

Wpływ polimeru jonowego i niejonowego na odczyn preparatów lidokainy w temperaturze poniżej i powyżej temperatury powierzchni skóry ludzkiej

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

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym, podawanym w postaci rozpuszczalnej soli – chlorowodoru. W niniejszym badaniu oceniano odczyn preparatów chlorowodoru lidokainy z polimerem jonowym – kwasem poliakrylowym, oraz z polimerem niejonowym – metylocelulozą, w aspekcie fizjologicznego pH skóry, w temperaturach 22°C – 41°C.

Jak wynika z obserwacji mikroskopowej preparatów kwasu poliakrylowego z lidokainą dochodziło w nich do powstawania mikroprecypitatów, a otrzymane mieszaniny charakteryzowały się opalescencją, co wskazuje na równomierne rozproszenie osadu w systemie wodnym. Odczyn nie wyższy niż pH 4,0 utrzymywał się przez 12 godzin w kompartmencie donorowym w preparatach z kwasem poliakrylowym, podczas gdy w przypadku zastosowania preparatu z metylocelulozą odczyn wzrastał od 4,5 do ponad 6,0 w tym samym okresie.

Effect of ionic and non-ionic polymer on the pH of lidocaine hydrochloride preparation assessed below and over human skin surface temperature

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

Lidocaine is widely accepted local anesthetic, which is applied in the form of freely soluble hydrochloride salt. In this study we evaluated the pH of respective solutions of lidocaine hydrochloride with ionic polymer – polyacrylic acid or non-ionic polymer – methylcellulose, and compared to physiological skin conditions in the range between 22°C and 41°C.

In microscopic observation of lidocaine hydrochloride preparations with polyacrylic acid the micro-sedimentation was revealed, however obtained mixture was opalescent, and homogeneously dispersed in aqueous environment. The pH was maintained on the level not higher than 4.0 in the period of 12 hours for polyacrylic acid formulation, whereas in the case of preparation with methylcellulose, the pH increased from acceptable pH of ca. 4.5 to the level of above 6.0.

The polyacrylic acid derivatives should be further studied as vehicles forming preparations with stable pH value during applica-

Pochodne kwasu poliakrylowego powinny być dalej oceniane w kierunku formowania podłoży o stabilnym odczynie w przebiegu stosowania na powierzchni skóry, z zastosowaniem specyficznych metod, takich jak pomiar pH mikroelektrodą, z wykorzystaniem niewielkich ilości płynu na powierzchni skóry.

Słowa kluczowe: chlorowodorek lidokainy, kwas poliakrylowy, metylceluloza, pH, żel

WPROWADZENIE

Zagadnienie odczynu leku podawanego miejscowo na skórę jest wciąż aktualnym tematem badań. Za najniższą wartość optymalną, zgodną ze środowiskiem skóry, uznaje się pH 4,2, podczas gdy przeciętnie przyjmuje się wartość 5,4., a niektórzy autorzy uważają odczyn o pH 7 za bezpieczny dla skóry [1]. Pozostające w obrocie rynkowym preparaty lecznicze i kosmetyki są często buforowane w celu uzyskania optymalnej dla skóry wartości pH. Jednak wartość pH zmienia się wraz ze zmianą aktywności leku w miejscu podania, zależną od upływu czasu. Ponadto odczyn preparatu może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie przenikania leku przez skórę [2].

Klee i wsp. zastosowali naturalny odczyn skóry w celu uzyskania kontrolowanego uwalniania retinolu z formułacji zawierającej wrażliwy na zmiany temperatury kopolimer kwasu metakrylowego [3]. Również inne leki badano w formułacjach wrażliwych na zmiany odczynu, np. cefaleksynę [4] i metotreksat [5]. Na uwalnianie leku z postaci podanej na skórę wpływ ma także płeć pacjenta warunkująca odczyn powierzchni skóry [6]. Specjalny rodzaj chromatografii (biopartitioning micellar chromatography) został ostatnio zastosowany do oceny wpływu pH na przenikanie leków po podaniu na skórę [7].

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym, podawanym w postaci rozpuszczalnej soli – chlorowodoru. W badaniach klinicznych oceniano wpływ wzrostu pH na działanie przeciwbólowe chlorowodoru lidokainy, stosowanego w katetyzacji oraz w postaci przymoczek [8]. Wpływ zmian odczynu na działanie przeciwbólowe lidokainy, badano także z zastosowaniem chlorowodoru lidokainy i lidokainy buforowanej za pomocą węglanu sodu [9, 10]. W badaniach wiążących odczyn z aktywnością przeciwbólową lidokainy

tion on the skin, with more specific methods including pH microelectrodes, sufficient for assessments in small quantities of liquids of skin surface.

Key words: lidocaine hydrochloride, polyacrylic acid, methylcellulose, pH

INTRODUCTION

The problem of pH of preparations applied on the skin was evaluated by many researchers. The lowest optimal value, coherent with skin environment is 4,2 whereas the middle gains ca. 5,4 and some authors still recognize the pH over 7,0 of dermal preparations, as safe for the skin surface [1]. The commercial preparations of numerous bioactives, e.g. drugs or cosmetics should be adjusted to the optimal value. However the pH is changing in the course of the drug activity in the place of application with time. The pH of the vehicle may enhance or inhibit permeation of drugs through the skin [2].

