,5g	96,5g	96,5g
Gliceryna Glycerol	3,0g	3,0g	3,0g
Rokacet R-26	0,5g	-	-
Rokacet R-40	-	0,5g	-
Rokacet R-70	-	-	0,5g
Razem Total	100,0g	100,0g	100,0g

Tabela II. Składy recepturowe modelowych maści

Table II. Model ointments prescription compositions

Składniki Components	M1Cl	M2Cl	M3Cl	M1S	M2S	M3S
Podłoże Vehicle	P1 90,0	P2 90,0	P3 90,0	P1 90,0	P2 90,0	P3 90,0
Chlorowodorek morfiny Morphine hydrochloride	0,225	0,225	0,225	-	-	-
Siarczan morfiny Morphine sulphate	-	-	-	0,2*	0,2*	0,2*
Woda Water	9,775	9,775	9,775	-	-	-
Razem Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*10 amp.2mg/1ml

Tabela III. Współczynniki równania korelacyjnego typu $y = ax + b$ opisujące rozsmarowywalność modelowych podłoży i maści z chlorowodorkiem morfiny w $T = 298\text{ K}$ wraz z wyliczonymi polami powierzchni pod krzywymi rozsmarowywalności

Table III. Correlation equations coefficient of type $y = ax + b$ describing spreadness of model vehicles and ointments with morphine hydrochloride at $T = 298\text{ K}$ together with calculated areas under spreadness curves

Podłoże P/ Maść M Vehicle P/ Ointment M	Współczynniki równania korelacyjnego Correlation equation coefficient		Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r	P[j.u.] P[c.u.]	i (P)
	a	b			
P1	$2,3200 \cdot 10^{-2}$	7,8845	0,9714	19989	1
M1Cl	$2,8608 \cdot 10^{-2}$	10,5117	0,9728	23291	1,2
P2	$2,2934 \cdot 10^{-2}$	9,0769	0,9731	21003	1
M2Cl	$3,2955 \cdot 10^{-2}$	11,8921	0,9746	29029	1,4
P3	$2,2934 \cdot 10^{-2}$	9,0769	0,9608	20221	1
M3Cl	$3,8025 \cdot 10^{-2}$	13,9192	0,9688	33692	1,7

Tab. IV. Pola powierzchni zakreślone przez pętle histerezy modelowych maści z chlorowodorkiem morfiny.

Table IV. Areas drawn by hysteresis loop of model ointments with morphine hydrochloride hysteresis loop area [c.u.]

Podłoże P/ Maść M Vehicle P/ Ointment M	Pole pętli histerezy [j.u.] Hysteresis loop area [c.u.]	i (P)
P1	1007	1
M1Cl	6239	6,19
P2	1831	1
M2Cl	7192	3,92
P3	5601	1
M3Cl	3542	0,63

Tabela V. Aktywność jonów wodorowych (pH) i gęstość farmakopealna (d) modelowych podłoży i maści z chlorowodorkiem morfiny

Table V. Activity of hydrogen ions (pH) and pharmaceutical density (d) of model vehicles and ointments with morphine hydrochloride

Pomiar Measurement	P1	M1Cl	P2	M2Cl	P3	M3Cl
pH	9,17	8,25	8,30	8,08	9,53	7,91
d [g/cm ³]	0,880	0,852	0,895	0,908	0,881	0,844

Tabela VI. Współczynniki równania korelacyjnego typu $y = ax + b$ opisujące proces uwalniania chlorowodoru morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego (do wody)

Table VI. Correlation equations coefficient of type $y = ax + b$ describing the process of morphine hydrochloride release from model ointments to acceptor fluid (to water).

Maść (M) Ointment (M)	Współczynniki równania korelacyjnego Correlation equation coefficient		Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r
	a	b	
M1Cl	- 0,011	222,55	0,9736
M2Cl	- 0,0106	221,84	0,9948
M3Cl	- 0,0114	223,73	0,9926

Tabela VII. Współczynniki równania korelacyjnego typu $y = ax+b$ opisujące rozsmarowywalność modelowych podłoży i maści z siarczanem morfiny w $T = 298\text{ K}$ wraz z wyliczonymi polami powierzchni pod krzywymi rozsmarowywalności

Table VII. Correlation equations coefficient of type $y = ax + b$ describing spreadness of model vehicles and ointments with morphine sulphate at $T = 298\text{ K}$ together with calculated areas under the spreadness curves.

Podłoże (P)/Maść (M) Vehicle (P)/Ointment (M)	Współczynniki równania korelacyjnego Correlation equation coefficient		Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r	P[j.u.] P[c.u.]	i (P)
	a	b			
P1	$2,3200 \cdot 10^{-2}$	7,8845	0,9714	19989	1
M1S	$3,0352 \cdot 10^{-2}$	10,6208	0,9836	26412	1,3
P2	$2,2934 \cdot 10^{-2}$	9,0769	0,9731	21003	1
M2S	$3,3957 \cdot 10^{-2}$	9,7706	0,9814	27428	1,3
P3	$2,2934 \cdot 10^{-2}$	9,0769	0,9608	20221	1
M3S	$3,5437 \cdot 10^{-2}$	9,2653	0,9897	27693	1,4

Tab. VIII. Pola powierzchni zakresłone przez pętle histerezy modelowych maści z siarczanem morfiny

Table VIII. Areas drawn by hysteresis loops of model ointments with morphine sulphate

Podłoże P/ Maść M Vehicle P/ Ointment M	Pole pętli histerezy [j.u.] Hysteresis loop area [c.u.]	i (P)
P1	1007	1
M1S	5965	5,92
P2	1831	1
M2S	5408	2,95
P3	5601	1
M3S	2355	0,42

Tabela IX. Aktywność jonów wodorowych (pH) i gęstość farmakopealna (d) modelowych podłoży i maści z siarczanem morfiny

Table IX. Activity of hydrogen ions (pH) and pharmacopeal density (d) of model vehicles and ointments with morphine sulphate

Pomiar Measurement	P1	M1S	P2	M2S	P3	M3S
pH	9,17	7,80	8,30	7,80	9,53	7,64
d [g/cm ³]	0.880	0,895	0,895	0,903	0,881	0,899

Tabela X. Współczynniki równania korelacyjnego typu $y = ax + b$ opisujące proces uwalniania siarczanu morfiny z modelowych maści do płynu akceptorowego (do wody)

Table X. Correlation equations coefficient of type $y = ax + b$ describing the process of morphine sulphate release from model ointments to acceptor fluid (to water)

Maść (M) Ointment (M)	Współczynniki równania korelacyjnego Correlation equation coefficient		Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r
	a	b	
M1S	-0,0186	198,87	0,9491
M2S	-0,0192	198,01	0,9582
M3S	-0,0241	199,07	0,9986