

Wpływ rodzaju Carbopolu i różnych zasad zobojętniających na dostępność farmaceutyczną chlorowodorku morfiny z preparatów hydrożelowych

GRAŻYNA SAMCZEWSKA

Zakład Farmacji Aptecznej,
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W drugiej połowie XX w. odkryto i wyodrębniono heterogenną grupę receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym, a także w tkankach obwodowych. Jednak na większości neuronów obwodowych nie stwierdzono obecności receptorów opioidowych typu μ , odpowiedzialnych za analgetyczne działanie zarówno endogennych, jak i egzogennych opioidów. Pojawiają się one w skórze lub błonach śluzowych z toczącym się stanem zapalnym lub procesem nowotworowym, w skutek intensywnej migracji do eferentnych włókien nerwów obwodowych.

Odkrycia te stworzyły możliwość miejscowego stosowania przeciwbólowych leków opioidowych w postaci maści lub hydrożeli, na zmienioną chorobowo skórę lub błony śluzowe.

W prezentowanej pracy podano wyniki badań dwóch serii preparatów hydrożelowych wykonanych według własnej receptury, na bazie polimerów kwasu akrylowego (Carbopol Ultrez 10 i Carbopol 980 NF). Grupy karboksylowe polimeru zobojętniono różny-

mi zasadami, a mianowicie: wodorotlenkiem sodu, wodorotlenkiem potasu, trietanolaminą i tetraboranem sodu.

Uzyskane preparaty hydrożelowe poddano badaniom reologicznym. Rozsmarowywalność określono metodą ekstensometryczną, natomiast lepkość, granicę płynięcia i tiksotropię wyznaczono przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytki. Zbadano także aktywność jonów wodorowych (pH) hydrożeli i szybkość utraty przez nie lotnych składników w temperaturze ciała ludzkiego.

Korzystając ze zmodyfikowanych aparatów Mutimer, przeprowadzono dyfuzję chlorowodorku morfiny (MCl) z powierzchni wytworzonych hydrożeli przez modelowe *stratum corneum* (Tomofan) do płynu akceptorowego (do wody). Metodą spektrofotometryczną oznaczono ilości uwolnionej substancji leczniczej w funkcji czasu.

Przeprowadzone badania wykazały, że wytworzone hydrożele są układami nienewtonowskimi, plastycznolepkimi, tiksotropowymi i o zbliżonych granicach płynięcia. Uzyskane wyniki nie pozwalają jednoznacznie określić wpływu MCl, rodzaju Carbopolu i zasady sieciującej na lepkość hydrożelu. Nie zaobserwowano również odwrotnie proporcjonalnej zależności między lepkością (η) hydrożelu, a teoretycznym współczynnikiem dyfuzji (D) chlorowodorku morfiny.

Utrata lotnych składników (wody) przebiega efektywniej z hydrożeli wykonanych na bazie Carbopolu Ultrez 10. Najefektywniej proces dyfuzji MCl przebiega z hydrożelu sporządzonego na Carbopolu Ultrez 10 i zobojętnionego wodorotlenkiem sodu lub trietanolaminą.

Słowa kluczowe: morfina, hydrożele, Carbopol, dostępność farmaceutyczna, parametry reologiczne

The effect of various types of Carbopol and different neutralizing bases on pharmaceutical availability of morphine hydrochloride from hydrogel preparations

Summary

In the second half of the 20th century a heterogenic group of opioid receptors was discovered and identified in the central nervous system and in peripheral tissues. However, μ -type opioid receptors, responsible for analgesic effect of endogenic and egzogenic opioids, were not found on majority of peripheral neurons. They appear in skin or mucous membranes with active inflammatory or neoplastic process due to intensive migration to peripheral nerve efferent fibres. These discoveries made it possible to apply opioid analgesics topically (ointments, hydrogels) on pathologically changed skin or mucous membranes.

This study presents the results of tests on two batches of hydrogel preparations produced according to own prescription on the base of acrylic acid polymers (Carbopol Ultrez 10 and Carbopol 980 NF). The polymer carboxyl groups were neutralized with different bases: sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethanolamine, sodium tetraborate.

The obtained hydrogel preparations were subjected to rheological tests. Extensibility was determined by extensometric method, whereas viscosity, yield stress and thixotropy were determined with the use of cone-plate digital rheometer. The activity of hydrogels hydrogen ions (pH) and the rate of their loss of volatile components at human body temperature were also tested.

Using modified Mutimer apparatus morphine hydrochloride (MCl) diffusion was performed from the surface of the produced hydrogels through model stratum corneum (Tomofan) to acceptor fluid (water). The quantity of the released therapeutic agent in time function was determined by spectro-

photometric method. The carried out studies have demonstrated that the produced hydrogels are non-Newtonian, viscoelastic, thixotropic systems of similar yield stress. The obtained results do not allow to determine unequivocally the effect of MCl, the kind of Carbopol and cross-linking base on hydrogel viscosity. The inversely proportional dependence between hydrogel viscosity (η) and theoretical diffusion coefficient (D) of morphine hydrochloride was not observed, either.

The loss of volatile components (water) is more effective from hydrogels produced on Carbopol Ultrez 10 base.

The process of MCl diffusion is most effective from hydrogel made on Carbopol Ultrez 10 base and neutralized with sodium hydroxide or triethanolamine.

Key words: morphine, hydrogels, Carbopol, pharmaceutical availability, rheological parameters

INTRODUCTION/WPROWADZENIE

Modelowym lekiem opioidowym jest morfina. Wykazuje ona wielorakie działania ośrodkowe, np. uspokajające, przeciwkaszłowe, zwężenie źrenic i inne, ale w lecnictwie stosowana jest przede wszystkim z powodu bardzo silnego swoistego działania przeciwbólowego. Na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty chlorowodoru lub siarczanu morfiny przeznaczone do podawania drogą doustną (tabletki, kapsułki), doodbytniczą (czopki), czy pozajelitową (ampułki) [1], w celu wywołania działania ogólnego. Natomiast brak preparatów do aplikacji miejscowej. Wprawdzie starożytni Egipcjanie stosowali opium miejscowo w postaci maści [2], jednak dopiero w drugiej połowie XX w., po odkryciu receptorów opioidowych i endogennych opioidów w tkankach obwodowych [3–6], uzasadniono słuszność ich postępowania i na nowo stworzono możliwość walki z bólem neurogennym przez podanie morfiny w postaci maści, żelu, kremu lub innej postaci leku przeznaczonej do podawania na skórę lub błony śluzowe [7–9].