Klee et al. applied natural skin pH value to evaluate system with triggered release of retinol from formulation with pH sensitive methacrylate copolymer [3]. Other drugs were assessed in the terms of sensibility to skin pH I respective formulations: cephalixin [4], methotrexate [5]. Also gender aspects of skin pH would influence activity of drugs applied on the skin surface [6]. Biopartitioning micellar chromatography was evaluated for evaluation of pH influence on the skin permeation of drugs [7].

Lidocaine is widely accepted local anesthetic, which is applied in the form of freely soluble hydrochloride salt. Shift of pH to higher values in lidocaine application was assessed in terms of pain caused by intravenous catheterization and skin infiltration [8]. Researchers evaluated and compared applications of lidocaine hydrochloride and lidocaine buffered by sodium bicarbonate [9, 10]. Sucrose esters were applied as factors enhancing permeation of ionized or unionized form of lidocaine, depending on the pH of environment [11]. The influence of pH on penetration of lidocaine through human and mouse skin was evaluated in the terms of ionization of the active ingredient [12]. The pH of solution of 1% lidocaine hydrochloride is in the range of 4,0–5,5. The basic parameters, i.e. molecular mass and pH of 1% solutions of lidocaine and lidocaine hydrochloride are given in the Table 1.

In numerous attempts to evaluate safe and effec-

TABLE 1. Odczyn, stała dysocjacji i masa cząsteczkowa (MW) lidokainy

TABLE 1. Characteristics of lidocaine and its salt, in the terms of molecular weight (MW) and pH

Substancja/substance	MW	pK _a	pH	pK _b
Lidocaine, base	234,34	6,1	pH 8,5–10,0	7,9
Lidocaine hydrochloride	270,08	–	pH 4,0–5,5	–
Lidocaine hydrochloride, hydrated	288,82	–		–

wykorzystywano także estry cukrozy, jako czynniki zwiększające przenikanie zjonizowanej i niezjonizowanej formy lidokainy, w zależności od pH powierzchni skóry [11]. Badano także wpływ odczynu na penetrację lidokainy przez skórę ludzką i mysia, oceniając stopień jonizacji substancji czynnej [12]. Odczyn 1% roztworu chlorowodoru lidokainy wynosi ok. 4,0–5,5. Podstawowe parametry lidokainy i chlorowodoru lidokainy, takie jak masa molowa, oraz pH 1% roztworu podano w tabeli 1.

Proponowano dotychczas kilka systemów o zwiększonym bezpieczeństwie i skuteczności stosowania lidokainy, m. in. filmy transdermalne [13], pęcherzyki składające się z niejonowego surfaktanta [14], mikroemulsje [15], i inne. Roztwór chlorowodoru lidokainy jest kwasowy, a dodatek polimeru powinien wpływać na jego wartość pH w miejscu stosowania. Wśród polimerów jonowych, zróżnicowane pochodne kwasu poliakrylowego były proponowane jako składniki miejscowo stosowanych żeli, maści i kremów. Zgodnie z danymi literaturowymi wartość pK_a kwasu poliakrylowego wynosi ok. 6,0 ± 0,5, a odczyn 1,0% rozproszenia tego polimeru przyjmuje wartość pH ok. 2,5–3,0. W przypadku obniżonego do 0,5% stężenia odczyn wynosi już 2,7–3,5. Zdecydowanie odmienny odczyn wykazują roztwo-

tive system of lidocaine delivery to the place of application there are transdermal films [13], non-ionic surfactant vesicles [14], microemulsions [15], etc. The solution of lidocaine hydrochloride itself is acidic, and the addition of polymer should influence the pH of the preparation applied on the skin surface. Different derivatives of polyacrylic acid are usually applied in the compositions proposed for topical gels, ointments and creams. The available pK_a value in the case of polyacrylic acid is estimated to be in range of 6,0 ± 0,5, with pH of 1,0% dispersion ca. 2,5–3,0. For the 0,5% concentration the pH of polyacrylic acid dispersion is shifted to 2,7–3,5. Oppositely the methylcellulose solutions are characterized by pH around 7,0 due to the lack of ionic active groups.

In this study we evaluated the pH of respective solutions of lidocaine hydrochloride with ionic polymer – polyacrylic acid or non-ionic polymer – methylcellulose, and compared to physiological skin conditions in the range between 22°C and 41°C.

MATERIALS

Lidocaine hydrochloride was supplied by Sigma-Aldrich. Deionized water from the TKA DI 6000 sys-

TABELA 2. Skład preparatów z chlorowodorkiem lidokainy, na bazie kwasu poliakrylowego i metylocelulozy

TABLE 2. Composition of preparations with lidocaine hydrochloride, and polyacrylic acid or methylcellulose

Formulacja Formulation	PA [mmol]*	MC [mg]**	LD [mmol]	Woda Water	PA [mmol/mL]	MC [%]	LD [mmol/mL]
MC-LD	–	0,125	0,46	ad 30,0	–	0,42	0,015
PA-LD	1,65	–	0,46	ad 30,0	0,055	–	0,015

MC – metyloceluloza/methylcellulose, LD – chlorowodorek lidokainy / lidocaine hydrochloride, MC-LD, PA-LD – odpowiednie formuły / respective formulations, *wartość równoważnika obliczona dla grup –COOH / value of equivalent for –COOH group, **w składzie podano masę substancji, bowiem brak jest grup funkcyjnych pozwalających na obliczenie równoważnika molowego / applied mass was given, as there are no functionals, enabling calculation of equivalent mass in terms of acidity-alkalinity

ry metylocelulozy, w której brak jest grup jonowo czynnych, kwasowych lub zasadowych – odczyn wynosi w tym przypadku ok. 7.

