

Wpływ chlorowodoru lidokainy na odczyn rozcieńczonych rozproszeń poli(N-izopropylakryloamidu) w temperaturze poniżej i powyżej LCST

WITOLD MUSIAŁ^{1,2}, VANJA KOKOL¹,
BOJANA VONCINA¹

¹ Uniwersytet w Mariborze,
Zakład Materiałów Włókienniczych,
Laboratorium Chemii Barwników
i Polimerów, Słowenia

² Akademia Medyczna we Wrocławiu,
Katedra i Zakład Technologii
Postaci Leku, Polska

Streszczenie

W niniejszym badaniu oceniano wpływ chlorowodoru lidokainy na odczyn pH zmodyfikowanych polimerów, pochodnych N-izopropylakryloamidu, w temperaturze określonej jako temperatura powierzchni skóry, oraz w temperaturze powyżej i poniżej punktu przemiany fazowej. Zsyntetyzowano trzy zróżnicowane polimery metodą SFEP (surfactant free emulsion polymerization), oraz oceniano pH rozcieńczonych rozproszeń otrzymanych polimerów, również w obecności chlorowodoru lidokainy.

Zmiany odczynu wraz ze wzrostem temperatury, w obecności chlorowodoru lidokainy, przebiegały podobnie w przypadku wszystkich trzech polimerów. Wartość pH wzrastała od zakresu 5,39–5,90 do zakresu 6,22–6,55. Jednakże zmiana odczynu była bardziej uwidocznioma w zakresie temperatury pomiędzy 25°C i 32°C, niż w zakresie pomiędzy 32°C i 45°C.

The influence of lidocaine hydrochloride on environmental pH changes of diluted dispersions of poly(N-isopropylacrylamide) below and over the LCST

WITOLD MUSIAŁ^{1,2}, VANJA KOKOL¹,
BOJANA VONCINA¹

¹ University of Maribor, Department
for Textile Materials and Design
Laboratory for Chemistry Dyes and
Polymers, Slovenia

² Wrocław Medical University,
Chair and Department of Pharmaceutical
Technology, Poland

Summary

In this study we assessed the influence of lidocaine hydrochloride on the pH of diluted aqueous dispersions of modified poly(N-isopropylacrylamide), at temperature assigned as normalized skin surface temperature, and below and over the lower critical solution temperature value. Three different N-isopropylacrylamide polymer derivatives were synthesized by surfactant free emulsion polymerization, and assessed in the terms of pH in the aqueous dispersions in the presence and absence of lidocaine hydrochloride.

The tendency in observed system was similar at three different temperatures, when lidocaine was applied. The pH value increased from the range between 5,39 - 5,90 up to the range 6,22 - 6,55. However, the step of pH between the temperature of 25°C and 32°C was more radical, comparing to 32°C and 45°C.

The lidocaine hydrochloride influences the pH patterns observed at various tempera-

Obecność chlorowodoru lidokainy wpływa na obserwowane wartości pH badanych układów. W przebiegu prac badawczo-rozwojowych dotyczących produktów leczniczych podawanych na skórę, w przypadku stosowania polimerów termowrażliwych należy w szczególności uwzględnić ocenę odczynu w zróżnicowanych zakresach temperatury.

Słowa kluczowe: chlorowodorek lidokainy, mikrożele, N-izopropylakryloamid, termowrażliwość

WPROWADZENIE

Mikrożele na bazie poli(N-izopropylakrylamidu) są stosowane w wielu dziedzinach techniki, a atrakcyjność badań tych związków wiąże się z faktem, że charakteryzują się punktem przemiany fazowej – w układzie wodnym około temperatury 32°C [1–3]. Mikrożele charakteryzuje się jako trwałe sieci polimerowe, o wymiarach rzędu nanometrów i mikrometrów. W procesie pęcznienia czynnikiem decydującym o szybkości jest dyfuzja, a stała szybkości zapadania się sieci polimerowej jest uzależniona od wielkości porów w tej sieci [4].