Od kilku lat w Katedrze Farmacji Stosowanej UM w Łodzi, trwają badania nad opracowaniem optymalnego podłoża maściowego dla chlorowodoru i siarczanu morfiny [10–15].

Celem prezentowanej pracy była ocena wpływu rodzaju Carbopolu i zasady sieciującej polimer, na dostępność farmaceutyczną chlorowodoru morfiny z wytworzonych preparatów hydrożelowych. Zmierzono i poddano analizie parametry reologiczne tj. rozsmarowywalność, lepkość, właściwości tiksotropowe oraz morfologiczne – aktywność jonów wodorowych (pH) podłoży i preparatów. Przeprowadzono także ocenę szybkości utraty lotnych składników i kinetyki dyfuzji substancji leczniczej, z wytworzonych hydrożeli w warunkach *in vitro* przez modelowe *stratum corneum* (Tomofan).

MATERIAŁ I METODY/ MATERIAL AND METHODS

Odczynniki/Reagents

1. Carbopol Ultrez 10, Noveon, inc. Cleveland, Ohio;
2. Carbopol 980 NF, Noveon, inc. Cleveland, Ohio;
3. Wodorotlenek sodu (Sodium hydroxide), Przedsiębiorstwo Chemiczne CHEMAN, Warszawa;
4. Wodorotlenek potasu (Potassium hydroxide), Przedsiębiorstwo Chemiczne CHEMAN, Warszawa;
5. Trietanolamina (Triethanolamine), Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Gliwice;
6. Tetraboran sodu (Sodium tetraboric), Pharama-Zentrale s.r.o., Lucivna Slovakia;
7. Chlorowodorek morfiny (Morphini hydrochloricum) Polfa Kutno S. A, Kutno.

Aparatura/Apparatus

1. Przyrząd do badania uwalniania środka leczniczego z żelu do płynu akceptorowego wg Mutimer;
2. Membrana dializacyjna-Tomofan – nie powlekana folia celulozowa, zawierająca od 12 do 18% plastifikatorów, Zakłady Chemiczne Wistom w Tomaszowie Mazowieckim;
3. Termostat łaźniowy PGW E-1 firmy Medingen;
4. Spektrofotometr Nicole Evolution 300, wersja 1.0, prod. Spectro-Lab., Warszawa;
5. Reometr cyfrowy DV-III Brookfield, typ stożek-płytki, wersja 3.0 wraz z programem Reocalc for Windows;

6. Pehametr mikrokomputerowy, typ CPC-551 i elektroda zespolona ESAg P-301.
7. Homogenizer typ 302, Mechanika Precyzyjna, Warszawa;
8. Wagi laboratoryjne (waga techniczna i analityczna), Zakłady Mechaniki Precyzyjnej RADWAG, Radom;
9. Łaźnia wodna –typ W-2, ZWEAP, Przemysł;
10. Urządzenie do pomiarów wilgotności względnej WPS 110S, 30S, Zakłady Mechaniki Precyzyjnej RADWAG, Radom;
11. Drobnny sprzęt laboratoryjny.

Skład recepturowy modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych/ Prescription composition of model hydrogel vehicles and preparations

Modelowe podłoża i preparaty hydrożelowe przygotowano zgodnie z wymogami stawianymi przez FP VI.

Jako substancje żelujące zastosowano dwa rodzaje kwasu poliakrylowego, a mianowicie Carbopol Ultrez 10 i Carbopol 980 NF. Do zobojętnienia grup karboksylowych, a tym samym do usieciowania przestrzennego Carbopoli zastosowano roztwory wodne wodorotlenku sodu (NaOH), wodorotlenku potasu (KOH), trójetanolaminy ($N(C_2H_4OH)_3$) i boraksu ($Na_2B_2O_7 \cdot H_2O$). Ilości substancji alkaliczujących określono na drodze miareczkowania alkacymetrycznego, doprowadzając kwaśny roztwór żelującego Carbopolu do odczynu obojętnego. Skład recepturowy podłoży i preparatów z chlorowodorkiem morfiny (MCl) podano w tabelach 1 i 2.

Badanie rozsmarowywalności/ Spreadness tests

Rozsmarowywalność oznaczono przy użyciu ekstensometru w temp. 298 K metodą opisaną w publikacji [16]. Uzyskane wyniki opisano równaniem korelacyjnym $y = ax + b$. Parametry równania i współczynniki korelacji zamieszczono w tabeli 3. Pola powierzchni w jednostkach umownych P_j u. pod krzywymi rozsmarowywalności obliczono metodą trapezów, korzystając z programu komputerowego. W celu ułatwienia przeprowadzenia analizy porównawczej obliczono także indeksy $i(P)$, będące ilorazem P_j u. preparatu hydrożelowego i P_j u. odpowiadającego mu podłoża.

TABELA 1. Skład recepturowy modelowych podłoży hydrożelowych

TABLE 1. Prescription components of model hydrogel vehicles

Składniki Components	Rodzaj podłoża Type of vehicle							
	PIa	PIb	PIc	PId	PIIa	PIIb	PIIc	PIId
Carbopol Ultrez 10	1,0	1,0	1,0	1,0	–	–	–	–
Carbopol 980 NF	–	–	–	–	1,0	1,0	1,0	1,0
Woda	98,525	98,265	97,710	97,250	98,525	98,273	97,613	97,750
NaOH	0,475	–	–	–	0,475	–	–	–
KOH	–	0,735	–	–	–	0,727	–	–
Trietanolamina	–	–	1,29	–	–	–	1,387	–
Tetraboran sodu	–	–	–	1,25	–	–	–	1,25
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TABELA 2. Skład recepturowy modelowych preparatów hydrożelowych z MCl

TABLE 2. Prescription components of model hydrogel preparations with MCl

Składniki Components	Rodzaj preparatu Type of preparation							
	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IId
Morfiny chlorowodorek	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225
Carbopol Ultrez 10	1,0	1,0	1,0	1,0	–	–	–	–
Carbopol 980 NF	–	–	–	–	1,0	1,0	1,0	1,0
Woda	98,30	98,04	97,485	97,525	98,30	98,048	97,388	97,525
NaOH	0,475	–	–	–	0,475	–	–	–
KOH	–	0,735	–	–	–	0,727	–	–
Trietanolamina	–	–	1,290	–	–	–	1,387	–
Tetraboran sodu	–	–	–	1,250	–	–	–	1,250
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Wyznaczanie parametrów lepkościowych/ Determination of viscosity parameters

Badanie przeprowadzono przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek–płytki (DV-III-Brookfield, wersja 3.0).