W niniejszym badaniu oceniano odczyn preparatów chlorowodoru lidokainy z polimerem jonowym – kwasem poliakrylowym, oraz z polimerem niejonowym – metylocelulozą, w aspekcie fizjologicznego pH skóry, w temperaturach 22°C–41°C.

MATERIAŁ

Chlorowodorek lidokainy został zakupiony w firmie Sigma-Aldrich. Woda dejonizowana pochodziła z wymiany jonowej (system TKA DI 6000, Niemcy). Taką stosowano we wszystkich pomiarach i preparatach. Metylocelulozę o lepkości 4000 cp dla 2% roztworu, w temp. 20°C zakupiono w firmie Sigma-Aldrich. Polimer kwasu akrylowego – Carbopol 934 P NF został wyprodukowany przez Lubrizol Corporation.

METODY

Skład sporządzonych preparatów został przedstawiony w tabeli 2. Chlorowodorek lidokainy rozpuszczano w odpowiedniej ilości wody, a następnie do roztworu wprowadzano polimer: metylocelulozę lub kwas poliakrylowy. Wiązanie lidokainy z polimerem prowadzono przez 24 godziny, w temperaturze pokojowej.

Badania pH

Odczyn pH badano specjalistycznym pehame-trem SevenMulti Metler Toledo z przystawką ION segment, pH/mV/ORP. Używano elektrodę InLab 413, NTC, pH 0–14, 0–80°C. Pomiary przeprowadzono z użyciem wody dejonizowanej i powtarzano pięciokrotnie. Pomiary wykonywano zgodnie z tradycyjną metodą uwalniania według Farmakopei Europejskiej, modyfikując jedynie temperaturę. Jej wysokość odzwierciedlała warunki przechowywania (22°C), temperaturę powierzchni ciała według dostępnej literatury (32°C), oraz temperaturę ciała u pacjenta z gorączką (41°C) [16].

Kompartament donorowy został wykonany z błony półprzepuszczalnej o objętości ok. 30 cm³, a w kompartmencie akceptorowym umieszczono wodę destylowaną. W przebiegu badania naczynia były zamknięte, powietrze usuwano za pomocą sprężonego

tem (Germany) was used for all the assessed systems, and respective operations during the measurements. Methylcellulose (MC), with viscosity of 4000 cP per 2% in aqueous solution at 20°C was supplied by Sigma-Aldrich Corp. Preparation of polyacrylic acid - Carbopol 934 P NF (PA) was purchased from Lubrizol Corporation.

METHODS

The composition of preparations is attached in the Table 2. The respective amount of lidocaine hydrochloride was composed with the dispersion of synthesized polymer. The mixing was performed for 24 hrs, at the room temperature.

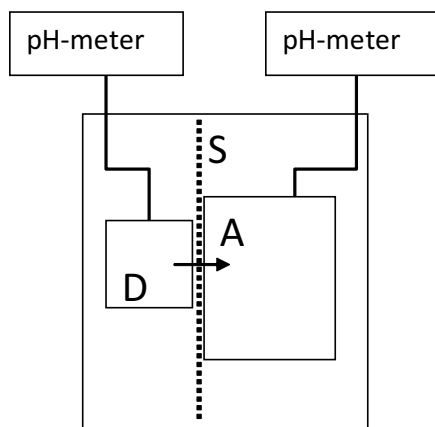
Measurements of pH

The pH of the preparations was assessed with the SevenMulti Metler Toledo, possessing attached ION segment, pH/mV/ORP. The pH electrode InLab 413, NTC, pH 0–14, 0–80°C, was applied for the measurements, and five repetitions for every measurement were performed, in de-ionized water. The conditions similar to the classical release experiment were maintained, according to the European Pharmacopoeia, with temperature modification. In present study specified temperatures were maintained, reflecting the so called shelf-conditions (22°C), standardized skin surface temperature (32°C), and temperature over ranging physiological conditions (41°C) [16].

The donor compartment, of 30 cm³ volume, was prepared from the semipermeable membrane, whereas in the acceptor compartment the deionized water was placed. The release glass was tightly closed and the air was removed from the area over the water surface, with the pressurized nitrogen. pH was measured at the start of the dialysis, and after 24 hours, at specified temperatures. The scheme of the system is presented on the Figure 1.

Optical microscopy

The samples were observed in the optical microscope Olympus BX51, with oculars 20 × 0.46 mm and 50 × 0.80 mm, and recorded by the digital camera Olympus DP12, U-TVO.5XC-2, in direct daylight.



Ryc. 1. Schemat systemu zastosowanego do badania zmian pH, wraz ze zmianami temperatury, w preparacie z chlorowodorkiem lidokainy: D – kompartment donorowy, A – kompartment akceptorowy, S – błona półprzepuszczalna

FIG. 1. Scheme of device applied for the assesment of pH changes in the preparation of lidocaine hydrochloride: D – donor compartment, A – acceptor compartment, S – semipermeable membrane

azotu. pH mierzono na początku badania oraz po 24 godzinach, w podanych wyżej warunkach temperatury. Schemat systemu przedstawiono na rycinie 1.