Polimery termowrażliwe znajdują zastosowanie w badaniach medycznych, jako termowrażliwe nośniki substancji leczniczej, zmieniające swoje właściwości w zakresie temperatury pomiędzy 32°C i 36°C. Dzięki temu substancje lecznicze mogą być dostarczane do miejsca działania w sposób celowany [5]. Zastosowanie tzw. kontrolowanego dostarczania substancji czynnej, np. po podaniu na skórę, może przyczynić się do zapewnienia terapeutycznych stężeń leku w miejscu podania, oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych.

W tym celu oceniano między innymi wiązanie kwasu benzoowego, diltiazemu, cyjanokobalaminy, dekstranu z podłożami termowrażliwymi [6]. Chemiczna modyfikacja w tej grupie polimerów może prowadzić do uzyskania efektu przedłużonego działania leku, lub zapewnić celowane podawanie substancji czynnej do właściwego miejsca działania.

Należy jednak pamiętać, że potencjalne polimerowe nośniki leków mogą także wpływać na odczyn powierzchni skóry i zmieniać go w niekorzystnym kierunku. W skomplikowanych systemach

ture in polymeric systems: measurements of preparations applied on the skin or mucosa should be evaluated in respective temperature range.

Key words: lidocaine hydrochloride, microgels, N-isopropylacrylamide, thermosensitivity

INTRODUCTION

Poly(N-isopropylacrylamide) microgel is a known and researched in many fields polymer that undergoes a volume phase transition at the lower critical solution temperature (LCST), at 32°C in water solutions [1–3]. The microgels are stable polymeric networks, characterized by dimensions between nanometers and micrometers. The process of deswelling in this group of polymers is controlled by diffusion, and the rate of the collapsing of the macroparticle is correlated to the dimensions of pores in the polymeric net [4].

Thermosensitive polymers in the medical research have been applied as factors responding to environmental changes at the temperature in the range of 32–36 °C. The medicinal agents may be delivered in the controlled manner to the specified place of activity [5]. The controlled delivery of actives to the skin can provide therapeutic levels where required and minimize systemic uptake.

Binding of small bioactive molecules with the use of that kind of polymers was studied i.a. for benzoate, diltiazem, cyanocobalamin, dextrans [6]. The chemical modifications in that group of polymers may enhance the release prolongation, or enable the specified targeted drug delivery.

However, this potential drug carriers may influence the natural environment of the skin surface, and change the natural pH to undesirable values. In complicated aqueous systems, with thermosensitive polymer and medicinal agent, the pH should be determined at various temperatures, to demonstrate the respective properties of preparation in the place of application. One of the local anesthetics commonly applied on the skin is lidocaine hydrochloride. This bioactive was evaluated in the terms of release from polymeric vehicles [7, 8].

In this study we assessed the influence of lidocaine hydrochloride on the pH of diluted aqueous dispersions of modified poly(N-isopropylacrylamide),

wodnych, z polimerem termowrażliwym i substancją czynną, odczyn pH powinien być oceniany w szerszym zakresie temperatury, w celu wykazania odpowiednich właściwości preparatu w miejscu jego stosowania. Jednym z częściej stosowanych lokalnych anestetyków jest chlorowodorek lidokainy, który badano pod kątem uwalniania z podłoża polimerowego [7, 8].

Celem badania była ocena wpływu chlorowodoru lidokainy, leku miejscowo znieczulającego, na odczyn rozcieńczonych wodnych układów zawierających modyfikowane pochodne N-izopropylakryloamidu.

MATERIAŁ I METODY

Materiały

Chlorowodorek lidokainy został zakupiony w firmie Sigma-Aldrich. Wodę dejonizowaną otrzymano metodą wymiany jonowej (system TKA DI 6000, Niemcy) i stosowano we wszystkich pomiarach i badaniach. N-izopropylakryloamid, a pozostałe odczynniki do syntezy zakupiono w sieci dystrybucyjnej Sigma-Aldrich. Jako substancje wyjściowe do sporządzenia buforów zastosowano diwodorofosforan potasu i wodorofosforan disodowy, zgodne z wymaganiami farmakopealnymi.