W warunkach izotermicznych ($T = 310 \text{ K} \pm 0,1 \text{ K}$) próbki podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl, poddano działaniu określonym w czasie wartościom

szybkości ścinania (od $0,2$ do $1,6 \text{ s}^{-1}$) i w ten sposób uzyskano wartości naprężeń stycznych (N/m^2) dla krzywych płynięcia wstępujących i zstępujących. Korzystając z arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel, wyznaczono parametry równania korelacyjnego $y = ax + b$ opisującego krzywe płynięcia i obliczono metodą trapezów pola powierzchni w jednostkach umownych (Pj. u.) pod krzywymi wstępującymi i zstępującymi, a z ich różnicy pola powierzchni pętli histerez

TABELA 3. Współczynnik korelacji równania $y = ax + b$ opisującego rozsmarowywalność modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl w $T = 298\text{ K}$ oraz pola powierzchni pod krzywymi rozsmarowywalności (P_j , u. r) i indeksy $i(P)_r$

TABLE 3. Correlation equations coefficient of type $y = ax + b$ describing spreadness of model hydrogel vehicles and preparations with morphine hydrochloride at $T = 298\text{ K}$ together with calculated areas under spreadness curves (P_c , u. s) and indices $i(P)_s$

Podłoża i preparaty hydrożelowe Vehicles and hydrogel preparations	P_j , u. r P_c , u. s	$i(P)_r$ $i(P)_s$	Współczynnik korelacji r Correlation coefficient r
PIa	17857,6	1	0,98
Ia	19230,8	1,08	0,98
PIb	19337,9	1	0,97
Ib	21295,4	1,10	0,98
PIc	17471,7	1	0,98
Ic	18796,4	1,08	0,97
PIId	20999,6	1	0,98
Id	21094,5	1	0,97
PIIa	18214,7	1	0,97
IIa	18845,2	1,04	0,97
PIIb	19370,4	1	0,97
IIb	21461,3	0,99	0,97
PIIc	26456,3	1	0,99
IIc	21884,6	0,87	0,98
PIId	20761,7	1	0,97
IId	17931,7	0,86	0,97

(P_j , u. h). Wyniki obliczeń wraz z indeksami $i(P)$ będącymi ilorazem P_j , u. h preparatu i P_j , u. h odpowiadającego mu podłoża, podano w tabeli 4.

Na ryc. 1 i 2 przedstawiono zależność naprężenia ścinającego (τ) od szybkości ścinania (D) dla preparatów hydrożelowych o najwyższej (Ib – ryc. 1) i o najniższej wartości P_j , u. h (IId – ryc. 2).

W tabeli 5 umieszczono wartości naprężeń ścinających (τ) i lepkości (η) przy szybkości ścinania $D = 1,2\text{ s}^{-1}$ oraz indeksy $i(P)_h$, będące ilorazem lepkości preparatu hydrożelowego z MCl i lepkości odpowiadającego mu podłoża.

Zamieszczone w tabeli 5 lepkości zastosowano do obliczenia teoretycznych współczynników dyfuzji (D) MCl z badanymi preparatami hydrożelowymi do płynu akceptorowego. Do obliczeń wykorzystano równanie Einsteina–Smoluchowskiego [17]: $D =$

$kT/6\pi\eta r$ (k – stała Boltzmana, T – temperatura [K], r – obserwowany promień cząsteczki [m], η – lepkość [Pa·s]). Obliczone wartości teoretycznych współczynników dyfuzji podano w tabeli 5.

Opierając się na modelu Cassona, wyznaczono dla badanych hydrożeli lepkości plastyczne (η) i granice płynięcia (τ_0) na określonym w % poziomie ufności. Wartości liczbowe powyższych parametrów lepkościowych podano w tabeli 6.

Oznaczanie szybkości utrąty lotnych składników/ Test of the rate of volative matters loss

Oznaczenie wykonano przy użyciu urządzenia do pomiaru wilgotności względnej, automatycznie

TABELA 4. Pola powierzchni pętli histerezy ($P_{j.u.h}$) oraz indeksy $i(P)_h$ wyznaczone w $T = 310\text{ K}$ dla podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl

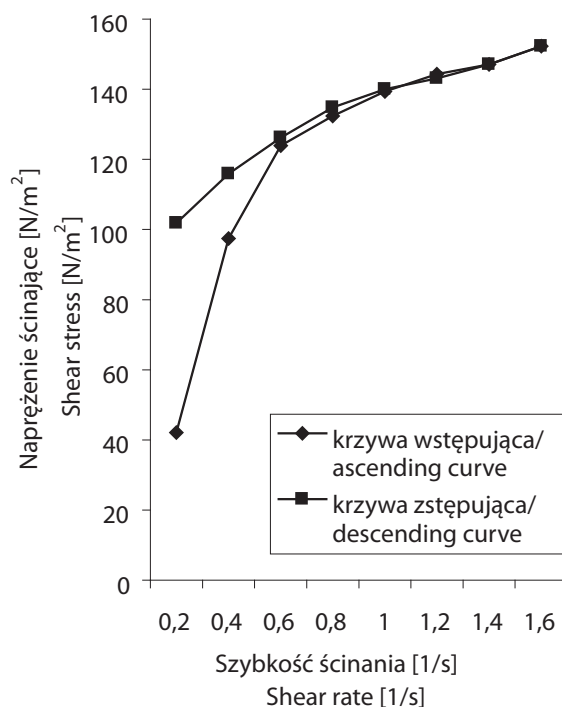
TABLE 4. Areas drawn by hysteresis loop ($P_{c.u.h}$) and indices $i(P)_h$ determined at $T = 310\text{ K}$ of model hydrogel vehicles and preparations with MCl