Obrazowanie w mikroskopie optycznym

Próbki poddano badaniu w mikroskopie optycznym Olympus BX51, z okularami 20×0.46 mm i 50×0.80 mm, a następnie obraz nagrywano w kamerze cyfrowej Olympus DP12, U-TVO.5XC-2, w świetle dziennym.

WYNIKI I DYSKUSJA

Fedorov i Shmata [17] zaproponowali do oceny odczynu środowiska – pH – następujące równanie:

$$\text{pH} = \text{pK}_w + \{\ln[\text{fna}(x)] - (v_1 + x)\}/\ln 10 \quad (1)$$

K_w przedstawia iloczyn jonowy wody, x to zmiana opisująca objętość titranta dodanego w odpowiednim punkcie miareczkowania, a wartość $\text{fna}(x) = x n_2 - v_1 n_1$, gdzie v_1 jest objętością roztworu analitu, n_1 jest normalnością roztworu analitu, n_2 jest normalnością roztworu titranta. Przedstawione zależności zostały

RESULTS AND DISCUSSION

Fedorov and Shmata [17] evaluated following equation for resolving the pH of a solution of salt of weak base and strong acid, titrated by an acid:

$$\text{pH} = \text{pK}_w + \{\ln[\text{fna}(x)] - (v_1 + x)\}/\ln 10 \quad \text{Eq. (1)}$$

The K_w represents the ionic product of water, and x represents the variable describing the volume of the titrant added at a given titration point. The value $\text{fna}(x) = x n_2 - v_1 n_1$, where v_1 is the volume of the analyte solution, n_1 is the normality of the analyte solution, n_2 is the normality of titrant solution. The equation was adapted to perform respective calculations for pH in systems comprising of anionic polymer and lidocaine.

The predicted – due to the calculations – pH of lidocaine solution, in the presence of hydrochloric acid and polyacrylic acid is presented on the Figure 2 – left part. In the assumed conditions of experiment the pH of the solution in equimolar composition for HCl is ca. 5,03 reaching 2,30 after double amount of HCl. When polyacrylic acid is applied in the salt composition, the estimated value of pH in equimolar ratio is ca. 6,95 as it is usually for the salts of weak acid and weak base. The pH of mixture with two-fold amount of polyacrylic acid is approaching 6,0 pH. The estimated values of pH in acceptor compartment, when respective dissolution is considered, are presented on the Fig – right part. The pH value in the case of dissolution of LD-PA should increase from ca. 4,25 to around 4,76 whereas in the case of LD-HCl it should rise from 4,95 to 6,20.

The prepared formulations, containing lidocaine hydrochloride, were heated, and pH of the formulations was recorded at increasing three temperatures. The formulations were assessed before and after dialysis performed through a semipermeable membrane. The initial values of pH were assigned as “ini”, and the final values of pH after 24 hrs of dialysis were described as “fin” on the Figure 3. In the case of a system containing lidocaine and polyacrylic acid the pH in donor compartment increased slightly, in the course of release of the drug – Figure 3, and the difference between pH at the beginning of the process and at the final stage was ca. 0,75 pH unit. Oppositely, in the methylcellulose and lidocaine formulations the pH increased ca. 2 units, and acquired the 6,5 pH level. The pH values increased only slightly with the temperature increase.

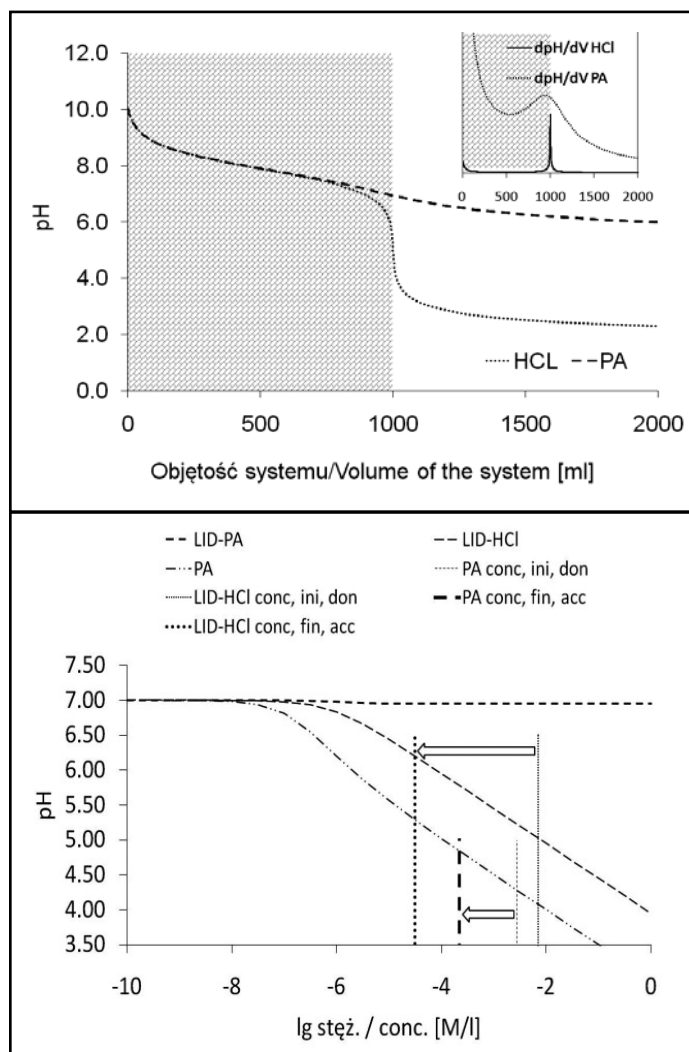
The pH observed in donor compartment during the assessments increased, when the drug was released