Badane polimery

W niniejszym badaniu zastosowano polimery zsyntetyzowane w poprzednich badaniach metodą SFEP. Synteza w środowisku wodnym przebiegała w temperaturze 343 K, w atmosferze gazu obojętnego. Prowadzono ją zgodnie z postępowaniem opisanym przez Peltona [9] i rozwiniętym m. in. przez Vincenta [10], oraz D'Emanuele'a i Dinarvanda [11]. Polimer PNM-I charakteryzował się anionowymi grupami terminalnymi, podczas gdy PNM-II zawierał kationowe grupy terminalne, zgodnie z zastosowanym inicjatorem procesu polimeryzacji. Przyjęto, że polimer PNM-III charakteryzuje się zwiększoną hydrofobowością, wynikającą z wykorzystania wysoce lipofilowego komonomera.

Skład badanych systemów

Skład ocenianych systemów przedstawiono w tabeli 1. Odpowiednie ilości chlorowodoru lidokainy

at temperature assigned as normalized skin surface temperature, and below and over the LCST value.

MATERIAL AND METHODS

Materials

Lidocaine hydrochloride was supplied by Sigma-Aldrich. Deionized water from the TKA DI 6000 system (Germany) was used for all the dispersions, and respective operations during the measurements. N-isopropylacrylamide 97%, respective initiators and comonomer were obtained from commercial suppliers and used without further purification. The monopotassium phosphate, and the disodium phosphate used in the buffer solutions where of pharmacopoeial purity.

Applied polymers

pNIPAM microgels particles derived from former experiments in the field of polymer chemistry. They were synthesized by surfactant free emulsion polymerization (SFEP) in deionised water at 343 K, under an inert nitrogen atmosphere, according to the procedure evaluated by Pelton [9] and developed i.a. by Vincent [10] D'Emanuele and Dinarvand [11]. PNM-I was characterized as a polymer with terminal anionic functional groups, according to the applied initiator. The PNM-II was synthesized in the presence of initiator with cationic groups, resulting in cationic amidine terminal functional groups. The PNM-III was assumed to have increased hydrophobicity according to the functional groups introduced during the synthesis.

Composition of assessed systems

The composition of evaluated systems was presented in the Table 1. The respective mass of lidocaine hydrochloride was mixed with the dispersion of synthesized polymer. The mixing period was maintained for 24 h, at the room temperature.

pH measurements

The pH of the prepared systems was measured using the SevenMulti Metler Toledo device with at-

TABELA 1. Skład badanych układów

TABLE 1. The composition of evaluated dispersions

Skład Composition	PNM-I [mg]	PNM-II [mg]	PNM-III [mg]	LD [mg]	Woda Water [g]
PNM-I-LD	2,5	–	–	2,5	30,00
PNM-II-LD	–	2,5	–	2,5	30,00
PNM-III-LD	–	–	2,5	2,5	30,00
LD	–	–	–	2,5	30,00

PNM-I, PNM-II, PNM-III – polimery/polymers, LD – chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride

TABELA 2. Skład porównawczych roztworów buforowych

TABLE 2. Composition of buffer solutions

Składniki Components	Roztwór buforowy pH 6,87 Buffer solution pH 6,87	Roztwór buforowy pH 7,41 Buffer solution pH 7,41
Diwodorofosforan potasu Monopotassium phosphate [M]	0,0125	0,00435
Wodorofosforan sodu Disodium phosphate [M]	0,0125	0,01515
Objętość roztworu wodnego Aqueous solution volume [ml]	1000,0	1000,0

TABELA 3. LCST badanych systemów

TABLE 3. The LCST of assessed systems

Polimer	LCST [°C]
PNM-I	32
PNM-II	34
PNM-III	35

LCST – temperatura w punkcie przemiany fazowej/
lower critical solution temperature

mieszano przez 24 h z wodną dyspersją zsyntetyzowanego polimeru, w temperaturze pokojowej.

Pomiary pH

Pomiarów pH dokonywano za pomocą specjalistycznego pehametru SevenMulti Metler Toledo z zastosowaniem przystawki ION segment, pH/mV/

tached ION segment, pH/mV/ORP. The pH electrode InLab 413, NTC, pH 0–14, 0–80°C, was used for the measurements, and five repetitions for every measurement were carried out, using deionized water.

Applied buffer solutions

For comparison of pH at different temperature, standard buffer solutions were prepared [12]. Buffer of pH 6,87 and buffer solution of pH 7,41 were assigned as best fitted to the pH range measured in present research. Composition of applied buffers is presented in the Table 2.