Hydrożele Hydrogels	$P_{j. u. h}$ $P_{c. u. h}$	$i(P)_h$
PIa	11,3	1
Ia	-8,9	0,79
PIb	-13,1	1
Ib	-14,4	1,10
PIc	-4,8	1
Ic	-6,0	1,25
PId	2,6	1
Id	3,2	1,23
PIIa	12,3	1
IIa	-12,6	1,02
PIIb	15,2	1
IIb	-7,3	0,48
PIIc	22,8	1
IIC	-13,9	0,61
PIId	0,9	1
IId	-1,1	1,22

rejestrującego zmiany masy wyjściowej próbki ($m = 5,0\text{g} \pm 0,01\text{g}$) i podającego wyniki w % jako stosunek: $[\%] = (\text{masa odparowanej wody} / \text{masa początkowa próbki}) \cdot 100\%$. Badanie prowadzono w $T = 310\text{ K}$ odczytując wyniki co 15 minut przez 2,5 godziny.

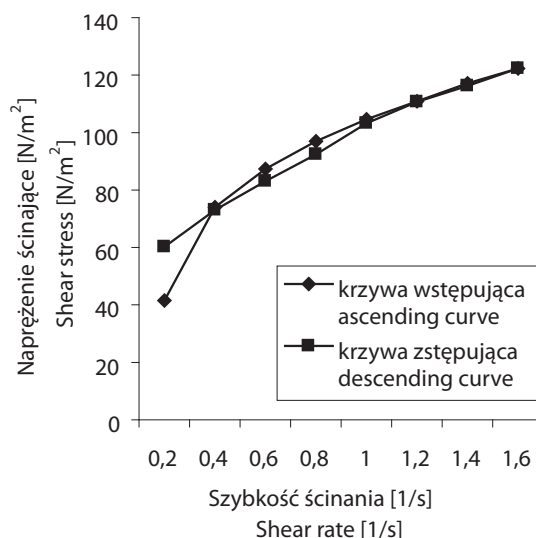
Wyniki pomiarów posłużyły także do wyznaczenia parametrów równania korelacyjnego $y = ax + b$, opisującego przebieg szybkości utraty lotnych składników w funkcji czasu, oraz do wyliczenia metodą trapezów pól powierzchni pod krzywymi parowania w jednostkach umownych $P_{j. u. p}$. Dla ułatwienia analizy uzyskanych wyników obliczono również indeksy $i(P)_p$, będące ilorazem $P_{j. u. p}$ preparatu hydrożelowego z MCl i $P_{j. u. p}$ odpowiadającego mu podłoża.

Wyniki obliczeń zestawiono w tabeli 7. Na rycinach 3 i 4 przedstawiono przebieg szybkości utraty



Ryc. 1. Pętla histerezy hydrożelu Ib

FIG. 1. Hysteresis loop obtained for hydrogel preparation Ib



Ryc. 2. Pętla histerezy hydrożelu IId

FIG. 2. Hysteresis loop obtained for hydrogel preparation IId

lotnych składników z preparatów hydrożelowych z MCl i odpowiadających im podłoży, charakteryzujących się najwyższą (ryc. 3) i najniższą (ryc. 4) wartością indeksów $i(P)_p$.

TABELA 5. Wartości naprężenia ścinającego (τ) i lepkości (η) przy szybkości ścinania $D = 1,2 \text{ s}^{-1}$ wraz z obliczonymi indeksami $i(P)_\eta$ wyznaczonymi w $T = 310 \text{ K}$ dla podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl

TABLE 5. The values of shear stress (τ) and viscosity (η) at shear rate $D = 1,2 \text{ s}^{-1}$ together with calculated indices $i(P)$ at $T = 310$ for model hydrogel vehicles and preparations with MCl

Hydrożele Hydrogel	Naprężenie ścinające Shear stress τ [N/m ²]	Lepkość Viscosity η [mPa·s]	$i(P)_\eta$	Współczynnik dyfuzji Coefficient of diffusion $D \cdot 10^{24} \cdot r$ [m]
PIa	132,8	110665	1	–
Ia	141,3	117789	1,064	1,93
PIb	131,8	109837	1	–
Ib	129,8	108180	0,98	2,10
PIc	163,2	136012	1	–
Ic	142,3	118617	0,87	1,92
PIId	152,7	127232	1	–
Id	152,1	126735	1	1,79
PIIa	150,5	125410	1	–
IIa	149,1	124250	0,99	1,83
PIIb	141,1	117623	1	–
IIb	146,3	121931	1,04	1,86
PIIc	155,3	129386	1	–
IIc	143,3	119446	0,92	1,90
PIId	164,8	137338	1	–
IId	127,6	106358	0,77	2,14

**Ocena dostępności farmaceutycznej
chlorowodoru morfiny (MCl)
z wytworzonych preparatów hydrożelowych/
Estimation of pharmaceutical availability
of morphine hydrochloride (MC)
from the produced model hydrogels**

Ocenę dostępności farmaceutycznej przeprowadzono techniką stosowaną dla transdermalnych systemów terapeutycznych, zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej [18]. Badanie przeprowadzono metodą dyfuzji z powierzchni preparatu przez membranę dializacyjną (Tomofan) do płynu akceptorowego (wody), przy użyciu sześciu zmodyfikowanych aparatów Mutimer. Do każdego aparatu odważono i równomiernie rozprowadzono po niszce pojemni-

ków po 2,0 g ($\pm 0,001 \text{ g}$) badanego preparatu. Na preparat nałożono zhydratowaną membranę dializacyjną o statystycznej wielkości porów $25 \text{ \AA}$ i wlało 10 ml wody.

Następnie w określonych odstępach czasu (po 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutach), pobierano z kolejnych pojemników roztwory znad preparatów i *ex tempore* mierzono spektrofotometrycznie wartości maksymalnej absorbancji (A) przy $\lambda = 285 \text{ nm}$. W oparciu o równanie krzywej kalibracyjnej: $A = 20,8745 \cdot 10^{-5} + 84,45439 \cdot C_s$ ($r = 0,9999$), opisaną na poziomie istotności $p = 0,05$, wyliczono stężenie (C_s) MCl.

