Wstępna ocena uwalniania chlorheksydyny i chlorowodorku lidokainy z preparatów polimeru anionowego w zróżnicowanych temperaturach z zastosowaniem pomiarów przewodnictwa

Witold Musiał[1,2], Vanja Kokol[1], Bojana Voncina[1]

[1] Uniwersytet w Mariborze
Instytut Włókienniczy =
Laboratorium Chemii Barwników
i Polimerów, Słowenia
[2] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie

Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania pomiarów konduktometrycznych w monitorowaniu i kontrolowaniu procesu uwalniania substancji czynnej z formulacji na bazie polimeru o charakterze jonowym, przy zastosowaniu zróżnicowanych temperatur. Chlorheksydyna, która jest substancją o niezwykle niskiej rozpuszczalności, obserwowana jest w kompartmencie akceptorowym w stężeniu od ok. 2,0 do 3,0%, zależnie od temperatury. Ilość chlorowodorku lidokainy uwalniana w analogicznych warunkach, zawiera się w przedziale od ok. 60 do 70%.

Ponadto wyniki pomiarów przewodnictwa stanowią potwierdzenie powstania wiązania jonowego, pomiędzy grupami kwasowymi polimeru jonowego i odpowiednimi grupami chlorheksydyny. Proponowana metoda może znaleźć zastosowanie jako uzupełniająca wobec klasycznych i pozwala na pełniejszą charakterystykę

The preliminary assessment of chlorhexidine and lidocaine release from preparations of anionic polymer, evaluated by the conductivity measurements

Witold Musial[1,2], Vanja Kokol[1], Bojana Voncina[1]

[1] Department for Textile Materials and Design University of Maribor, Slovenia
[2] Chair and Department of Pharmaceutical Technology
Wroclaw Medical University, Poland

Summary

The aim of this work was the evaluation of conductivity assessments for the monitoring and controlling the release study process of chlorhexidine and lidocaine hydrochloride from the ionic polyacrylic gel, applying different temperatures. According to performed measurements of release, the chlorhexidine, characterized by very low water solubility, is observed in the acceptor compartment in the amount of 2,0-3,0% and its level depends of the temperature. The amount of well soluble lidocaine hydrochloride released in parallel conditions was between 60 and 70%.

Beyond, the assessments confirm the presence of a specific bond between the chlorhexidine imine groups and polyacrylic acid carboxylic groups. Presented method may be applied in the prediction of release rates, before actual release analysis, and may assure better evaluation of the systems.

Key words: conductivity, release, polyacrylic acid, lidocaine hydrochloride, chlorhexidine

polimerów, w aspekcie badań dostępności farmaceutycznej.

Słowa kluczowe: przewodnictwo, uwalnianie, kwas poliakrylowy, chlorowodorek lidokainy, chlorheksydyna

WSTĘP

Wśród licznych substancji wykorzystywanych jako substancje pomocnicze w technologii postaci leku, istotne miejsce zajmują polimery jonowe. Dzięki ich zastosowaniu substancje czynne mogą być wiązane na zasadzie oddziaływań, pomiędzy kwasową grupą polimeru i zasadową grupą substancji leczniczej. Liczne innowacyjne polimery wykorzystywane w technologii farmaceutycznej, charakteryzują się szczególnie interesującą właściwością wrażliwości na czynnik termiczny. Wraz ze wzrostem lub spadkiem temperatury powyżej, bądź odpowiednio poniżej pewnej wartości krytycznej dochodzi do zmiany kształtu makrocząsteczki, czego efektem są skokowe lub stopniowe zmiany kinetyki uwalniania substancji czynnej z odpowiedniego kompartmentu donorowego.

Tego rodzaju polimery znajdują zastosowanie np. do przedłużania czasu oddziaływania leku ze zmienioną chorobowo tkanką, lub umożliwiają tzw. celowane podawanie substancji leczniczych. W przypadku stosowania polimerów termowrażliwych w badaniach postaci leku do stosowania miejscowego, należy uwzględniać m. in. temperaturę prowadzenia tego procesu. Najczęściej wykorzystywane substancje o oryginalnych właściwościach termowrażliwości, to pochodne N-izopropylakrylamidu [1], które badano w aspekcie celowanego podawania leków cytostatycznych, produktów zaawansowanej biotechnologii oraz hormonów [2].

Zainteresowanie badaczy kieruje się także na znane i powszechnie stosowane w technologii farmaceutycznej polimery, takie jak pochodne kwasu akrylowego. Zgodnie z badaniami Irvinga i wsp. [3], wraz ze zmianami temperatury dochodzi do zmian w konformacji tych polimerów, która skutkuje zróżnicowanymi, zależnymi od temperatury właściwościami lepkości. Ocena szybkości uwalniania substancji czynnej z postaci leku wymaga zaawansowanej metodyki, oraz skomplikowanego aparatu badawczego. Jednak ilość substancji czynnej uwalniająca się w procesie z postaci leku, może być reprezentowana jako wartość przewodnictwa jonów pochodzących

INTRODUCTION

In the wide spectrum of applied substances used in drug form technology, the important place have the ionic polymers. When they are used in a drug form, the active compound may be bonded according to the interaction between acidic group of a polymer and cationic group of the biologically active compound. Numerous innovative polymers are used in the technology have an interesting activity - they are sensible to the changes in the environmental temperature. The increase or decrease of the temperature in the specified range provokes the changes in the macromolecule shape. The changes may be gradual or very rapid, and they can influence the release rate of the active compound from the donor compartment.

These polymers are applied for the prolongation of the drug activity in the place of the application. They enable also the targeting of the drugs to specified tissues. In the case of thermosensitive additives, respective assessments must be performed with tension on the temperature maintaince during the study. The most used are actually N-isopropylacrylamide [1] derivatives, which were studied for application in the medical devices for the controlled release of anticancers and products of advanced biotechnology [2].

The interest in known and good characterized polymers of acrylic acid is also expressed, as according to Irving et al., the polyacrylates may change the conformation with the increase or decrease of environmental temperature [3]. This changes are reflected by various resulting viscosity. For proper evaluation of the release kinetics advanced methods are applied, including complex interpretation. However the amount of substance released from donor compartment may be represented by the conductivity, resulting from the dissociation of the drug molecule [4]. The solubility is an important factor which enables the observation of the conductivity on the reasonable level. There are substances of very low water solubility - like chlorhexidine, or easy soluble e.g. lidocaine hydrochloride. Also the viscosity and molar mass must be evaluated in the measurements [5].