Turbidity and LCST

Turbidity measurements of the microgel dispersions were performed over the temperature range 18–50°C. That range of temperatures covered the LCST range for the synthesized polymers.

ORP. Wykorzystano elektrodę InLab 413, NTC, pH 0–14, 0–80°C, a wszystkie pomiary wykonywano z użyciem wody dejonizowanej i powtarzano pięciokrotnie.

Roztwory buforowe

W celach porównawczych przygotowano roztwory buforowe o odczynie 6,87 i 7,41 – ich wartości pH były najbardziej zbliżone do odczynu badanych preparatów [12]. Skład roztworów buforowych przedstawiono w tabeli 2.

Ocena LCST metodą turbidymetryczną

Badanie turbidymetryczne przeprowadzono w zakresie temperatury od 18°C do 50°C. Wartość ta pozwalała na pokrycie całego obszaru temperatury przemiany fazowej.

WYNIKI

LCST wyznaczone dla badanych systemów wynosiło ponad 32°C i przedstawiono je dla poszczególnych polimerów w tabeli 3. Zaobserwowane wartości układają się w następującej kolejności: PNM-I < PNM-II < PNM-III.

Wartości pH badanych rozproszeń polimerów zmieniały się wraz ze wzrostem temperatury. pH PNM-I wzrastało z ok. 6,21 w temperaturze 25°C do około 6,66 w temperaturze 32°C. Po kolejnej wyższej temperatury do 45°C zaobserwowano jednak spadek pH do wartości 6,38. Przeciwnie zależności zaobserwowano w przypadku polimeru PNM-II. Względnie wysokie pH ok. 6,87 w temperaturze 25°C obniżyło się do minimum 6,14 przy 32°C, po czym wzrosło do 6,54 dla 45°C. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku PNM-III, aczkolwiek bezwzględne różnice pH były znacznie mniejsze niż dla PNM-II. Dla porównania przedstawiono na załączonych wykresach także pH standardowego roztworu buforowego (pH 6,87) (ryc. 1).

Wraz z dodatkiem chlorowodoru lidokainy zmieniła się także wartość pH systemu. Przebieg zmian był podobny w przypadku wszystkich trzech systemów. Wartość pH wzrastała od zakresu ok. 5,39–5,90 do wartości pomiędzy 6,22–6,55. Jednakże zmiana odczynu pomiędzy temperaturą 25°C i 32°C była bardziej widoczna, niż w przypadku zmiany pH w zakresie od 32°C do 45°C. Dla układu zawierającego PNM-II, zmiana była niewielka z pH 6,13 do pH 6,22, odpowiednio przy wzroście temperatury z 32°C do 45°C.

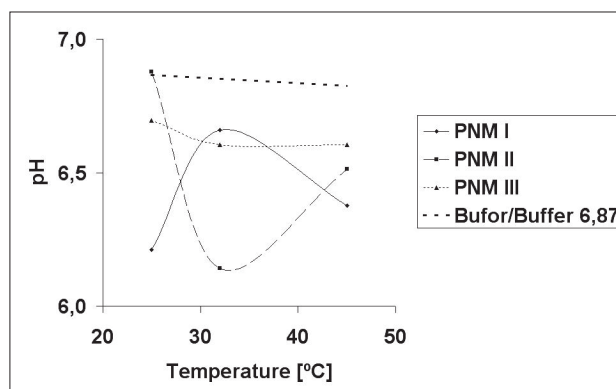
RESULTS

The evaluated LCST of the assessed systems was over 32 °C and is presented in the Table 3. The observed tendency suggests that the phase transition point temperatures may be presented as follows PNM-I < PNM-II < PNM-III.

The pH of assessed polymeric dispersions changed with the increase of the temperature. pH of PNM-I increased from ca. 6,21 at 25°C to ca. 6,66 maximum at 32°C. After following increase of temperature up to 45°C the pH decreased to 6,38. Opposite sequence was observed in the dispersion of PNM-II. The relatively high pH of 6,87 at 25°C decreased to minimum of 6,14 at 32°C, and then increased to 6,54. Similar scheme was observed in the case of PNM-III, however the absolute differences were very small. For comparison, measurements of normalized buffer solution of pH 6,87 at three different temperatures are presented on the common graph – Figure 1.