Przebieg zależności między stężeniem MCl (C_s), a czasem ekspozycji (t) opisano równaniami korelacyjnymi: 1) $y = ax + b$; 2) $\ln y = kt + \ln a$; 3) $y = kt^{0,5}$ [19,

TABELA 6. Parametry lepkościowe uzyskane dla podłoży i preparatów hydrożelowych według modelu matematycznego Cassona ($T = 310K$)

TABLE 6. Viscosity parameters obtained for hydrogel vehicles and preparations according to Casson's mathematical model ($T = 310K$)

Hydrożele Hydrogels	Lepkość plastyczna Plastic viscosity η [mPa·s]	Granica płynięcia Field stress τ_0 [N/m ²]	Poziom ufności Confidence of fit [%]
PIa	34853	23,6	87,4
PIb	27959	29,9	87,1
PIc	50953	21,9	84,6
PIId	45665	22,0	84,0
PIIa	40819	25,7	83,4
PIIb	45053	18,7	85,0
PIIc	56674	16,6	84,2
PIId	62352	14,8	84,4
Ia	37604	24,7	85,4
Ib	34972	23,6	86,1
Ic	35419	26,7	85,1
Id	41062	26,0	84,7
IIa	42480	23,5	85,5
IIb	38044	26,3	83,9
IIC	38209	24,7	87,0
IId	30639	25,1	86,8

20]. Współczynniki korelacji powyższych równań podano w tabeli 8. Zależności stężenia MCl uwolnionego do płynu akceptorowego od pierwiastka kwadratowego czasu ekspozycji, przedstawiono na rycinach 5 i 6.

Oznaczanie pH/Determination of pH

Badanie aktywności jonów wodorowych (pH) wykonano zgodnie z zaleceniami FP VI [21]. Wyniki pomiarów podano w tabeli 9.

WYNIKI I OMÓWIENIE/ RESULTS AND DISCUSSION

Z analizy pól powierzchni pod krzywymi rozsmarowywalności (tab. 3) wynika, że na ich wielkość

nie miał wpływu rodzaj Carbopolu, gdy zasadami sieciującymi były NaOH, KOH i boraks. Znaczne różnice w P_j u. r pojawiły się, gdy jako zasadę sieciującą zastosowano TEA; P_j u. r dla PIc wynosiła 17471,7, natomiast dla PIIc 26456,3, z kolei dla Ic 18796,4, a dla IIC 21884,6. Obecność MCl praktycznie nie wpłynęła na rozsmarowywalność preparatów sporządzonych na bazie Carbopolu Ultrez 10, albowiem ich indeksy $i(P)_r$ mają wartości zbliżone do 1 (tab. 3). Tylko nieznacznej reopeksji uległa struktura preparatów IIC ($i(P)_r = 0,87$) i IId ($i(P)_r = 0,86$).

Z analizy zależności naprężenia ścinającego (τ) od szybkości ścinania (D) wynika, że mają one typowy przebieg dla płynów nienewtonowskich, rozrzedzanych ścinaniem, dla których naprężenie ścinające wzrasta wolniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem się szybkości ścinania. Potwierdzeniem powyższej konkluzji są przykładowo przedstawione krzywe

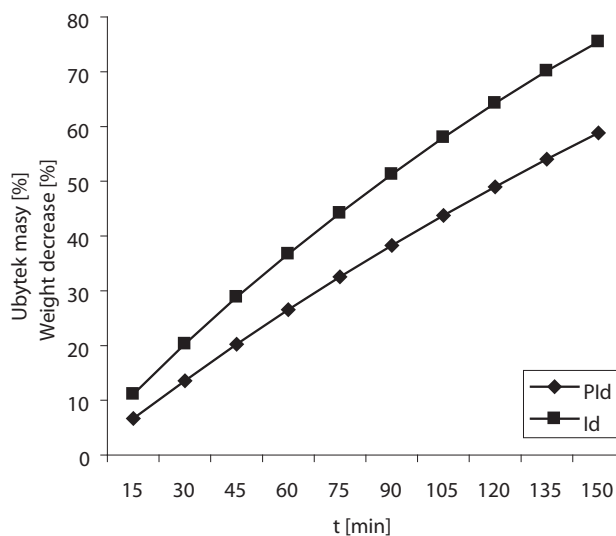
TABELA 7. Pola powierzchni pod krzywymi parowania wody z badanych podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl (Pj.u.p) oraz indeksy $i(P)_p$

TABLE 7. Surface areas under evaporation of water curves of hydrogel vehicles and preparations with MCl together with indexes $i(P)_p$

Hydrożele Hydrogels	Pj.u.p Pc.u.e	$i(P)_p$ $i(P)_e$
PIa	4624,20	1
Ia	5643,90	1,22
PIb	5334,61	1
Ib	4814,55	0,91
PIc	5532,45	1
Ic	5236,35	0,98
PId	4705,05	1
Id	6326,93	1,34
PIIa	5898,97	1
IIa	4259,92	0,72
PIIb	5104,95	1
IIb	5114,47	0,88
PIIc	6222,82	1
IIc	5455,27	0,88
PIId	4900,57	1
IIId	5826,52	1,18

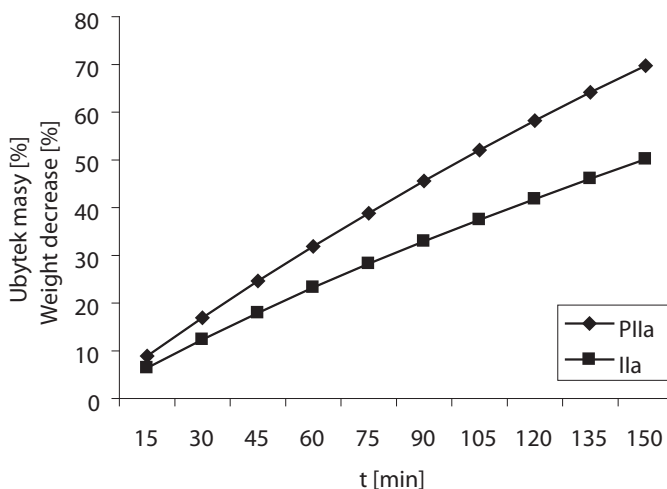
płynięcia dla preparatów Ib (ryc. 1) i IIId (ryc. 2), mające przebieg typowy dla badanych preparatów hydrożelowych z MCl.