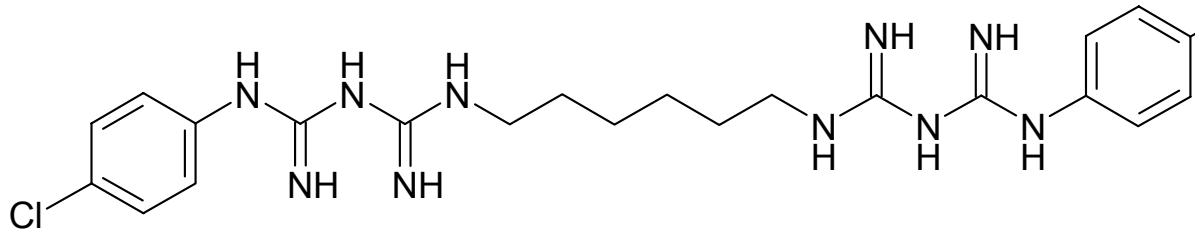
For the assessments two different substances were applied, with various solubility, and possible application in the medical preparations. Chlorhexidine is applied as an antiseptic for the stomatological and dermatological praxis. Its solubility is very low - only 0,008% [6]. Much higher solubility was measured for lidocaine hydrochloride, i.e. 0,68 g in

z dysocjacji cząsteczki substancji leczniczej [4]. Na możliwość obserwacji przewodnictwa w roztworze wpływa m. in. dostateczna rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie. Można znaleźć substancje lecznicze o niezwykle niskiej rozpuszczalności jak np. chlorheksydyna, oraz substancje o rozpuszczalności stosunkowo dużej - przykładem takiej cząsteczki jest chlorowodorek chlorheksydyny. Wśród innych czynników istotnych dla oceny przewodnictwa należy wymienić lepkość ośrodka, w którym prowadzony jest pomiar, oraz masę molową badanej substancji [5].

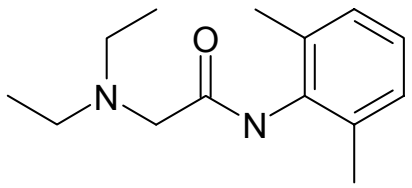
Do badań zastosowano dwie substancje czynne o znacznie zróżnicowanej rozpuszczalności. Jednocześnie substancje te znajdują szerokie zastosowanie w technologii farmaceutycznej, a wyniki prowadzonych badań mogą znaleźć praktyczne zastosowanie. Chlorheksydyna wykorzystywana jest jako antyseptyk w praktyce stomatologicznej, oraz w leczeniu i profilaktyce niektórych zakażeń powłok ciała. Rozpuszczalność tej substancji wynosi zaledwie. 0,008% [6] i należy do bardzo niskich. Znacznie lepiej rozpuszcza się w wodzie chlorowodorek lidokainy, bo aż 0,68 g w 1,0 cm^3 wody [7]. Chlorowodorek lidokainy jest z powodzeniem stosowany od wielu lat, jako substancja znieczulająca miejscowo powłoki skórne i błony śluzowe (ryc. 1 i 2).

1,0 ml of water [7]. This compound has a history in anaesthetic formulations for the skin and mucosa (Fig. 1 and 2).

The aim of this work was the evaluation of conductivity assessments for the monitoring and controlling the release study process of chlorhexidine and lidocaine hydrochloride from the ionic polyacrylic gel, applying different temperatures. During this study numerous measurements were performed, both in donor and acceptor compartment, for the preparations containing chlorhexidine and lidocaine hydrochloride and modified polyacrylic acid.



Ryc. 1. Struktura chlorheksydyny
Fig. 1. Structure of chlorhexidine



Ryc. 2. Struktura chlorowodorku lidokainy
Fig. 2. Structure of lidocaine hydrochloride

Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania pomiarów konduktometrycznych w monitorowaniu i kontrolowaniu procesu uwalniania substancji czynnej z formulacji na bazie polimeru o charakterze jonowym, przy zastosowaniu zróżnicowanych temperatur. W trakcie badań przeprowadzono szereg oznaczeń przewodnictwa w kompartmencie donorowym i akceptorowym, oceniając preparaty chlorheksydyny oraz chlorowodorku lidokainy z jonowym polimerem liniowym – modyfikowanym kwasem poliakrylowym.

MATERIAŁ I METODY

Wybór polimeru i skład badanych systemów

Modyfikowany kwas poliakrylowy stanowi polimer szeroko wykorzystywany w praktyce technologii farmaceutycznej, a jego właściwości fizykochemiczne są dobrze poznane [8]. Z kwasu poliakrylowego sporządzano systemy z chlorowodorkiem lidokainy i chlorheksydyną. W badaniach zastosowano preparaty zawierające chlorowodorek lidokainy oraz chlorheksydynę w stężeniu 0,125% oraz równoważne wagowo ilości kwasu poliakrylowego, zgodnie z zamieszczoną poniżej tabelą. Preparaty przygotowane z zastosowaniem kwasu poliakrylowego, charakteryzowały się podwyższoną lepkością i w przypadku chlorowodorku lidokainy pełną przejrzystością. Skład badanych systemów przedstawiono w tabeli 1.

MATERIAL AND METHODS

The chosen polymer and composition of the systems

Modified polyacrylic acid is widely applied in the practice of pharmaceutical technology, and its properties, both physical and chemical are good evaluated. There were two types of preparations - with 0,125% chlorhexidine or lidocaine hydrochloride and equal quantity of polyacrylic acid. The preparations with polyacrylic acid had increased viscosity, and in the case of lidocaine hydrochloride the gel was transparent. The composition was presented in table 1.

The release assessments

The release of the active substances was performed according to the European Pharmacopoeia. However the temperature was modified, as one of the topics of the study was to evaluate the influence of temperature on the drug release. In this study temperatures of 22ºC, 32ºC, and 42ºC were maintained [9]. The first parameter was introduced to the study, as the shelf-conditions are specified in this temperature. The second temperature parameter is the standardized skin surface temperature, important for the patient, when applying the drug onto the skin. Both chlorhexidine and lidocaine hydrochloride are applied in this conditions. The 42ºC temperature is a limit value - highest for the pathophysiological conditions [10]. The donor compartment, of 25 cm^3 volume, was prepared from the dialysis membrane, closed by lab clips, without air inside. In the acceptor compartment the deionized water was used, with conductivity not higher than 10 µS/cm.