With the addition of lidocaine hydrochloride, the pH of the system changed. The tendency in observed system was similar at three different temperatures. The pH value increased from the range between 5,39 - 5,90 up to the range 6,22 - 6,55. However the step of pH between the temperature of 25°C and 32°C was more radical, than that between 32°C and 45°C. For the PNM-III, the change observed was low – from 6,13 to 6,22, respectively from 32°C to 45°C.

The buffer solutions of pH 6,87 and 7,41 were measured at the same temperature and are depicted commonly on the graph on the Figure 2. The lines, representing buffers pH are rather straight, without specific maxims or minims.



Ryc. 1. Wpływ temperatury na odczyn badanych polimerów N-izopropylakryloamidu

FIG. 1. The environmental pH of synthesized polymers at different temperatures

Zmierzono także pH roztworów buforowych (pH 6,87 i 7,41) w badanym zakresie temperatur i zamieszczono na wspólnym wykresie z wynikami pomiarów pH systemów polimer–lidokaina. Przebieg linii ukazujących odczyn buforu w zależności od temperatury jest zbliżony do linii prostej, nie obserwowano zasadniczych minimów lub maksimów (rycina 2).

DYSKUSJA

Odczyn systemu wodnego, badanego w różnych temperaturach może się różnić, co wynika z równania 1. Przedstawia ono zależność zmierzonego potencjału od temperatury.

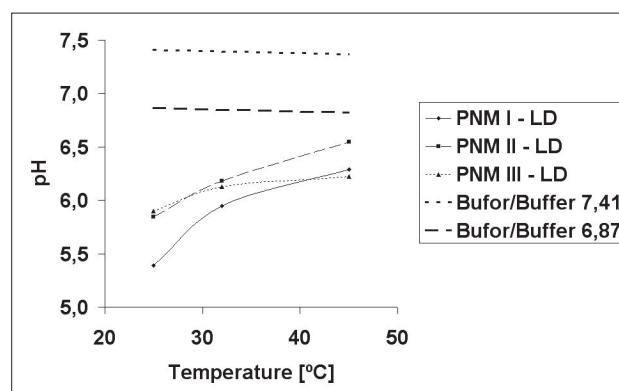
$$E = E^0 - 2,3 (RT/nF) \log a_{H^+} \quad (1)$$

gdzie: E – potencjał (w mV) pomiędzy elektrodą czujnika i odniesienia, E^0 – potencjał standardowy gdy $a_{H^+} = 1$ mol/l, R – stała gazowa, T – temperatura, n – wartościowość jonu

Aktywność jonów wodorowych może podlegać w roztworze zmianom, zależnym od temperatury, podobnie jak charakterystyka elektrody. Niewielki spadek odczynu bywa obserwowany w przypadku buforów zasadowych, po ich ogrzaniu. Przeciwnie, w przypadku buforów kwasowych obserwowano wzrost wartości pH. Zgodnie z pomiarami pH rozproszonych zsyntetyzowanych polimerów, oraz ich mieszanin z chlorowodorkiem lidokainy, w niektórych przypadkach wykazano minima i maksima pH w biegu wzrastającej temperatury, a różnice te były istotne statystycznie.

Proponowane wyjaśnienie tych zmian, porównując ze standardowym buforem, opiera się na fakcie, że otrzymane polimery wykazują się tzw. termowrażliwością. Poniżej temperatury punktu przemiany fazowej (LCST) cząsteczki polimeru pozostają w formie całkowicie rozwiniętej, a woda ma swobodny dostęp do makromolekuły. Pozostałości inicjatora reakcji polimeryzacji, wciąż obecne w makrocząsteczkach, mogą przyczyniać się do aktywności jonowej dającej w efekcie odczyn bardziej kwasowy lub zasadowy, zależnie od użytego inicjatora.