zaadaptowane w celu wyznaczenia przybliżonej wartości odczynu mieszaniny lidokainy i polimeru anionowego.

Przewidywane na podstawie obliczeń wartości pH lidokainy z dodatkiem kwasu solnego i kwasu poliakrylowego zostały przedstawione na rycinie 2 – po lewej stronie. W warunkach odpowiadających eksperymentalnym pH roztworu zawierającego równomolowe ilości lidokainy i HCl wynosi ok. 5,03, i wzrasta do 2,30, po zakwaszeniu roztworu dwukrotną ilością HCl. Natomiast w przypadku zastosowania kwasu poliakrylowego wartość równoważnikowa pH wynosi ok. 6,95, co jest wartością charakterystyczną dla soli słabych kwasów i słabych zasad. Po dodaniu kolejnych porcji kwasu poliakrylowego do osiągnięcia dwukrotnej ilości tego kwasu w porównaniu z punktem równoważnikowym, pH dochodzi do wartości ok. 6,0. Odpowiednie wartości dla kompartmentu akceptorowego, kiedy dochodzi do znacznego rozcieńczenia substancji w przebiegu badania uwalniania przedstawiono na rycinie 3 – po prawej stronie. pH w przypadku rozcieńczania kompleksu LD-PA winno wzrosnąć z ok. 4,25 do ok. 4,76, podczas gdy dla soli LD-HCl wartości te wzrastają od 4,95 do 6,20.

Przygotowane formułacje z chlorowodorkiem lidokainy ogrzewano, a ich odczyn był odczytywany dla trzech punktów wzrastającej temperatury. Pomiarów dokonywano przed i po zakończeniu procesu dializy przez błonę półprzepuszczalną, pomiędzy kompartmentem donorowym i akceptorowym. Początkowe wartości pH oznaczano jako „ini”, a końcowe, po 24 godzinach procesu, jako „fin” na wykresie na rycinie 3. W przypadku systemu zawierającego lidokainę i kwas poliakrylowy, pH w kompartmentcie donorowym wzrastało nieznacznie w przebiegu dyfuzji leku pomiędzy kompartmentami – rycina 3, a różnica pomiędzy odczynem na początku i po zakończeniu badania wynosiła ok. 0,75 jednostki pH. Przeciwnie, w przypadku formułacji zawierającej lidokainę i metylocelulozę pH wzrastało o ok. 2 jednostki, osiągając poziom ok. 6,25. Temperatura miała niewielki wpływ na wartości pH.

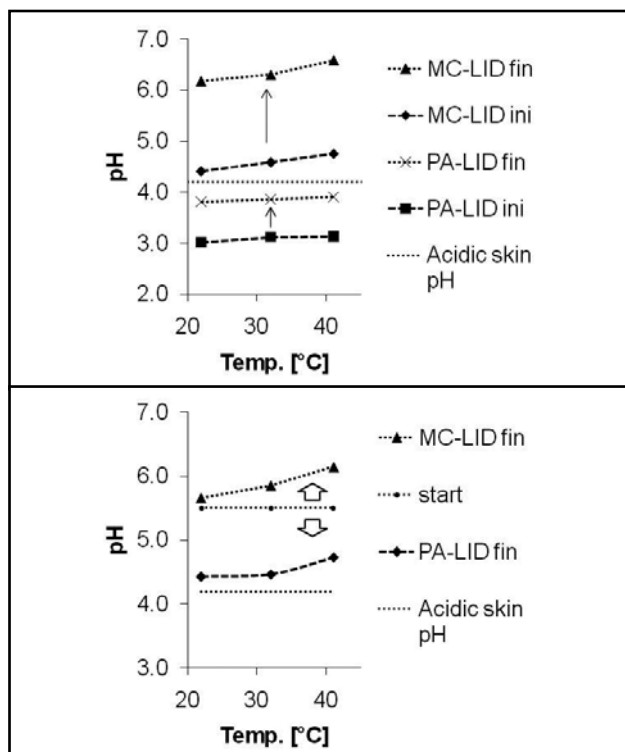
Odczyn obserwowany w kompartmentcie donorowym w przebiegu pomiarów wzrastał, kiedy substancja czynna była uwalniana z hydrożelu. Jak to wynika z obserwacji mikroskopowej preparatów PA-LD dochodziło w nich do powstawania mikroprecypitów, co może potwierdzać wpływ kwasowego chlorowodorku lidokainy, o pH pomiędzy 4,0–5,5, na dysocjację kwasu poliakrylowego. Zgodnie z wytworzoną w preparacie równowagą, kwas poliakrylowy wytrącał się, a otrzymane mieszaniny charakteryzo-