Tabela 1. Skład badanych systemów
Table 1. Composition of assessed systems

Formulacja Formulation	PA	LID	CHX	Woda Water
PA-LID	0,125	0,125	-	25,750
PA-CHX	0,125	-	0,125	25,750

PA - zmodyfikowany kwas poliakrylowy/modified polyacrylic acid,
LID - chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride,
CHX - chlorheksydyna/chlorhexidine,
PA-LIG, PA-CHX - odpowiednie formulacje/respective formulations

Uwalnianie substancji czynnej

Badanie uwalniania prowadzono według farmakopei amerykańskiej, zmodyfikowana została jednak temperatura w której prowadzi się badania uwalniania,

ze względu na fakt poszukiwania wpływu temperatury na ilość leku uwolnionego w jednostce czasu [9]. W niniejszym badaniu zastosowano temperatury: 22ºC, 32ºC oraz 42ºC. Pierwszy parametr temperaturowy został wprowadzony zgodnie z faktem częstego przechowywania produktów leczniczych w tzw. temperaturach pokojowych. Drugi parametr temperaturowy jest określoną, przeciętną temperaturą powierzchni skóry ciała, istotną dla pacjenta w momencie stosowania leku na skórze, co wynika z faktu stosowania chlorowodorku lidokainy w preparatach przeznaczonych do podawania na powierzchnię skóry. Temperatura 42ºC jest temperaturą graniczną, dla której sens mają pomiary prowadzone w warunkach odpowiadających temperaturom organizmu ludzkiego [10]. Kompartment donorowy o pojemności 25 cm^3, stanowił odcinek błony dializacyjnej, zamknięty z obu stron klipsami, pozbawiony powietrza i unieruchomiony w naczyniu do badania uwalniania substancji czynnej zgodnym z farmakopeą. Jako płyn akceptorowy zastosowano dejonizowaną wodę o przewodnictwie nie większym niż 10 µS/cm.

Naczynia w czasie badania były szczelnie zamknięte, a powietrze sponad badanego systemu usuwano za pomocą wdmuchiwanego azotu. W badaniu poddawano ocenie skumulowaną ilość substancji czynnej po 6h procesu, co odpowiadałoby dawkowaniu półstałej postaci leku czterokrotnie w ciągu doby. Zarówno chlorheksydynę jak i lidokainę oznaczano metodą spektrofotometryczną - TECAN Infinite 2000. Wspólczynnik ekstynkcji wynosił 223,41 przy $p > 0,999$, i długości fali 250 nm dla pierwszej z substancji i 203,16 ($p > 0,999$, 254 nm) dla drugiej substancji. Metoda dawała liniową odpowiedź w zakresie 1–20 µg/mL.

Badania przewodnictwa

Przewodnictwo mierzono w kompartmencie donorowym i akceptorowym przed rozpoczęciem uwalniania i po osiągnięciu stanu równowagi dynamicznej w układzie, w określonych wcześniej temperaturach. Zmierzono także przewodnictwo chlorowodorku lidokainy oraz chlorheksydyny w stężeniach, w jakich występowały w kompartmencie donorowym oraz akceptorowym, a także przewodnictwo polimeru stosowanego w badaniu w stężeniu zastosowanym w przygotowanych preparatach.

Na schemacie przedstawiono sposób pomiaru przewodnictwa. Wykorzystywano miernik kompaktowy Seven Multi Metler Toledo, z przystawką TDS/SAL/resistivity, wraz z czujnikiem InLab 730, NTC; 0,001-1000 mS/cm, o zakresie badanej temperatury od -5ºC do 100ºC.

The release vessels were tightly closed and the air was removed from the device, with the pressurized nitrogen. In the release the cumulated amounts of active substance after 6 h were evaluated - the topical dose interval was equal to four application daily of the drug on the skin. The chlorhexidine and lidocaine were assessed by the UV spectrophotometric method - TECAN Infinite 2000. The percentage extinction coefficient in 0.01 mol/L HCl solution was 223.41 by the $p > 0.999$, at 250 nm for the first mentioned compound. For the second one the percentage extinction coefficient was 203.16 ($p > 0.999$), at 254 nm. The method was linear in the response over concentrations range 1–20 µg/mL.

The conductivity assessments

The conductivity was assessed in donor compartment and acceptor compartment before release start, and after 6 h, at specified before temperatures. Also the conductivity of pure solutions of lidocaine hydrochloride and chlorhexidine was assessed in concentrations applied in the donor and acceptor compartment.

On the Scheme the measurements rules were presented. We applied SevenMulti Metler Toledo, with conductivity segment TDS/SAL/resistivity with the conductivity sensor InLab 730, NTC, 0,001-1000 mS/cm, measurements range -5 ºC – 100 ºC.

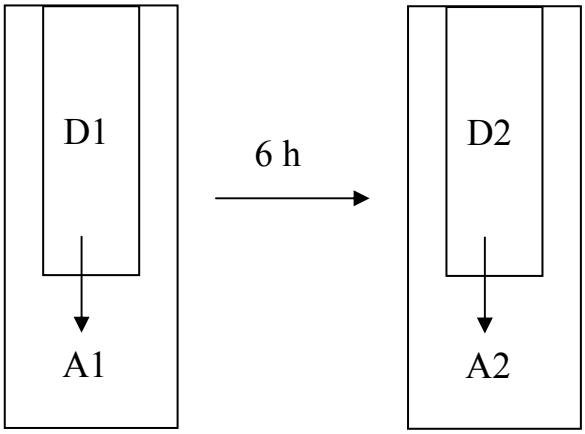
RESULTS

Release

The cumulated amounts of lidocaine hydrochloride and chlorhexidine in the acceptor compartment ,after specified time periods, were different, as it is presented on the Fig. 3 and 4. The lidocaine hydrochloride was released faster - the cumulated amount released to acceptor compartment after 6 h was 69,82; 64,08 and 57,98%, respectively for the temperatures 22, 32 and 45ºC. For the comparison the cumulated amounts of chlorhexidine released from donor compartment were 2,82; 2,05 and 1,98%.

Conductivity

The conductivity of formulations of polyacrylic acid had various values - Tables 2 and 3. The values were in the range 128,98 µS/cm - 3471,08 µS/cm.



SCHEMAT. Sposób pomiaru przewodnictwa. D1 i D2 odpowiadają kompartmentowi donorowemu przed rozpoczęciem uwalniania i po jego zakończeniu. Analogicznie oznaczono kompartment akceptorowy jako A1 i A2
SCHEME 1. Evaluated compartments. D1 - donor compartment at the starting point, D2 - donor compartment at the end point, A1 and A2 - respective assignments for the acceptor compartment

WYNIKI

Uwalnianie

Skumulowana ilość chlorheksydyny i lidokainy w kompartmencie akceptorowym, po ustalonym okresie czasu była zróżnicowana, jak to przedstawiono na wykresach na ryc. 3 i 4. Spośród omawianych układów z większą szybkością uwalniała się lidokaina - jej skumulowana ilość w kompartmencie akceptorowym po 6h wynosiła 69,82; 64,08 i 57,98%, odpowiednio dla temperatury 22, 32 i 45ºC. Dla porównania skumulowana ilość chlorheksydyny uwolnionej z kompartmentu donorowego wynosiła odpowiednio 2,82; 2,05 oraz 1,98%.

