

Wpływ składu podłoża hydrofilowego na dostępność farmaceutyczną prednizolonu

MARIA SZCZEŚNIAK, JANUSZ PLUTA

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie

W badaniach wpływu składu żelu hydrofilowego na dostępność farmaceutyczną prednizolonu wykazano zróżnicowanie czasów pólwalniania, w zależności od dodatku do żelu zawierającego 4% metylocelulozy zmieni-nych ilości glikolu propylenowego i N,N-dimetyloacetamidu. Największą dostępnością farmaceutyczną charakteryzowały się żele zawierające 15% N,N-dimetyloacetamidu i 20% glikolu propylenowego-1,2, dla których stwierdzono najkrótsze czasy połowicznego uwalniania prednizolonu, zarówno z 0,5% i 0,25% zawartością substancji leczniczej.

Słowa kluczowe: hydrożele, prednizolon, dostępność farmaceutyczna

The effect of the composition of hydrophilic base on pharmaceutical availability of prednisolone

Summary

Studies on the effect of hydrophilic gel composition on pharmaceutical availability of prednisolone revealed that the half-release

times were differentiated depending on the substances added 4% of methylcellulose hydrogel, propylene glycol-1,2 and N,N-dimethylacetamide. Hydrogels containing 15% of N,N-dimethylacetamide and 20% propylene glycol-1,2 as well 0,25% or 0,5% of active substance characterized by the largest pharmaceutical availability, for this gels was found shortened time of prednisolone the half-release.

Key words: hydrogels, prednisolone, pharmaceutical availability

WPROWADZENIE

Hydrożelowe nośniki przeznaczone do stosowania na skórę należą do grupy preparatów, które zapewniają optymalną efektywność działania substancji leczniczej oraz komfort podczas stosowania [1, 2]. Spośród otrzymywanych syntetycznie materiałów podłoża te charakteryzują się dużą biokompatybilnością, wynikającą z zawartości wody, co zapewnia ich skuteczne oddziaływanie na skórę i ogranicza możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w odniesieniu do tradycyjnych postaci leku dermatologicznego [3]. Stwierdzono korzystny profil uwalniania i wchłaniania z tej postaci leku wielu substancji leczniczych [4–9].

Hydrożele jako nośniki leków działających na skórę stosowane są w leczeniu różnorodnych odmian pokrzywki, oparzeń słonecznych i łuszczycy skóry owłosionej głowy [10]. Nowoczesne opatrunki hydrożelowe przyczyniają się do skrócenia procesu leczenia przewlekłych owrzodzeń, ran, oparzeń, odleżyn i przetok. Wpływając korzystnie na gojenie się ubytków w wilgotnym środowisku rany, zabezpieczają ją przed zakażeniami, zapewniają prawidłową termoregulację i wymianę gazową [11–14].

Dzięki możliwości modyfikowania budowy hydrożeli oraz ich właściwości, mają szerokie zastosowanie w otrzymywaniu postaci leków podawanych na błony śluzowe, doustnie, podskórnie oraz do oka [3, 15–17].

Celem pracy były badania wpływu składu zastosowanego podłoża hydrożelowego na dostępność farmaceutyczną prednizolonu

MATERIAŁ I METODY

Materiał

- Metyloceluloza (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy);
- N,N-dimetylacetamide (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy);
- Glikol propylenowy-1,2 (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy);
- Prednizolon (Polfa Pabianice, Polska);
- Woda oczyszczona przygotowana zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej VIII.

Przygotowywanie hydrożeli

Żele z metylocelulozy o stężeniu 4% zawierające 0,25% i 0,5% prednizolonu, przyrządzono *ex tempore* przez zmieszanie stałych i płynnych składników w zamkniętym pojemniku [18, 19]. Skład ilościowy badanych żeli przedstawiono w tabeli. Metylocelulozę zmieszano z substancją leczniczą. W osobnym pojemniku, zmieszano w zależności od składu żeli glikol propylenowy-1,2, dimetyloacetamid i wodę destylowaną. Żele przygotowywano przez rozsypanie mieszaniny proszków na powierzchnię płynu, a następnie mieszanie przez 2 min w zamkniętym pojemniku do uzyskania jednorodnej konsystencji.

Badanie dostępności farmaceutycznej prednizolonu z hydrożelu

Badanie szybkości dyfuzji prednizolonu z podłożu hydrożelowych, przeprowadzono w aparacie łopatkowym według Farmakopei Europejskiej metodą membranową, przy użyciu komór dyfuzyjnych firmy Hansona. Przygotowane komory umieszczono w termostatowanym naczyniu, zawierającym 500 ml wody destylowanej stanowiącej płyn akceptorowy. Mieszano mieszadłem łopatkowym z szybkością 90 obr/min. Próbkę pobierano co 15 min.