Na osiem zbadanych par hydrożeli *podłoże-preparat*, aż w pięciu przypadkach (PIa – Ia oraz wszystkie sporządzone na Carbopolu 980 NF: PIIa,b,c,d – IIa,b,c,d), przy dodatnich wartościach Pj. u. h podłoży, wartości Pj. u. h preparatów były ujemne (tab. 4), z powodu większych wartości pól powierzchni pod krzywymi płynięcia zstępującymi niż wstępującymi. Wyciągnięcie na tej podstawie wniosku o zmianie właściwości tiksotropowych podłoży na antytiksotropowe preparatów z MCl byłoby dużym uproszczeniem, albowiem z analizy wartości naprężeń ścinających (τ) przy określonej w czasie szybkości ścinania (D) wynika, że wyższe wartości τ dla krzywej płynięcia zstępującej występowały w wąskim zakresie szyb-



RYC. 3. Szybkość utraty lotnych składników (wody) z hydrożeli PId i Id ($T = 310$ K), sporządzonych na bazie Carbopolu Ultrez10

FIG. 3. The rate of volative matters (water) loss by hydrogels PId and Id ($T = 310$ K) with Carbopol Ultrez10



RYC. 4. Szybkość utraty lotnych składników (wody) z hydrożeli PIIa i IIa ($T = 310$ K), sporządzonych na bazie Carbopolu 980 NF

FIG. 4. The rate of volative matters (water) loss by hydrogels PIIa and IIa ($T = 310$ K) with Carbopol 980 NF

kości ścinania – zaledwie poniżej $0,6 \text{ s}^{-1}$ (i były konsekwencją gwałtownego wzrostu lepkości preparatu, np. dla IIId: przy $D = 0,4 \text{ s}^{-1}$ lepkość wynosiła $\eta = 182,4 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, natomiast przy $D = 0,2 \text{ s}^{-1}$ lepkość wzrosła do

TABELA 8. Porównanie wartości współczynników korelacji dla równań opisujących szybkość procesu dyfuzji MCl przez tomofan do wody

TABLE 8. Comparison of the value of correlation coefficients for equations describing morphine hydrochloride (MCl) rate of diffusion through thomofan to water

Hydrożele Hydrogels	*r ₁	*r ₂	*r ₃
Ia	0,902	0,921	0,982
Ib	0,853	0,869	0,949
Ic	0,891	0,866	0,939
Id	0,842	0,847	0,941
IIa	0,892	0,900	0,973
IIb	0,951	0,954	0,980
IIC	0,955	0,960	0,980
IId	0,942	0,946	0,977

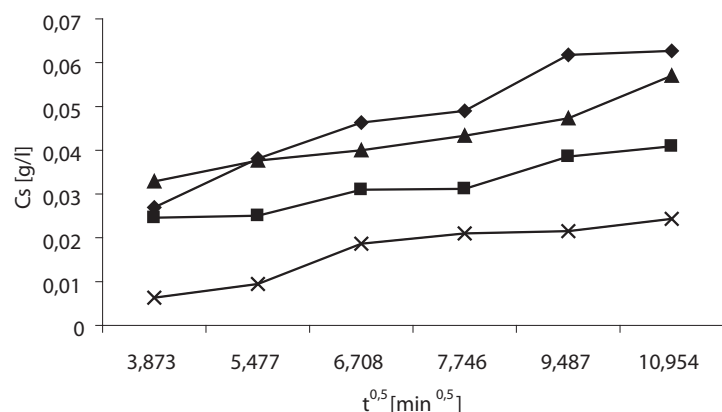
*r₁ dla równania/for the equation: $y = ax + b$; *r₂ dla równania/for the equation: $\ln y = kt + \ln a$; *r₃ dla równania/for the equation: $y = kt^{0,5}$.

$\eta = 301,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$). Przy pozostałych szybkościach ścinania (od 1,6 do 0,6 s^{-1}) wartości τ były nieco niższe lub równe wartościom dla krzywej płynięcia wstępującej (ryc. 1 i 2).

Przy użyciu programu komputerowego *Rheocalc for Windows* i zastosowaniu matematycznego modelu Cassona do opisanie zależności $\tau = f(D)$, wyznaczono lepkości plastyczne (η_p) i granice płynięcia (τ_0) badanych podłoży i preparatów hydrożelowych z MCl (tab. 6). Najłatwiej ze struktury ciała stałego w strukturę lepkiej cieczy, spośród preparatów z MCl, przechodzi hydrożel IIa, gdyż dla niego wartość granicy płynięcia była najniższa ($\tau_0 = 23,5$), przy równocześnie najwyższej wartości lepkości plastycznej ($\eta_p = 424,80 \text{ Pa}\cdot\text{s}$).

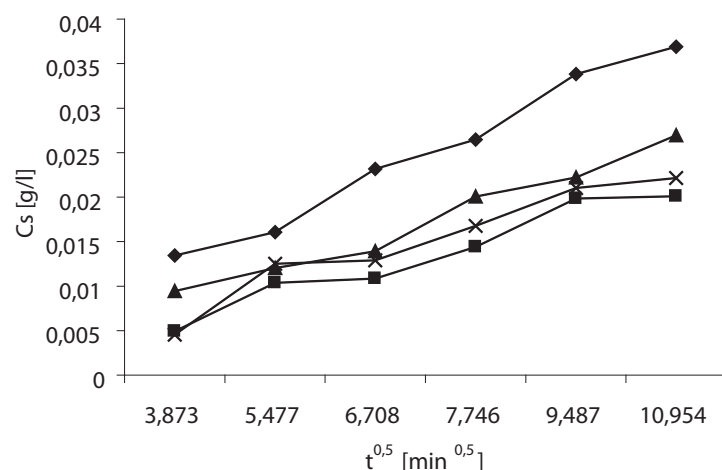
Z grupy badanych preparatów hydrożelowych z MCl najmniej stabilne reologicznie są: Ib (Pj.u.h = -14,4), IIC (Pj.u.h = -13,9) i IIa (Pj.u.h = -12,6), gdyż wartości ich pól powierzchni pętli histerezy są największe (tab. 4).