Przewodnictwo

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w tabelach, formulacje na bazie kwasu poliakrylowego charakteryzowały się zróżnicowanymi wartościami przewodnictwa; wynosiło ono od 128,98 µS/cm do 3471,08 µS/cm. Swój udział w przewodnictwie badanego układu miały: substancja czynna, polimer oraz woda. Wraz z postępem procesu uwalniania zawartość substancji czynnej w kompartmencie donorowym malała, a w kompartmencie akceptorowym wzrastała. W rezultacie również i wartości przewodnictwa odpowiednio malały w kompartmencie donorowym i wzrastały w kompartmencie akceptorowym.

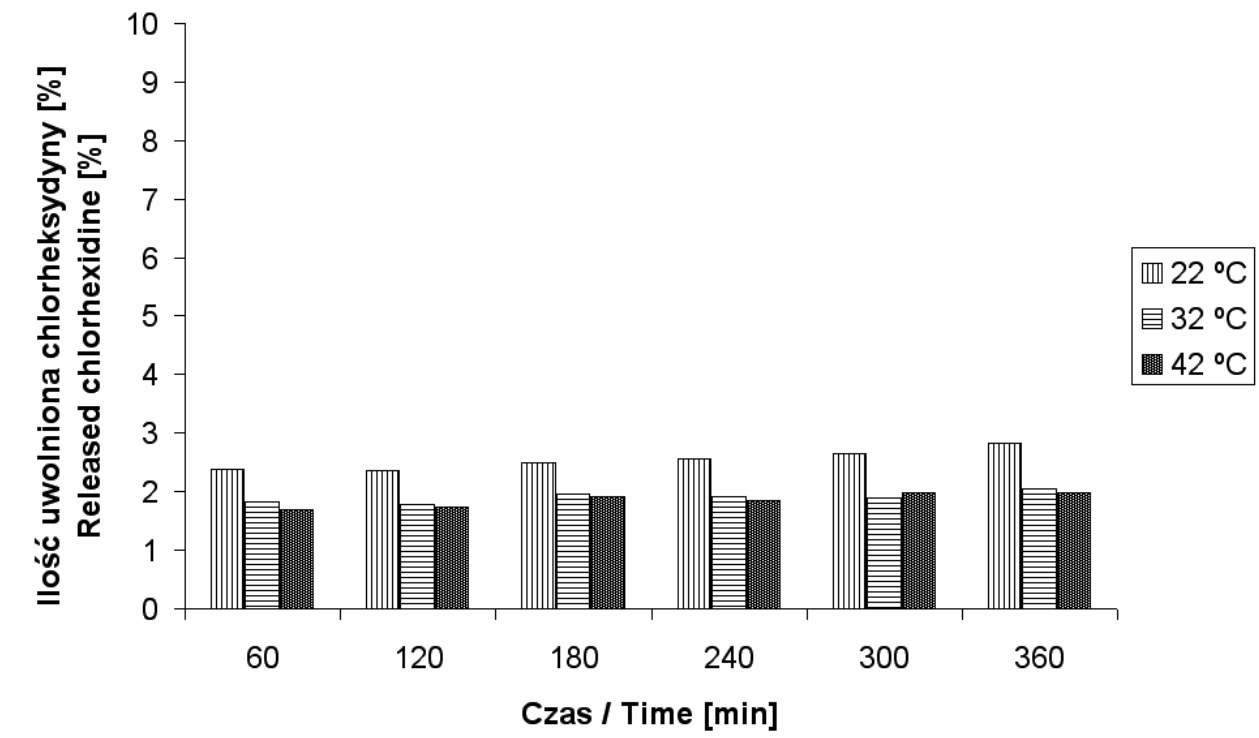
Po 6 h badania przewodnictwo w kompartmencie donorowym wynosiło od 104,77 do 804,91 µS/cm, w zależności od zastosowanej w preparacie substan-

The total conductivity resulted from the conductivity of active compound, polymer and water. When the release process was developed, the drug amounts in donor compartment decreased, and in acceptor compartment decreased. Parallel the values of the conductivity decreased or increased.

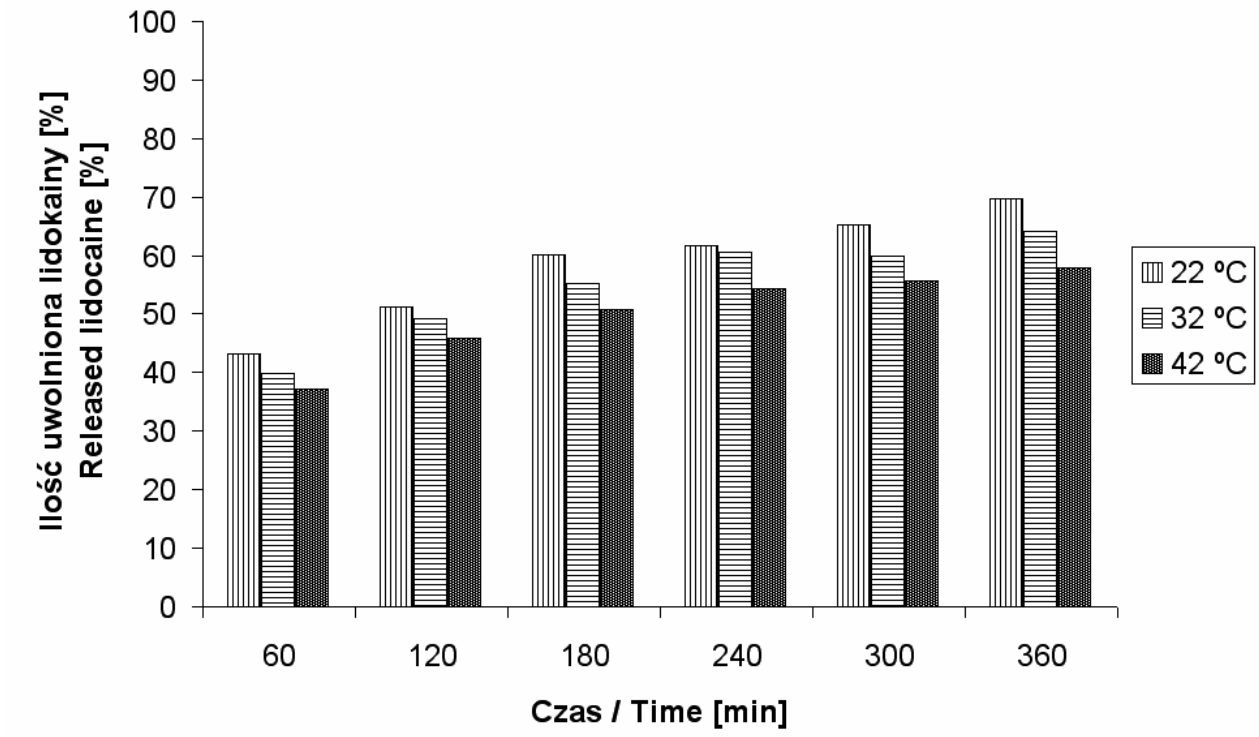
After 6 h of process the conductivity assessed in the donor compartment was 104,77 - 804,91 µS/cm. The values were various according to the applied active compound and environmental temperature. In the chlorhexidine system, in donor compartment, the conductivity at the beginning was ca. 128,98 µS/cm, and after the process the conductivity increased to 804,91 µS/cm at 22ºC. The conductivity assessed for the acceptor compartment after the termination of the process, was 6,64 µS/cm for the chlorhexidine and 89,73 µS/cm for the lidocaine hydrochloride at the temp. 22ºC. The respective values of conductivity for the higher temperatures were gathered in the Table 2 for the donor compartment, and in the table 3 for the acceptor compartment.