Ilościowe oznaczanie prednizolonu

Prednizolon oznaczano metodą spektrofotometryczną przy długości fali 248 nm i użyciu spektrofotometru CECIL INSTRUMENTS CE 5501.

Badanie lepkości dynamicznej

Pomiary reologiczne przeprowadzono za pomocą aparatu Rheotest 2, stosując stożek pomiarowy K2 i przerwę 8,64 mm, w zakresie 1. Odczyty współczynnika α przeprowadzano co 10 sekund. Na jego podstawie oraz obliczonych wartości naprężenia ścinającego t wyznaczono lepkość dynamiczną.

WYNIKI I DYSKUSJA

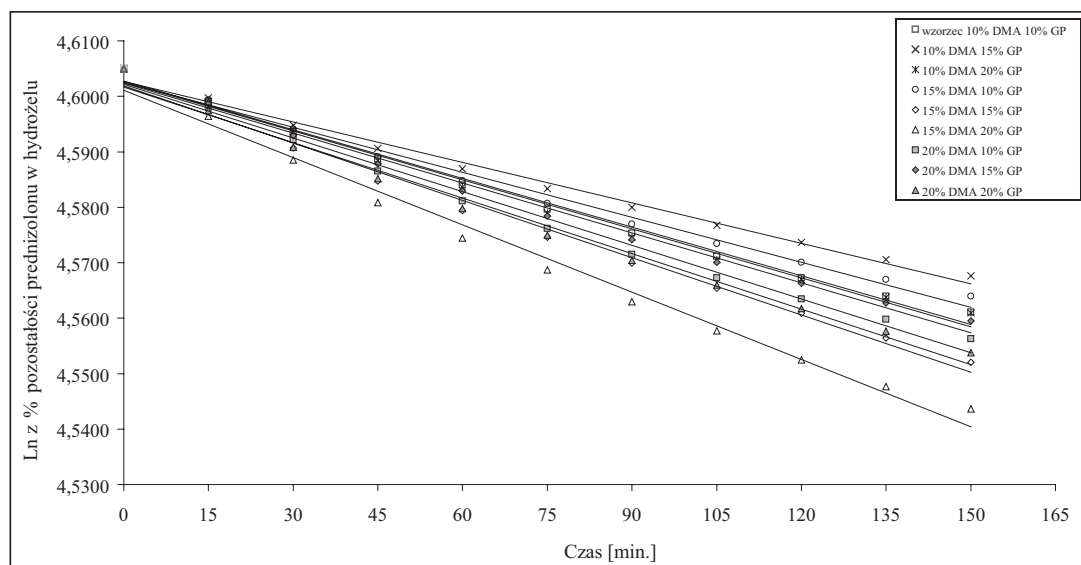
Proces uwalniania z badanych żeli hydrofilowych zawierających prednizolon, analizowano zgodnie z procedurą dla procesu kinetycznego I rzędu. Log pozostałości substancji leczniczej dla wybranego preparatu przedstawiono jako funkcję czasu t (rycina, tabela).

Na podstawie uzyskanych wyników pomiarów wyznaczono stałe szybkości uwalniania oraz czasy półuwalniania, które w zależności od składu zestawiono w tabeli. Szybkość uwalniania prednizolonu z badanych hydrożeli porównywano z preparatem odniesienia, dla którego czas półuwalniania przy 0,5% stężeniu substancji leczniczej wynosi 10,0 h, natomiast przy 0,25% odpowiednio 6,7 h. Stwierdzono, że zmienne ilości N,N-dimetyloacetamidu i glikolu propylenowego-1,2 wpływają różnicowanie na proces uwalniania prednizolonu z podłożu hydrożelowych.

Największą dostępnością farmaceutyczną w porównaniu do preparatu odniesienia, charakteryzowały się żele zawierające 15% N,N-dimetyloacetamidu i 20% glikolu propylenowego-1,2, dla których stwierdzono najkrótsze czasy połowicznego uwalniania prednizolonu, zarówno z 0,5% i 0,25% zawartością substancji leczniczej wynoszące odpowiednio 7,4 h i 4,5 h. W obecności 20% N,N-dimetyloacetamidu wobec 20% glikolu propylenowego-1,2, stwierdzono przyspieszenie procesu uwalniania do 8,9 przy 0,5% stężeniu prednizolonu i przedłużenie do 7,1 h przy 0,25 %.