Z analizy danych zawartych w tab. 5 wynika, że wyraźnemu obniżeniu uległa lepkość preparatów Ic i IId, w stosunku do odpowiadających im podłoży. Świadczą o tym niższe od 1 wartości indeksów $i(P)_{\eta}$,



Ryc. 5. Kinetyka uwalniania chlorowodorku morfiny z hydrożeli sporządzonych na bazie Carbpul Ultrez 10

FIG. 5. The kinetics of morphine hydrochloride release from hydrogels produced on the base of Carbpul Ultrez10



Ryc. 6. Kinetyka uwalniania chlorowodorku morfiny z hydrożeli sporządzonych na bazie Carbpul 980 NF

FIG. 6. The kinetics of morphine hydrochloride release from hydrogels produced on the base of Carbpul 980 NF.

TABELA 9. Aktywność jonów wodorowych (pH) modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych

TABLE. 9. Activity of hydrogen ions (pH) of model hydrogel vehicles and preparations

Podłoża hydrożelowe Hydrogel vehicles	pH	Preparaty hydrożelowe Hydrogel preparations	pH
PIa	7,63	Ia	7,15
PIb	6,22	Ib	6,14
PIc	6,82	Ic	6,64
PIId	6,03	Id	5,88
PIIa	7,35	IIa	7,00
PIIb	6,15	IIb	6,16
PIIc	7,74	IIc	6,78
PIId	6,21	IId	5,85

będące ilorazem lepkości preparatu z MCl do lepkości podłoża. Wynoszą one kolejno 0,87 i 0,77. Na podstawie wartości indeksów $i(P)_\eta$ nie można określić jednoznacznego wpływu MCl, rodzaju Carbopolu i zasady sieciującej na lepkość hydrożelu.

Doświadczenia nie potwierdzają odwrotnie proporcjonalnej zależności między lepkością preparatu (η), a teoretycznym współczynnikiem dyfuzji (D) substancji leczniczej. Zgodnie z równaniem Einsteina-Smoluchowskiego, na współczynnik dyfuzji oprócz lepkości, ma wpływ promień obserwowany cząsteczki substancji leczniczej (r) [17]. Przy założeniu niezmiennego, stałego promienia obserwowanego cząsteczki MCl z preparatów Ib i IId, charakteryzujących się w swoich zestawach najniższymi lepkościami i najwyższymi współczynnikami dyfuzji, powinno uwolnić się najwięcej alkaloidu. W rzeczywistości tak się nie stało. Wskazuje to na zróżnicowanie wielkości promienia obserwowanego MCl w zależności od rodzaju substancji żelującej i zobojętniającej.

Utrata z hydrożeli lotnych składników (przede wszystkim wody) po nałożeniu na skórę, może mieć wpływ nie tylko na zmianę stężenia substancji leczniczej, lecz również na zmianę parametrów reologicznych i lepkościowych preparatu, a tym samym na dostępność biologiczną leku. Z analizy pól po-

wierzchni pod krzywymi parowania (tab. 7) wynika, że efektywniej tracą wodę preparaty hydrożelowe wykonane na bazie Carbopolu Ultrez 10, np. dla hydrożelu Ia P_j u. p = 5541,04, natomiast dla IIa P_j u. p = 4004,77. Wprowadzenie do hydrożeli MCl przyczynia się do nieznacznego spowolnienia procesu parowania wody z większości badanych preparatów. Świadczą o tym wartości indeksów $i(P)_p$ niższe od 1. Najwolniej utrata lotnych składników przebiegała z preparatu IIa, charakteryzującego się najniższą wartością indeksu $i(P)_p = 0,72$ (tab. 7). W czasie 2,5-godzinnego badania największą ilość wody utraciły preparaty hydrożelowe Id (75,46%) i IId (66,15%), wykonane na odmiennych Carbopolach, ale zobojętniane tą samą substancją sieciującą – tetraboranem sodu. Dla tych preparatów indeksy $i(P)_p$ były wyższe od 1 i wynosiły kolejno 1,34 oraz 1,19. Można przypuszczać, że po ich nałożeniu na skórę, w wyniku utraty wody dojdzie do wzrostu lepkości i obniżenia dostępności biologicznej MCl.

Z przedstawionych na rycinach 5 i 6 zależności stężenia uwolnionego w warunkach *in vitro* MCl od czasu ekspozycji preparatów hydrożelowych wynika, że dyfunduje go niemal dwukrotnie więcej, w każdym przedziale czasowym, z preparatów sporządzonych na bazie Carbopolu Ultrez 10, np. po 120-minutowej ekspozycji stężenia uwolnionego MCl wynosiły: dla Ic 0,05702 g/l, zaś dla IId zaledwie 0,02695 g/l. Na przebieg dyfuzji ma wpływ również rodzaj zasady sieciującej polimer. Zarówno z hydrożelu sporządzonego na bazie Carbopolu Ultrez 10, jak i Carbopolu 980 NF, uwolniło się najwięcej MCl z preparatów Ia (po 120 min. $C_s = 0,062712$ g/l) i IIa (po 120 min. $C_s = 0,036898$ g/l).

Z analizy współczynników korelacji równań: 1) $y = ax + b$; 2) $\ln y = kt + \ln a$; 3) $y = kt^{0,5}$ (tab. 8) wynika, że proces uwalniania MCl z badanych preparatów hydrożelowych można opisać równaniem Higuchiego (3), zwanym równaniem pierwiastka kwadratowego, ponieważ wysokie wartości współczynników korelacji r_3 wskazują na istnienie prostoliniowej zależności między ilością uwolnionego MCl a pierwiastkiem kwadratowym z czasu uwalniania [18, 19].

Wyznaczone wartości pH modelowych hydrożeli mieszczą się w zakresie tolerowanym przez skórę (tab. 9). Najniższą wartość pH ma podłoże PId (6,03) oraz preparat z MCl IId (5,85), a najwyższą PIIc (7,74) oraz Ia (7,15). Zgodnie z oczekiwaniami wprowadzenie MCl do podłoża powoduje ich zakwaszenie. Przyczyna tkwi w hydrolizie kationowej zastosowanej soli morfiny.