DISCUSSION

As it is presented on the attached graphs, the release is much faster in the case of preparation with lidocaine hydrochloride, comparing to chlorhexidine preparation, even if the temperatures are the same. For the chlorhexidine preparations, when the temperature increased from 22ºC to 32ºC, the released amount decreased insignificantly. However, when the temperature increased more, up to the 42ºC the decrease



RYC. 3. Stężenie uwolnionej chlorheksydyny po 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godzinach procesu
FIG. 3. The percentage of released chlorhexidine after 1, 2, 3, 4, 5, and 6 hours



Ryc. 4. Stężenie uwolnionego chlorowodorku lidokainy po 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godzinach procesu
Fig. 4. The percentage of released lidocaine hydrochloride after 1, 2, 3, 4, 5, and 6 hours

cji czynnej, oraz temperatury w jakiej prowadzony był proces uwalniania. Przewodnictwo systemu zawierającego chlorheksydynę wynosiło na początku badania 128,98 µS/cm i po przeprowadzonym procesie uwalniania osiągało wartość ok. 804,91 µS/cm, w temp. 22ºC. W kompartmencie akceptorowym, po osiągnięciu stanu równowagi, przewodnictwo dla preparatów chlorheksydyny i lidokainy wynosiło odpowiednio 6,64 i 89,73 µS/cm w temp. 22ºC. Odpowiednie wartości przewodnictwa w wyższych temperaturach 32ºC i 42ºC w kompartmencie donorowym przedstawiono w tabeli 2, a w kompartmencie akceptorowym w tabeli 3.

was much higher - Fig. 3. According to the solubility rules, with the increase of the thermodynamic activity of the chlorhexidine molecule, the amount of diffused chlorhexidine should be increased. However in this case also the thermodynamic activity of macromolecule increases - this may lead to the increased in binding of chlorhexidine by the polyacrylic acid. The dissociative activity of carboxylic groups of the polyacrylic acid, and as well the activity of imine groups of chlorhexidine increases, and the binding may be more effective, resulting in lower released amounts, with the increased temperature. The presented on the graph amount of released chlorhexidine is ca. 2,5%

Tabela 2. Wpływ temperatury na przewodnictwo połączeń kwasu poliakrylowego z chlorheksydyną w kompartmencie donorowym, na początku badania uwalniania oraz po zakończeniu tego procesu
Table 2. Temperature and conductivity in donor compartment

Typ preparatu Formulation	Temperatura Temperature [ºC]	Przewodnictwo – poczatek procesu Conductivity - start point [µS/cm]	SD	Przewodnictwo – koniec procesu Conductivity - finish [µS/cm]	SD
PA-CHX	22	128,98	0,17	804,91	3,67
	32	161,19	0,82	104,77	0,58
	42	201,65	4,21	237,12	0,11
PA-LIG	22	3441,67	56,47	295,87	0,94
	32	3471,08	34,79	419,09	0,65
	42	3459,89	16,71	316,31	0,42

PA - zmodyfikowany kwas poliakrylowy/modified polyacrylic acid,
LID - chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride,
CHX - chlorheksydyna/chlorhexidine, PA-LIG, PA-CHX - odpowiednie formulacje/respective formulations, SD-standard deviation

DYSKUSJA

Jak przedstawiono na załączonych wykresach, uwalnianie zachodzi znacznie szybciej w przypadku preparatu z chlorowodorkiem lidokainy, porównując z preparatem z chlorheksydyną, niezależnie od temperatury prowadzenia procesu. Jak zaobserwowano dla preparatów z chlorheksydyną, wraz ze wzrostem temperatury ilość uwolniona substancji czynnej w jednostce czasu malała nieznacznie, w zakresie pomiędzy temperaturą 22ºC i temperaturą 32ºC. Natomiast w warunkach temperatury wyższej o kolejne 10ºC, zaobserwowano znaczny spadek uwolnionej substancji czynnej (ryc. 3). Wprawdzie zgodnie

at 22%, whereas it does not exceed 1,8% in the temperatures 32 and 42ºC.

The similar process was observed for the lidocaine hydrochloride released from the polyacrylic acid gel. The highest levels of lidocaine hydrochloride were observed in the acceptor compartment at 22ºC, and the increase in the temperature influenced the amount identified in the acceptor compartment - the differences were in the range of 5%. - graph on the Fig. 4. The analysis of the lidocaine hydrochloride binding is widely discussed, and the main proposed factor is ionic binding, depending of ion-pair presence [11].