W żelach zawierających odpowiednio 0,5 % oraz 0,25% substancji leczniczej, przedłużając na proces uwalniania do 12,1 i 7,4 h wpływa zawartość 10% N,N-dimetyloacetamidu przy 15% glikolu propylenowego-1,2 oraz do 11,0 i 8,1 h dla żeli z 15% N,N-dimetyloacetamidu w obecności 10% glikolu propylenowego-1,2.

Przeprowadzone pomiary reologiczne hydrożeli, umożliwiły wykonanie krzywych zależności zmian lepkości od szybkości ścinania. Dla badanych formu-



Ryc. 1. Wpływ wzrastających stężeń DMA na proces uwalniania prednizolonu z hydrożeli zawierających 0,5% substancji leczniczej

FIG. 1. Influence of 10%,15%,20% DMA additive on pharmaceutical availability of 0,5% prednisolone from methylcellulose hydrogels

TABELA 1. Czas półuwalniania ($T_{50\%}$) prednizolonu z podłoża hydrożelowego

TABLE 1. Semiliberation rates ($T_{50\%}$) of prednisolone liberation for hydrogels

Żel Nr	P [%]	MC [%]	DMA [%]	GP [%]	Aquae [%]	$T_{0,5}$	$r(x, y)$	r^2	t
1	0,5	4	10	10	75,50	10,0	-0,996731	0,993472	-34,894
2	0,5	4	10	15	70,50	12,1	-0,997144	0,994296	-37,342
3	0,5	4	10	20	65,50	10,2	-0,995350	0,990721	-29,226
4	0,5	4	15	10	70,50	11,0	-0,995758	0,991534	-30,609
5	0,5	4	15	15	65,50	8,5	-0,997489	0,994985	-39,841
6	0,5	4	15	20	60,50	7,4	-0,995550	0,991121	-29,882
7	0,5	4	20	10	65,50	9,2	-0,995410	0,990842	-29,420
8	0,5	4	20	15	60,50	9,9	-0,996565	0,993142	-34,038
9	0,5	4	20	20	55,50	8,9	-0,996902	0,993814	-35,850
10	0,25	4	10	10	75,75	6,7	-0,996602	0,993216	-34,224
11	0,25	4	10	15	70,75	7,4	-0,995732	0,991482	-30,515
12	0,25	4	10	20	65,75	6,5	-0,995031	0,990087	-28,267
13	0,25	4	15	10	70,75	8,1	-0,993987	0,988009	-25,675
14	0,25	4	15	15	65,75	7,1	-0,999778	0,999556	-134,136
15	0,25	4	15	20	60,75	4,5	-0,996341	0,992694	-32,970
16	0,25	4	20	10	65,75	6,1	-0,994900	0,989827	-27,900
17	0,25	4	20	15	60,75	6,8	-0,996004	0,992024	-31,544
18	0,25	4	20	20	55,75	7,1	-0,995832	0,991681	-30,881

P – prednizolon; MC – metyloceluloza; DMA – N,N-dimetyloacetamid; GP – glikol propylenowy-1,2, $r(x,y)$ – współczynnik korelacji, r^2 – współczynnik determinacji, t – test istotności współczynnika korelacji

lacji wartość lepkości spadała wraz ze wzrostem szybkości ścinania. W grupie badanych podłoży najniższą wartość naprężenia ścinającego wynoszącą 8675,60 N/m² stwierdzono dla żelu zawierającego 15% N,N-dimetyloacetamidu i 20% glikolu propylenowego-1,2, natomiast najwyższą wynoszącą 11206,67 N/m² wykazał żel posiadający 15% N,N-dimetyloacetamidu i 15% glikolu propylenowego-1,2. Przebieg procesu jest nieliniowy, co kwalifikuje badane żele do układów nienewtonowskich o właściwościach tiksotropowych.

W zależności od zastosowanego składu uzyskano zróżnicowanie szybkości uwalniania substancji leczniczej, co daje możliwość sterowania nią i doborem optymalnego stężenia będącego w kontakcie ze skórą. Połączenie nikłego działania drażniącego podłoża hydrożelowego i wyższej dawki uwolnionej substancji leczniczej, daje możliwość zastosowania go w stanach ostrych, natomiast podłoża uwalniające lek w niższej dawce, mogą być stosowane po opanowaniu stanu ostrego jako kontynuacja terapii.