WNIOSKI/CONCLUSIONS

1. Brak jednoznacznego wpływu chlorowodorku morfiny na rozsmarowywalność badanych preparatów. Nieznacznej reopeksji ulega struktura preparatów sporządzonych na bazie Carbopolu 980 NF i usieciowanych TEA (IIc) lub tetraboranem sodu (IId).
2. Badane preparaty hydrożelowe są reologicznie niestabilne. Najtrudniej strukturę żelową odbudowuje preparat Ib, a najłatwiej IId.
3. Granice płynięcia badanych hydrożeli są podobne. Najniższą charakteryzuje się preparat IIa i można przypuszczać, że jego aplikacja na zmienioną chorobowo skórę będzie najmniej bolesna.
4. Proces utraty lotnych składników (wody) przebiega efektywniej z preparatów hydrożelowych sporządzonych na bazie Carbopolu Ultrez 10.
5. Brak korelacji między wartościami teoretycznych współczynników dyfuzji MCl, a kinetyką dyfuzji do płynu akceptorowego w warunkach *in vitro*.
6. Uwalnianie MCl z badanych preparatów hydrożelowych najlepiej opisuje równanie pierwiastka kwadratowego $y = kt^{0.5}$, co sugeruje, że proces jest kontrolowany dyfuzyjnie.
7. Najkorzystniejszy pod względem aplikacyjnym jest preparat Ic wytworzony na bazie Carbopolu Ultrez 10 usieciowanego TEA.

LITERATURA/LITERATURE

- [1] PODLEWSKI J. K., CHWALIBOGOWSKA-PODLEWSKA A.: Leki Współczesnej Terapii (2003), wyd. XVI, Split Trading Sp. z o.o., 493–494.
- [2] LASOŃ W.: Od opium do endogennych opioidów. Wszechświat (1994), 95, 1, 14–16.
- [3] 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.
- [4] STEIN C.: The control of pain in peripheral tissue by opioids. The New England Journal of Medicine (1995), 332, 1685–1690.
- [5] ŻYLICZ Z., KRAJNIK M.: Mechanizm działania opioidów. Polska Medycyna Paliatywna (2003), 2, 1, 49–55.
- [6] KRAJNIK M., ŻYLICZ Z.: Mechanizm działania przeciwbólowego opioidów. Polska Medycyna Paliatywna (2003), 2, 2, 111–118.
- [7] SAMCZEWSKA G., ZGODA M. M., CIAŁKOWSKA-RYSZ A., KAŻMIERCZAK S. F.: Wpływ parametrów reologicznych *vehiculum* (hydrożele, podłoża absorpcyjne typu w/o) na szybkość dyfuzji w warunkach *in vitro* do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny. Polska Medycyna Paliatywna (2003), 2, 3, 149–155.
- [8] SAMCZEWSKA G., ZGODA M. M.: Wpływ parametrów reologicznych preparatów stosowanych w opiece paliatywnej na szybkość dyfuzji chlorowodorku morfiny w warunkach *in vitro* do kompartmentu zewnętrznego. Farmacja Polska (2004), 60, 10, 450–455.
- [9] SAMCZEWSKA G., ZGODA M. M., BODEK K. H.: Badania porównawcze dostępności farmaceutycznej chlorowodorku i siarczanu morfiny z hydrożeli przeznaczonych do stosowania zewnętrznego w opiece paliatywnej. Farmacja Polska (2005), 61, 10, 481–487.
- [10] SAMCZEWSKA G.: Wpływ przechowywania na parametry reologiczne i dostępność farmaceutyczną modelowych preparatów maściowych z chlorowodorkiem i siarczanem morfiny. Farmacja Polska (2006), 62, 9, 429–435.
- [11] SAMCZEWSKA G., PIECHOTA-URBAŃSKA M., KOŁODZIEJSKA J.: Polioksyetylenoestry wyższych kwasów tłuszczowych jako potencjalne promotory przejścia przezskórnego dla chlorowodorku i siarczanu morfiny. Polim. Med. (2006), 34, 2, 17–32.
- [12] SAMCZEWSKA G., KOŁODZIEJSKA J., CIAŁKOWSKA-RYSZ A., PIECHOTA-URBAŃSKA M.: The effect of cross-linking base on the properties of hydrogel with Carbopol and on pharmaceutical availability of morphine sulfate. Archives of Medical Science (2007), 3, 1, 19–26.
- [13] WIŚNIEWSKI M., SZPINDA M., KRAKOWIAK-SARNOWSKA E.: Zastosowanie żelu z morfiną w leczeniu bolesnego owrzodzenia nowotworowego. Opis przypadku. Polska Medycyna Paliatywna (2002), 1, 2, 89–91.
- [14] CERCHETTI L. C. A., NAVIGANTE A. H.: Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis – related pain: a pilot study. Pain (2003), 105, 265–273.
- [15] KRAJNIK M., ŻYLICZ Z., FINLAY I.: Potential uses of topical opioids in palliative care – report of 6 cases. Pain (1999), 80, 121–125.
- [16] ZGODA M. M., MUSIAŁ B., IWAŃCZYK M.: Wpływ właściwości podłoży hydrożelowych na szybkość dyfuzji niesteroidowych leków przeciwzapalnych do kompartmentu zewnętrznego w warunkach *in vitro*. Farmacja Polska (2003), 17, 795–802.

- [17] SOBCZYK L., KISZA A.: Chemia fizyczna dla przyrodników (1983), PWN Warszawa, 249.
- [18] European Pharmacopoeia. Third Edition, Pharmaceutical technical procedures, Council of Europe – Strasbourg Codex (1997), 127–135.
- [19] BERTHOLD A., CREMER K., REUTER J.: Collagen microparticles: carriers for glucocorticosteroids. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (1998), 45, 23–29.
- [20] BODEK K. H.: Badania porównawcze kinetyki uwalniania diklofenaku z hydrożelu mikrokryształicznego chitozanu i hydrożelowej maści farmakopealnej. Farmacja Polska (2000), 56, 15, 753–762.
- [21] Farmakopea Polska 2002, wyd. VI, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne Warszawa, 58.

Praca finansowana z funduszu prac statutowych nr 503-3021-1

Adres autorki

Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1
tel./fax 042 677 92 40
e-mail: gsamczewska@o2.pl