RYC. 2. Wpływ kwasu solnego i PA na odczyn wodnego roztworu zasady lidokainy (po lewej). Zacięta część wykresu odzwierciedla obszar znacznie ograniczonej rozpuszczalności lidokainy. Histogram w prawym górnym rogu wskazuje punkt zobojętnienia. Wpływ stężenia na odczyn roztworu PA i LD-HCl (po prawej) – szczegóły w tekście

FIG. 2. The influence of HCl_{aq} and PA on the pH of lidocaine base (left panel). The shadowed part of the diagram represents the area of highly limited solubility of lidocaine. The histogram on the right-above indicates the equimolar point, where the salt of total lidocaine in system with respective acid is observed. The influence of concentration on observed pH of solutions of PA and LD-HCl (right panel) – details in the text

from the hydrogel. In microscopic observation of PA-LD preparations the micro-sedimentation was revealed, which confirms the influence of acidic lidocaine hydrochloride, of pH between 4,0–5,5 on disso-



Ryc. 3. Zmiany pH w kompartmentcie donorym (po lewej), oraz w kompartmentcie akceptorowym (po prawej) – szczegóły w tekście

FIG. 3. The pH changes in the donor (left panel), and acceptor (right panel) compartment - details in the text

wały się opalescencją, co wskazuje na równomierne rozproszenie osadu w systemie wodnym – rycina 4.

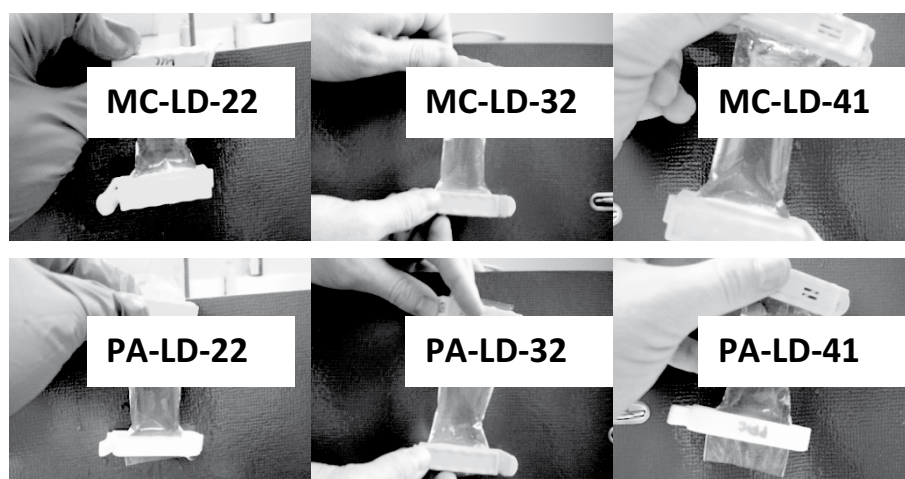
Fakt ten umożliwia zastosowanie tych systemów na skórze w formie maści, kremów lub żeli. Otrzymana kompozycja umożliwia przedłużone utrzymanie niskiego odczynu na powierzchni skóry. Według

ciation of polyacrylic acid. According to the equilibriums, the polyacrylic acid sedimented, however obtained mixture was opalescent rather, and homogeneously dispersed in aqueous environment – Figure 4.

This enables the application of the system on skin in the form of an ointment, cream, or gel. The composition enables prolonged maintaining of low pH on the skin. According to our data from former release experiment, the pH was maintained on the level not higher than 4,0 in the period of 12 hours, whereas in the case of preparation with methylcellulose, the pH increased from acceptable pH of ca. 4,5 to the level of above 6,0 [18]. The application of polyacrylic acid as the vehicle for the preparation applied on the skin should give better clinical answer, comparing to the preparation with methylcellulose. Additional feature would be the prolongation of the drug release due to the formation of microprecipitate. On the Figure 5, there are microphotographs of preparations of lidocaine hydrochloride with polyacrylic acid (left), and with methylcellulose (right).

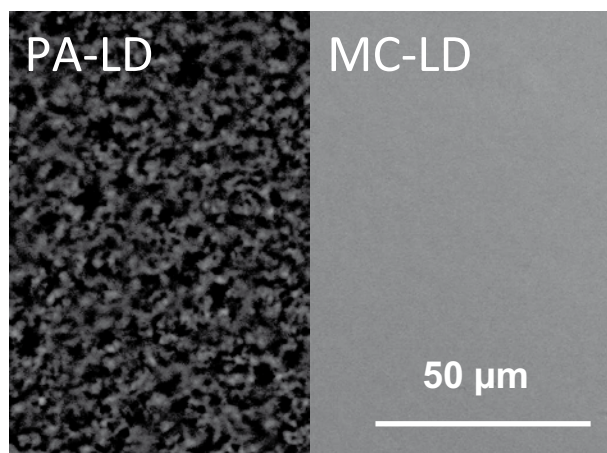
Also in the acceptor compartment the pH altered with time, when release of the drug occurred. The starting value of the acceptor compartment was assessed as ca. 5,5 pH. With time, and increasing amount of lidocaine in the compartment, the opposite tendencies were observed in the systems with methylcellulose and polyacrylic acid. In the acceptor compartment relative to PA-LD system the pH decreased, as expected, according to the increase of concentration of hydrochloride salt of lidocaine in the acceptor compartment.