WNIOSKI

1. Uwalnianie prednizolonu z podłoży hydrożelowych przebiegało zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu.
2. Rozpiętość czasów połowicznego uwalniania, mieściła się w granicach od 12,1 h do 7,4 h dla żeli z 0,5% zawartością prednizolonu i od 8,1 h do 4,5 h dla podłoży z 0,25% zawartością tej substancji.
3. Zróżnicowane czasy półuwalniania prednizolonu w zależności od zastosowanego składu, stwarzają możliwość przygotowania opatrunków hydrofilowych o różnej szybkości uwalniania.

LITERATURA

- [1] KAMIŃSKA A., SZCZEŚNIAK P., ORSZULAK-MICHALAK D.: Biofarmaceutyczne aspekty leków stosowanych na skórę. *Pol. J. Cosmetol.* (1999) 3, 164–170.
- [2] KUŚ H., MISTERKA S., PIELKA S., JUSZKIEWICZ M.: Miejscowe leczenie ran oparzeniowych i urazowych hydrożelowym opatrunkiem Geliperm. *Polim. Med.* (1988) 18, 211–217.
- [3] PEPPAS N. A., BURES P., LEOBANDUNG W., ICHIKAWA H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2000) 50, 27–46.
- [4] SAMCZEWSKA G., ZGODA M. M., BODEK K. H.: A comparative study of pharmaceutical availability of morphine hydrochloride and morphine sulphate from hydrogels used for external use in palliative care. *Farm. Pol.* (2005), 61, 481–487.
- [5] SEN M., YAKAR A.: Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly(N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2001), 28, 33–41.
- [6] FANG J. Y., LEU Y. L., WANG Y. Y., TSAI Y. H.: In vitro topical application and in vivo pharmacodynamic evaluation of nonivamide hydrogels using Wistar rat as an animal model. *Eur. J. Pharm. Sci* (2002), 15, 41–423.
- [7] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Effect of rheological parameters on pharmaceutical availability of ketoprofen from hydrogel products made on Carbopol base. *Polim. Med.* (2006), 36, 11–25.
- [8] KUBIS A. A., MUSIAŁ W., SZCZEŚNIAK M.: Wpływ wybranych polisorbitatów na uwalnianie hydrokortyzonu z żeli metylocelulozowych. *Polim. Med.* (2002), 32, 3–9.
- [9] SZYMANEK A., PIOTROWSKA I., KOMOROWSKA R., SIERADZKI E.: Formulation of hydrogels with 2,5% ketoprofene content produced on the basis of Carbopol 980 and hydroxypropylmethylcellulose. *Farm. Pol.* (2007), 63, 166–169.
- [10] SZEPIETOWSKI J.: Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. PZWL, Warszawa 2002.
- [11] ZALESKA A.: Leczenie miejscowe łuszczycy-analiza najczęściej stosowanych leków i preferencji pacjentów w wyborze podłoża preparatu. *Dermat. Klin.* (2002), 4, 29–37.
- [12] ŻMUDZIŃSKA M., CZARNECKA-OPERACZ M.: Management of venous leg ulcers-modern wound dressings. *Post. Dermatol. Alergol.* (2006), 23, 143 – 148.
- [13] KĘDZIERSKI M., LEYMAN D., LARYSZ D.: Hydrogel dressings in the treatment of wounds with skin defect complications. *Ortop. Traumatol. Rehabil* (2001), 100–102.
- [14] WACH R. A., OLEJNIK A.K., KIK D., ROSIAK J. M.: Opatrunki hydrożelowe do leczenia oparzeń. *Farm. Pol.* (2008), 64, 517–521.
- [15] VALENTA C., AUNER B. G.: The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2004), 58, 279–289.
- [16] PEPPAS N. A., SAHLIN J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials.* (1996), 17, 1553–1561.

- [17] SIKORA A., LESZCZYŃSKA-BAKAL H.: Hydrożele – nowoczesne postaci leków oftalmicznych. *Farm. Pol.* (2002), 58, 214–218.
- [18] KUBIS A. A, SZCZEŚNIAK M.: The influence of hydrophilizing agents on gel formation rate of cellulose derivatives. Part 1. Influence of 1,2-propylene glycol on homogeneity of methyl cellulose gel. *Pharmazie* (1992), 47, 362–364
- [19] SZCZEŚNIAK M., KUBIS A. A.: Influence of tensides on the release of medical agents from hydrophilic gels. *Pharmazie* (2004), 59, 198–199.

Adres autorów

Akademia Medyczna we Wrocławiu
Katedra Technologii Postaci Leku
ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław
tel. (071) 78 40 315
e-mail: marias@ktpl.am.wroc.pl