Przedstawiona koncepcja znalazła potwierdzenie w wynikach badań, bowiem początkowy odczyn polimeru zsyntetyzowanego z użyciem inicjatora kwasowego wynosił ok. 6,87. Wraz ze wzrostem temperatury do punktu przemiany fazowej (LCST), makromolekuła zapadała się i pozostałości inicjatora zamykane były w obszarze mezoformicznym. Obecność mezostruktur badano w rozproszonych w wodzie makromolekułach białek [13], polimerów syntetycznych [14, 15],



RYC. 2. Odczyn rozcieńczonych układów lidokaina–polimer

FIG. 2. The influence of lidocaine hydrochloride on the pH of diluted dispersions of synthesized polymers

DISCUSSION

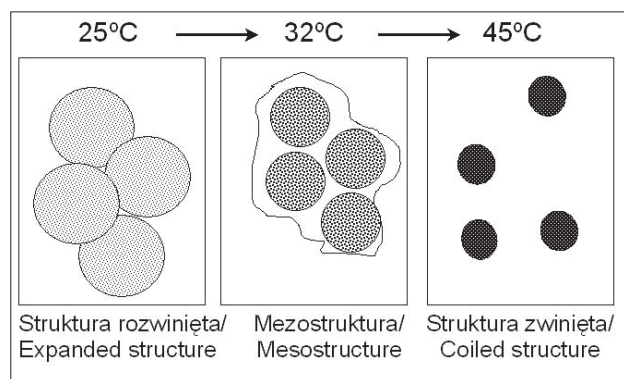
The temperature of a medium, measured at different temperature may vary. According to the Equation 1 the potential is changing with the increase of the temperature.

$$E = E^0 - 2,3 (RT/nF) \log a_{H^+} \quad (1)$$

where: E - total potential (in mV) developed between the sensing and reference electrode, E^0 - standard potential of the electrode at $a_{H^+} = 1$ mol/l, R - gas constant, T - temperature, n - valency of ion

The activity of hydrogen ions is changing, as well as the characteristics of the electrode sensor, so with the increase of the temperature, the slight decrease of pH is usually observed when alkali buffers are applied. Adversely, in some cases the increase of pH value is observed, when the acidic buffers are heated. According to the sequential measurements of polymer dispersions, and respective dispersions of polymer and lidocaine hydrochloride, some minima and maxima were observed during the preliminary measurements. The differences are statistically significant, and confirmed in several repetitions.

The proposed mechanism of observed pH changes is the thermosensible characteristics of the polymers applied in the research. Below the so called LCST the particles of polymer are almost totally swollen. Some of the remaining initiator molecules, still attached to the polymer backbone may express ionic activity parallel to the acidic or alkali character of the initiator. This was confirmed in our research, as the initial pH is in the range of 6,21 for the polymer synthesized with the use of acidic initiator. For



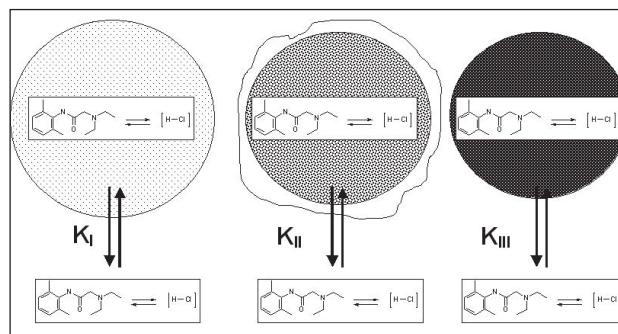
RYC. 3. Schematyczne przedstawienie zmian średnicy i morfologii zsyntetyzowanych polimerów

FIG. 3. Schematic representation of changes in the diameter and morphology of synthesized thermosensitive polymers

a także mikrożeli [16], gdzie wykryto formowanie się sieci polimerowej o specyficznych właściwościach.

W kolejnym kroku – po wyraźnym podwyższeniu temperatury systemu powyżej LCST zgodnie z danymi bibliograficznymi – dochodzi do demontażu struktur „mezo” i ostatecznego pozbycia się resztek wody lub roztworu wodnego z przestrzeni sieci polimeru. Obserwowane wartości odczynu mogą być przypisane usuniętem z przestrzeni sieciowej resztkom inicjatora, aczkolwiek część jego może pozostawać związana z polimerem, w tym etapie pozostającym w formie ściśle upakowanej. Stąd odczyn polimeru nie osiąga w temperaturze powyżej LCST wartości pierwotnych, tj. odpowiadających początkowej temperaturze. Odpowiedni schemat przedstawiono na rycinie 3.