Considering the release of total amount of lidocaine hydrochloride to the acceptor compartment, the concentration would be in the range of 0,015 mol/l, what reflects the pH of ca. 5,0 for the salt of lidocaine and hydrochloric acid, and pH ca. 7,0 for



Ryc. 4. Obrazy próbek ogrzewanych w warunkach odpowiadających warunkom eksperymentu, tj. w temp. 22°C, 32°C i 41°C – w badanym zakresie stężeń nie zaobserwowano osadu

FIG. 4. Images of samples heated in the conditions reflecting the experiment, i. e. at 22°C, 32°C and 41°C – in respective temperatures no sedimentation was observed



Ryc. 5. Mikrofotografie preparatów kwasu poliakrylowego z chlorowodorkiem lidokainy (PA-LD) oraz metylocelulozy z chlorowodorkiem lidokainy (MC-LD)

FIG. 5. Microphotographs of preparations of polyacrylic acid with lidocaine hydrochloride (PA-LD), and methylcellulose with lidocaine hydrochloride (MC-LD)

naszych danych z poprzednich badań uwalniania [18], odczyn nie wyższy niż pH 4,0 utrzymywał się przez 12 godzin w kompartmentcie donorowym, podczas gdy w przypadku zastosowania preparatu z metylocelulozą odczyn wzrastał od 4,5 do ponad 6,0 w tym samym okresie. Zastosowanie kwasu poliakrylowego jako podstawy dla preparatów do stosowania na skórę, powinna dać lepszą odpowiedź kliniczną, w porównaniu z preparatami metylocelulozy. Dodatkową zaletą może być fakt przedłużonego uwalniania substancji leczniczej, dzięki formowaniu się odpowiednich mikroprecypitatów. Na rycinie 5 przedstawiono mikrofotografie preparatów chlorowodorku lidokainy z kwasem poliakrylowym (po lewej), oraz z metylocelulozą (po prawej).

Także w kompartmentcie akceptorowym pH zmieniało się z upływem czasu, podczas uwalniania się substancji leczniczej. Początkowa wartość pH dla kompartmentu akceptorowego wynosiła ok. 5,5. Wraz z biegiem czasu i wzrastającym stężeniem lidokainy w kompartmentcie, obserwowano tendencje przeciwne w przypadku systemu z metylocelulozą i systemu z kwasem poliakrylowym. W kompartmentcie akceptorowym związanym z systemem PA-LD, odczyn zgodnie z przewidywaniami malał wraz ze wzrostem stężenia chlorowodorku lidokainy.

Rozpatrując ilości uwalnianego chlorowodorku lidokainy do kompartmentu akceptorowego, jego

the salt of lidocaine and polyacrylic acid. However in the system there is high concentration of H^+ , due to the polyacrylic acid involved in forming of the vehicle. The protons diffuse easily through the semipermeable membrane, and influence the pH of the acceptor system. However in the acceptor compartment connected to the MC-LD system, the pH even slightly increased, and was in the range of 5,5.

CONCLUSIONS

The pH value of preparation of lidocaine hydrochloride with polyacrylic acid is lower, comparing to the pH value of preparation of lidocaine hydrochloride with methylcellulose.

The pH in acceptor compartment, in conditions of release experiment, after the completion of the process is lower in the case of polyacrylic acid bed, comparing to the methylcellulose vehicle.

The changes of pH in the course of release process are higher in methylcellulose, in the range of 2 pH unit, reflecting the change of $[H^+]$ from 10^{-4} to 10^{-6} , whereas the polyacrylic acid forms a buffer-like vehicle with $[H^+]$ increase in the range between 10^{-3} - 10^{-4} .

The polyacrylic acid derivatives should be further studied as vehicles forming preparations with stable pH value during application on the skin, with more specific methods including pH microelectrodes, sufficient for assessments in small quantities of liquids of skin surface.

Lidocaine hydrochloride influences the polyacrylic acid, which may form complexes.

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-POLYSURF, and made 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

stężenie wynoszące ok. 0,015 mol/l winno odzwierciedlać odczyn ok. 5,0 dla soli z kwasem solnym, podczas gdy ok. 7,0 dla soli z kwasem poliakrylowym. Jednakże w preparacie obserwuje się wysokie stężenie $[H^+]$ związane z obecnością kwasu poliakrylowego, jako podłoża żelowego. Jony wodorowe z łatwością dyfundują przez błonę półprzepuszczalną i wpływają na odczyn kompartmentu akceptorowego. W przypadku kompartmentu akceptorowego związanego z systemem MC-LD zaobserwowano jednak niewielki wzrost odczynu, który wynosił ok. 5,5.

WNIOSKI

1. Wartość pH preparatu chlorowodorku lidokainy z kwasem poliakrylowym jest niższa, niż odpowiedniego preparatu z metylocelulozą.

2. pH w kompartmentcie akceptorowym, w warunkach procesu badania uwalniania, po jego zakończeniu jest niższe w przypadku preparatów z kwasem poliakrylowym, w porównaniu z preparatem z metylocelulozą.