The obtained data were plotted on common graphs to visualize the relations between the conductivity and the released amount, as some researchers proposed the conductivity measurements

TABELA 3. Wpływ temperatury na przewodnictwo połączeń kwasu poliakrylowego z chlorheksydyną w kompartmencie akceptorowym po zakończeniu tego procesu
TABLE 3. Temperature and conductivity in acceptor compartment

Typ preparatu Formulation	Temperatura Temperature [ºC]	Przewodnictwo po zakończeniu procesu Conductivity after finish [µS/cm]	SD
PA-CHX	22	6,64	0,52
	32	9,11	0,71
	42	19,22	0,28
PA-LIG	22	89,73	2,91
	32	93,87	2,74
	42	76,12	1,61

PA - zmodyfikowany kwas poliakrylowy/modified polyacrylic acid,
LID - chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride,
CHX - chlorheksydyna/chlorhexidine,
PA-LIG, PA-CHX - odpowiednie formulacje/respective formulations

z regułą rozpuszczalności proces rozpuszczania chlorheksydyny jest procesem endotermicznym, jednak wzrost temperatury w tym przypadku może wpływać także na zwiększenie aktywności grup karboksylowych, obecnych w makromolekule kwasu poliakrylowego - może to dotyczyć także licznych grup iminowych chlorheksydyny.

Chlorheksydyna jako związek chemiczny o charakterze zasadowym tworzy dobrze znane sole m. in. z kwasem solnym, octowym i in. Zwiększenie aktywności dysocjacyjnej grup karboksylowych kwasu poliakrylowego prowadzi do zwiększonego wiązania chlorheksydyny z polimerem i zmniejszenia ilości substancji uwalnianej z kompleksu z kwasem poliakrylowym. Jak to wynika z wykresu ilość uwolnionej chlorheksydyny w temp. 22ºC wynosiła ok. 2,5%, podczas gdy po podwyższeniu temperatury do 32 i 42ºC, maksymalna ilość uwolnionej chlorheksydyny nie przekraczała ok. 1,8%.

Podobnie prezentowała się kinetyka uwalniania lidokainy z podłoża kwasu poliakrylowego. Oznaczona w kompartmencie akceptorowym ilość lidokainy była najwyższa w przebiegu uwalniania prowadzonego w temperaturze 22ºC, a podwyżka temperatury procesu wpływała na zmniejszenie obserwowanej w kompartmencie akceptorowym ilości lidokainy. Podobnie podwyższanie temperatury procesu z 32ºC do 42ºC wpłynęło na kinetykę procesu, a różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami były rzędu 5% - wykres na ryc. 4. Ocena tworzenia soli pomiędzy lidokainą i pochodnymi kwasu poliakrylowego stanowi wciąż aktualny przedmiot dyskusji [11].

for the assessments of release kinetics [12]. Both in the donor compartment and in the acceptor compartment the differences were observed between the chlorhexidine and lidocaine hydrochloride preparations. In the case of chlorhexidine with the increase of temperature, the amount of released drug decreased - this may be assigned to increased availability of chlorhexidine for the carboxylic groups of the polyacrylic acid, as it is presented on the picture on Fig. 5.

There was no specific difference in the measurements of conductivity and released amounts for the lidocaine hydrochloride systems. This may be explained by high availability of lidocaine hydrochloride molecules both to the polymeric net and to the diffusion process - the observed values of conductivity and released amounts were presented on the graph - Fig. 6.

The various interactions with the anionic hydrogel in the case of soluble and insoluble molecules are confirmed by the macroscopic view recorded on the attached pictures - Fig. 7.

CONCLUSIONS

According to performed measurements of release, the chlorhexidine, characterized by very low water solubility, is observed in the acceptor compartment in the amount of 2,0-3,0% and its level depends of the temperature. The amount of well soluble lido-

W celu bliższej oceny zjawisk zachodzących w trakcie uwalniania, poddano wyniki uwalniania i wyniki pomiarów przewodnictwa ocenie na wspólnych wykresach. Pomiary przewodnictwa znajdują ograniczone zastosowanie np. w ocenie preparatów na bazie modyfikowanej chemicznie celulozy [12]. Analizie porównawczej poddano ilość uwolnionej substancji czynnej i przewodnictwo w kompartmencie donorowym przed rozpoczęciem procesu uwalniania. Porównywano także ilość uwolnioną z przewodnictwem w kompartmencie akceptorowym, po zakończeniu procesu uwalniania.

Zgodnie z załączonym wykresem korelacji, pomiędzy zmierzoną ilością substancji czynnej w kompartmencie akceptorowym po zakończeniu procesu, a wartościami przewodnictwa wyznaczanymi w kompartmencie akceptorowym i donorowym, można wykazać różnice pomiędzy preparatami chlorheksydyny i chlorowodorku lidokainy. W przypadku chlorheksydyny wraz ze wzrostem temperatury procesu malała ilość substancji uwalnianej, niemniej oznaczone przewodnictwo preparatów z chlorheksydyną obniżało się wraz ze wzrostem temperatury. Zjawisko to można wiązać ze zwiększoną dostępnością molekuł chlorheksydyny do grup karboksylowych polimeru anionowego. Oceniane zależności zilustrowano na rycinie 5.

Brak istotnej zależności obserwowano jednak w przypadku chlorowodorku lidokainy. Wydaje się, że główną przyczyną jest tutaj znacznie wyższe przewodnictwo chlorowodorku lidokainy, w porównaniu z chlorheksydyną, a przez to znacznie łatwiejsze oddziaływanie z otaczającymi makromolekułami - charakter tej zależności przedstawiono na rycinie 6.

Fakt zróżnicowanego oddziaływania anionowego żelu hydrofilowego z cząsteczką substancji czynnej rozpuszczalnej i nierozpuszczalnej, potwierdzają obrazy makroskopowe otrzymanych preparatów (ryc. 7).

WNIOSKI

Według przeprowadzonych pomiarów uwalniania substancji czynnej z podłoża poliakrylanowego chlorheksydyna, która jest substancją o niezwykle niskiej rozpuszczalności, obserwowana jest w kompartmencie akceptorowym w ilości od ok. 2,0 do 3,0%, zależnie od temperatury. Ilość chlorowodorku lidokainy, uwalniania w analogicznych warunkach zawiera się w przedziale od ok. 60 do 70%.