W przypadku wprowadzenia do układu polimerowego chlorowodorku lidokainy, wartości pH wzrastają wraz ze wzrostem temperatury. Nie obserwuje się tutaj, jak w przypadku pierwotnych dyspersji polimerów, minimów lub maksimów pH, a jedynie konsekwentny wzrost pH, bardziej zaznaczony w przypadku zmiany pH z 25°C na 32°C. Polimer PNM-III zasadniczo nie zmienia odczynu pomiędzy temperaturą 32°C i 45°C. Fakt ten można wyjaśnić szybkim i niemal całkowitym zakończeniem procesu usuwania wodnego roztworu lidokainy z obszaru wewnątrz polimeru. Jest to prawdopodobnie związane z nasiloną lipofilowością polimeru PNM-III. Zależność pomiędzy stałymi równowagi, zgodnie z ryciną 4, może być wyrażona szeregiem: $K_I < K_{II} < K_{III}$, chociaż ΔK_{II-KI} jest wyższa, niż $\Delta K_{III-KII}$.



RYC. 4. Zobrazowana równowaga dynamiczna pomiędzy cząsteczkami lidokainy pozostającymi w obrębie nośnika polimerowego, oraz w otaczającym go środowisku wodnym

FIG. 4. Depicted dynamic equilibrium between lidocaine hydrochloride attached to the polymeric carrier and present in the aqueous environment

the polymer synthesized using the alkali initiator, the higher initial pH was observed - ca. 6,87. With the increase of temperature up to the point of phase transition, actually the LCST, the polymer branches collapsed, and the remained initiator was closed in mesophormic area.

The presence of mesostructures was studied in dispersed macromolecules of proteins [13], and synthetic polymers [14,15] including microgels, where the space spanning networks were formed [16].

The next step - radical heating over the LCST value results in damage of mesophorms through the division, and consecutive collapsing of the polymeric microspheres. The observed pH may be assigned to the expelled remains of the initiator. However part of the functional groups of initiator are hidden in the polymeric matrix, so the pH is still different, comparing to that initial measured pH value. The respective scheme is presented on the graph on Figure 3.

When the lidocaine hydrochloride is implemented into the polymeric dispersion, the pH values are increasing with the increase of the temperature. There is no minimal or maximal pH between 25°C and 45°C, but sequential increase, more evident between 25°C and 45°C. The PNM-III does not change the pH between 32°C and 45°C. This may be elucidated by early finishing of the process of expelling the water solution of lidocaine hydrochloride from the polymer matrix. The PNM-III is a polymer with increased hydrophobicity. The dependency between the equilibrium rates, according to the Figure 4, may be expressed like: $K_I < K_{II} < K_{III}$, however the ΔK_{II-KI} is higher than $\Delta K_{III-KII}$.

WNIOSKI

1. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, polimery N-izopropylakrylamidu charakteryzują się interesującymi właściwościami zmiany odczynu w zależności od temperatury.
2. Obecność chlorowodoru lidokainy wpływa w istotny sposób na zmiany odczynu badanych polimerów w zróżnicowanej temperaturze.
3. Zakres odczynu badanych rozproszeń polimerów wynosił od 5,39 do 6,55. Porównanie tych wartości z fizjologicznym odczynem skóry ludzkiej wskazuje na korzystne właściwości tych polimerów w zakresie zgodności pH.
4. Należy jednak pamiętać, że dla systemów termowrażliwych temperatura ma szczególnie wpływ na obserwowane wartości odczynu. Powinny one być szczegółowo ocenione w przypadku zamiaru stosowania tych polimerów na powierzchnie skóry lub błon śluzowych.