3. Zmiany odczynu w przebiegu uwalniania są większe w preparacie z metylocelulozą w zakresie 2 jednostek pH, co odpowiada zmianie stężenia $[H^+]$ pomiędzy 10^{-4} i 10^{-6} , podczas gdy kwas poliakrylowy formuje podłoże o właściwościach buforujących, a stężenie $[H^+]$ zmienia się pomiędzy 10^{-3} i 10^{-4} .

4. Pochodne kwasu poliakrylowego, powinny być w dalszym ciągu oceniane w kierunku formowania podłoża o stabilnym odczynie w przebiegu stosowania na powierzchni skóry, z zastosowaniem specyficznych metod, takich jak pomiar pH mikroelektrodą, z wykorzystaniem niewielkich ilości płynu na powierzchni skóry.

5. Chlorowodorek lidokainy wpływa na kwas poliakrylowy w sposób sugerujący powstawanie odpowiednich kompleksów.

LITERATURA

- [1] WAGNER H., KOSTKA K. H., LEHR C. M., SCHAEFER U. F.: pH profiles in human skin: influence of two in vitro test systems for drug delivery testing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2003), 55, 57–65.
- [2] KATAYAMA K., MATSUI R., HATANAKA T., KOIZUMI T.: Effect of pH on skin permeation enhancement of acidic drugs by l-menthol-ethanol system. *Int. J. Pharm.* (2001), 226, 69–80.
- [3] KLEE S. K., FARWICK M., LERSCH P.: Triggered release of sensitive active ingredients upon response to the skin's natural pH. *Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* (2009), 338, 162–166.
- [4] HATANAKA T., MORIGAKI S., AIBA T., KATAYAMA K., KOIZUMI T.: Effect of pH on the skin permeability of a zwitterionic drug, cephalexin. *Int. J. Pharm.* (1995), 125, 195–203.
- [5] VAIDYANATHAN R., CHAUBAL M.G., VASAVADA R. C.: Effect of pH and solubility on in vitro skin penetration of methotrexate from a 50% v/v propylene glycol-water vehicle. *Int. J. Pharm.* (1985), 25, 85–93.
- [6] KIM M. K., CHOI S. Y., BYUN H. J., HUH C. H., PARK K. C., PATEL R. A., SHINN A. H., YOUN S. W.: Evaluation of gender difference in skin type and pH. *Journal of Dermatological Science.* (2006), 41, 153–156.
- [7] MARTINEZ-PLA J. J., MARTIN-BIOSCA Y., SAGRADO S., VILLANUEVA-CAMANASAND R. M., MEDINA-HERNANDEZ M. J.: Evaluation of the pH effect of formulations on the skin permeability of drugs by biopartitioning micellar chromatography. *J. Chromat. A.* (2004), 1047, 255–262.
- [8] STEINBROOK R. A., HUGHES N., FANCIULLO G., MANZI D., FERRANTE F. M.: Effects of alkalization of lidocaine on the pain of skin infiltration and intravenous catheterization. *J. Clin. Anesth.* (1993), 5, 456–458.
- [9] XIA Y., CHEN E., TIBBITS D. L., REILLEY T. E., MCSWEENEY T. D.: Comparison of effects of lidocaine hydrochloride, buffered lidocaine, diphenhydramine, and normal saline after intradermal injection. *J. Clin. Anesth.* (2002), 14, 339–343.
- [10] BARTFIELD J. M., FORD D. T., HOMER P. J.: Buffered versus plain lidocaine for digital nerve blocks. *Ann. Emerg. Med.* (1993), 22, 216–219.
- [11] CAZARES-DELGADILLO J., NAIK A., KALIA Y. N., QUINTANAR-GUERRERO D., GANEM-QUINTANAR A.: Skin permeation enhancement by sucrose esters: A pH-dependent phenomenon. *Int. J. Pharm.* (2005), 297, 204–212.
- [12] KUSHLA G. P., ZATZ J. L.: Influence of pH on lidocaine penetration through human and hairless mouse skin in vitro. *Int. J. Pharm.* (1991), 71, 167–173.
- [13] PADULA C., NICOLI S., COLOMBO P., SANTI P.: Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2007), 66, 422–428.
- [14] CARAFA M., SANTUCCI E., LUCANIA G.: Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: charac-

- terization and in vitro permeation studies. *Int. J. Pharm.* (2002), 231, 21–32.
- [15] SINTOV A. C., BRANDYS-SITTON R.: Facilitated skin penetration of lidocaine: Combination of a short-term iontophoresis and microemulsion formulation. *Int. J. Pharm.* (2006), 316, 58–67.
- [16] ZATZ J. L., SEGERS J. D.: Techniques for measuring in vitro release from semisolids. *Dissol. Technol.* (1998), 5, 3–13.
- [17] FEDOROV A. A., SHMATA T. S.: Computer assisted calculation and graphical presentation of titration curves. *Journal of Analytical Chemistry.* (2004), 59, 402–406.
- [18] MUSIAŁ W., KOKOL V., VONCINA B.: Lidocaine hydrochloride preparations with ionic and non-ionic polymer assessed at standard and increased skin surface temperature. *Chem. Pap.* (2010), 64, 84–90.

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-POLY-SURF, w Uniwersytecie w Mariborze.

Adres autorów

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

50-139 Wrocław, ul. Szewska 38, Polska

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

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