Przeprowadzona analiza potwierdza możliwość zastosowania pomiarów przewodnictwa do wstępnej

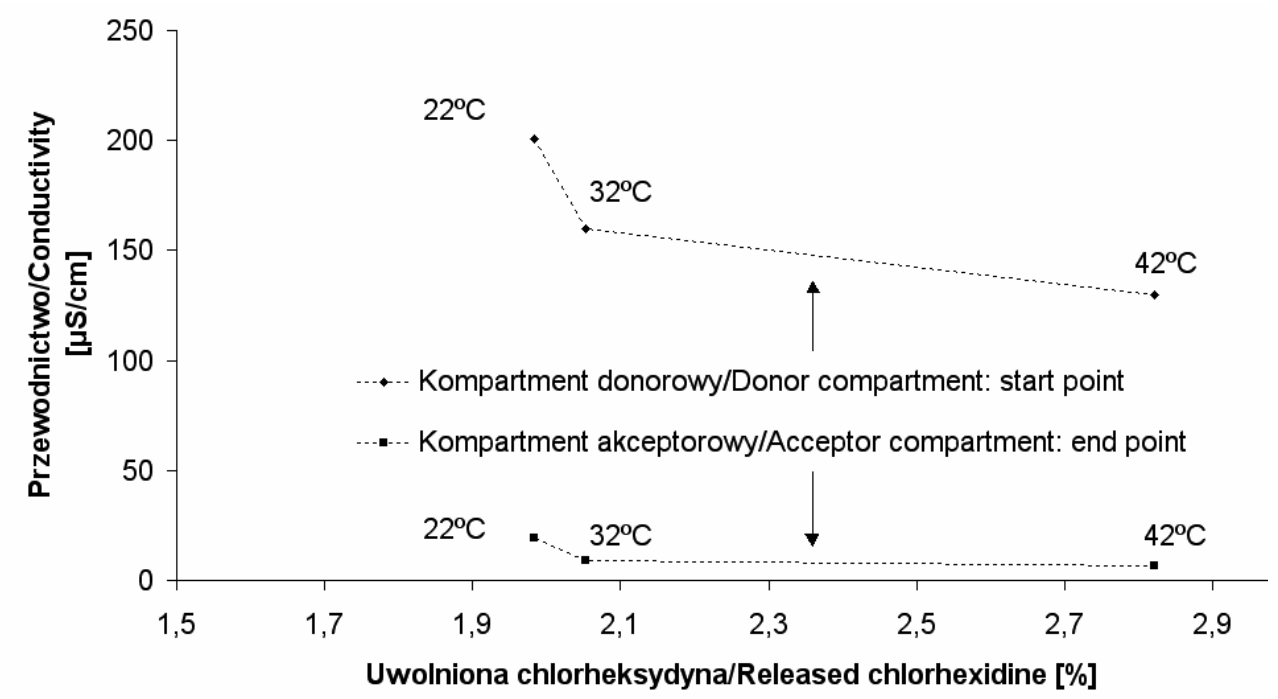
caine hydrochloride released in parallel conditions was between 60 and 70%.

The performed research confirms the possibility of the preliminary evaluation of gelling systems in the aspect of release kinetics using the conductivity assessments.

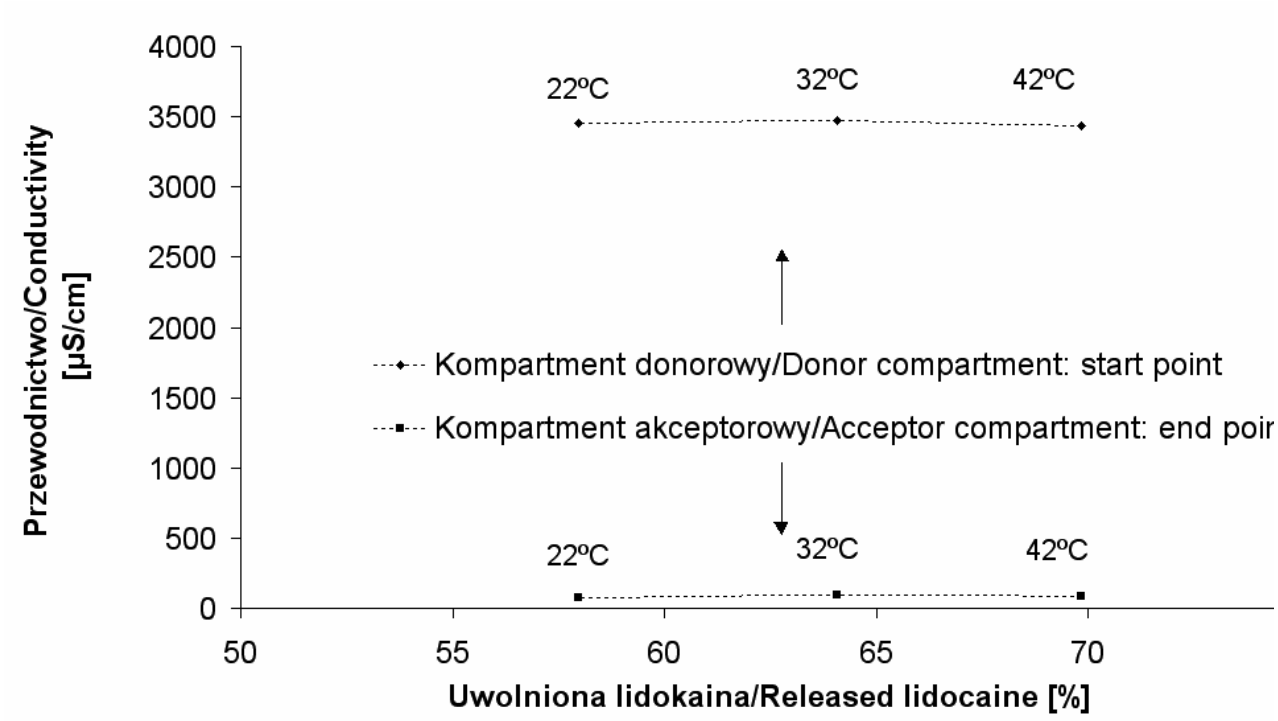
This may be applied in the case of soluble and insoluble substances embedded into an anionic gel. Beyond, the assessments confirm the presence of a specific bond between the chlorhexidine imine groups and polyacrylic acid carboxylic groups. The preliminary assessment of the release, applying the conductivity measurements, will be developed, to evaluate proper conditions of the assessments.

Presented method may be applied in the prediction of release rates, before actual release analysis, and may assure better evaluation of the systems.