LITERATURA

- [1] GRAHAM N. B., CAMERON A.: Nanogels and microgels: The new polymeric materials playground. *Pure Appl. Chem.* (1998), 70, 1271–1275.
- [2] MASON T. G., LIN M. Y.: Density profiles of temperature-sensitive microgel particles. *Phys. Rev. E.* (2005), 71, 408011–408014.
- [3] SAUNDERS B. R., CROWTHER H. M., MORRIS G. E., MEARS S. J., COSGROVE T., VINCENT B.: Factors affecting the swelling of poly(N-isopropylacrylamide) microgel particles: fundamental and commercial implications. *Coll. Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.* (1999), 149, 57–64.
- [4] BROMBERG L. E., RON E. S.: Protein and peptide release from temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices. *Adv. Drug Delivery Revs.* (1998), 31, 197–221.
- [5] SAUNDERS J. M., TONG T., LE MAITRE C. L., FREMONT T. J., SAUNDERS B. R.: A study of pH-responsive microgel dispersions: from fluid-to-gel transitions to mechanical property restoration for load-bearing tissue. *Soft Matter* (2007), 3, 486–494.
- [6] COUGHLAN D. C., CORRIGAN O. I.: Drug-polymer interactions and their effect on thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) drug delivery systems. (2006), 313, 163–174.
- [7] GANGULY S., DASH A. K.: A novel in situ gel for sustained drug delivery and targeting. *Int. J. Pharm.* (2004), 276, 83–92.

CONCLUSIONS

1. According to the presented data, the N-isopropylacrylamide polymers exhibit interesting behavior, in the terms of pH at different temperatures.
2. The presence of lidocaine hydrochloride influences the pH patterns observed at various temperatures.
3. In the case of assessed systems the pH was in the range of 5,39 - 6,55. Comparing these values to the pH of skin surface, we can conclude the good adherence of the systems to dermal physiological pH conditions.
4. However the temperature has high impact on the pH values of the dispersions, and pH measurements of preparations applied on the skin or mucosa should be evaluated in respective temperature range.

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

Author's address

University of Maribor
Department for Textile Materials and Design
Laboratory for Chemistry, Dyes, and Polymers
2000 Maribor, Smetanova Str. 17, Slovenia
Tel: +386 2 220-7500; Fax: +386 2 220-7990
e-mail: bojana.voncina@uni-mb.si

Wroclaw Medical University
Chair and Department of Pharmaceutical
Technology
50-139 Wrocław, Szewska Str. 38, Poland
Tel: +48 71 784-03-15; Fax +48 71 784-03-17
e-mail: witold@ktpl.am.wroc.pl

- [8] RICCI E. J., LUNARDI L. O., NANCLARES D. M. A., MARCHETTI J. M.: Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* (2005), 288, 235–244.
- [9] PELTON R.: Temperature-sensitive aqueous microgels. *Adv. Colloid Interface Sci.* (2000), 85, 1–33.
- [10] VINCENT B., CLARKE J., BARNETT K. G.: The flocculation of non-aqueous sterically-stabilised latex dispersions in the presence of free polymer. *Coll. Surf.* (1986), 17, 51–65.
- [11] D'EMANUELE A., DINARVAN R.: Preparation, characterisation, and drug release from thermoresponsive microspheres. *Int. J. Pharm.* (1995), 118, 237–242.
- [12] Polish Pharmacopoeia, Vol. I, page 112, Warszawa, Ministry of Health, 2006.
- [13] MANSKI J. M., VAN DR GOOT A. J., BOOM R. M.: Advances in structure formation of anisotropic protein-rich foods through novel processing concepts. *Trends in Food Sci. Techn.* (2007) 18, 546–557.
- [14] BA J., POLLEUX J., ANTONIETTI M., NIEDERBERGER M.: Nonaqueous synthesis of tin oxide nanocrystals and their assembly into ordered porous mesostructures. *Adv. Mater.* (2005), 17, 2509.
- [15] MA Y., BORNER H. G., HARTMANN J., COLFEN H.: Synthesis of DL-alanine hollow tubes and core-shell mesostructures. *Chem. Eur. J.* (2006), 12, 7682–7688.
- [16] BISCHOFBERGER I., TRAPPE V.: Intriguing behaviour of gels formed by poly-N-isopropylacrylamide particles. [in:] UK Polymer Colloids Forum, University of Greenwich, London, 28–29 August, 2008. Abstract Book.

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

Adres autorów

Uniwersytet w Mariborze

Wydział Materiałów Włókienniczych

Laboratorium Chemii Barwników i Polimerów

2000 Maribor, Smetanova 17, Słowenia

Tel: +386 2 220-7500; Fax: +386 2 220-7990

e-mail: bojana.voncina@uni-mb.si

Akademia Medyczna we Wrocławiu

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław, Polska

Tel: +48 71 784-03-15; Fax +48 71 784-03-17

e-mail: witold@ktpl.am.wroc.pl