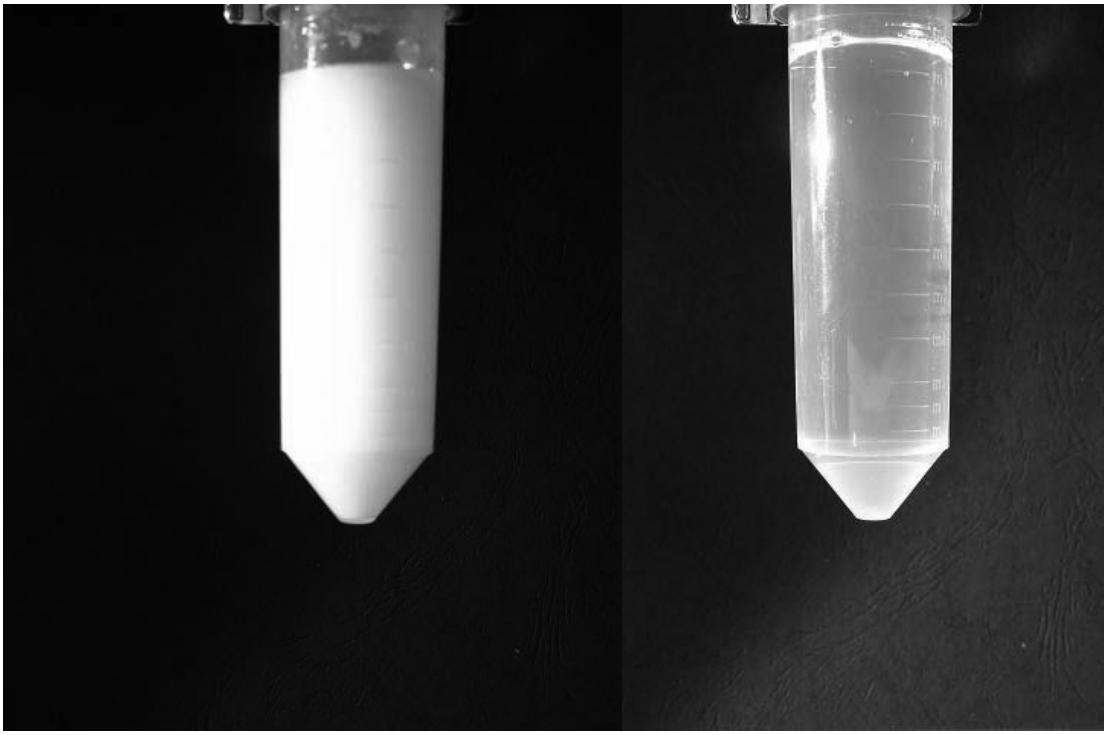
This research was supported by a Marie Curie Transfer of Knowledge Fellowship of the European Community 6th Frame Programme under contract no. MTKD-CT-2005-029540-POLYSURF, at the University of Maribor, Slovenia.



Ryc. 5. Przewodnictwo i ilości uwolnionej z łożyska polimerowego chlorheksydyny, odpowiednio w kompartmencie donorowym i akceptorowym, zgodnie z oznaczeniami
Fig. 5. The conductivity and parallel released amounts of chlorhexidine, the respective values are presented both for the donor and acceptor compartment



Ryc. 6. Przewodnictwo i ilości uwolnionej z łożyska polimerowego lidokainy, odpowiednio w kompartmencie donorowym i akceptorowym, zgodnie z oznaczeniami
Fig. 6. The conductivity and parallel released amounts of lidocaine, the respective values are presented both for the donor and acceptor compartment



Ryc. 7. Obrazy makroskopowe
Fig. 7. Visualized formulations of chlorhexidine (A) and lidocaine (B) with polyacrylic acid

oceny kinetyki uwalniania substancji trudno rozpuszczalnych, jak i łatwo rozpuszczalnych w wodzie z jonowego podłoża, np. z żelu polimeru anionowego.

Ponadto wyniki pomiarów przewodnictwa, stanowią potwierdzenie powstania wiązania jonowego pomiędzy grupami kwasowymi polimeru jonowego i odpowiednimi grupami chlorheksydyny. Wstępna ocena kinetyki uwalniania substancji czynnej za pomocą pomiarów przewodnictwa będzie dalej rozwijana, w celu wyznaczenia właściwych warunków pomiarów.

Proponowana metoda może znaleźć zastosowanie jako uzupełniająca wobec klasycznych i pozwala na pełniejszą charakterystykę polimerów w aspekcie badań dostępności farmaceutycznej.

LITERATURA

[1] Caykara T., Kiper S., Demirel G., Demirci S., Cakanyildirim Q.: Temperature-responsive characteristics of poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels with macroporous structure. Polymer International (2007), 56, 275-282.

[2] Ankareddi I., Brazel C. S.: Synthesis and characterization of grafted thermosensitive hydrogels for heating activated controlled release. International Journal of Pharmaceutics. (2007), 336, 241-247.

[3] Park N. A., Irvine T. F. Jr.: Anomalous viscosity-temperature behavior of aqueous Carbopol solutions. J. Rheol. (1997), 41, 167-173.

[4] Musial W., Voncina B., Kokol V.: The influence of the temperature on the conductivity of polyNIPAM microgels for controlled release of drugs. Farm. Vest. (2008), 59, 289-290.

[5] Angius R., Murgia S, Berti D, Baglioni P, Monduzzi M.: Molecular recognition and controlled release in drug delivery systems based on nanostructured lipid surfactants. Journal of Physics: Condensed Matter (2006), 33, 2203-2220.

[6] Jones D.S., Medicott N.J.: Casting solvent controlled release of chlorhexidine from ethylcellulose films prepared buy solvent evaporation. Int. J. Pharm. (1995), 114, 257-261.

[7] Kang L., Jun H. W., McCall J. W.: Physicochemical studies on lidocaine-menthol binary systems for enhanced membrane transport. Int. J. Pharm. (2000), 206, 35-42.

[8] Musial W.: The effect of methylcellulose on metronidazole release from polyacrylic acid hydrogels. (2007), 55, 1141-1147.

[9] The United States Pharmacopoeia 31st Ed.- The National Formulary 26th Ed., The United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville MD, 2007, 2161-2162.

[10] Zatz J. L., Segers J. D.: Techniques for measuring in vitro release from semisolids. Dissol. Technol. (1998), 5, 3-13.
[11] Jimenez-Kairuz A., Allemandi D., Manzo R. H.: Mechanism of lidocaine release from carbomer-lidocaine hydrogels. Journal of Pharmaceutical Sciences (2002), 91, 267-272.
[12] Kim I. H., Park J. H., Cheong I. W., Kim J. H.: Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phtalate (HPMCP) nanoparticles. J. Control Release. (2003), 89, 225-233.

Badanie zostało wykonane w ramach programu Marie Curie Transfer of Knowledge Fellowship of the European Community 6th Frame Programme, kontrakt nr MTKD-CT-2005-029540-POLYSURF, Uniwersytet w Mariborze, Słowenia.

Adres autorów

[1] Department for Textile Materials and Design
University of Maribor
Smetanova Str. 17, 2000 Maribor, Slovenia
Tel: +386 2 220-7500; Fax: +386 2 220-7990
e-mail: bvoncina@uni-mb.sl

[2] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademii Medycznej we Wrocławiu
50-139 Wrocław, ul. Szewska 38, Poland
Tel: +48 71 784-03-15, Fax +48 71 784-03-17
e-mail: witold@ktpl.am.wroc.pl

• • • • • • • •