

Wpływ substancji wielkocząsteczkowych na właściwości hydrożeli z hydrokortyzonem

MARIA SZCZEŚNIAK, JANUSZ PLUTA

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku,
Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Badania dotyczyły wpływu polimerów na właściwości fizykochemiczne hydrożeli przeznaczonych do stosowania na skórę. Zbadano parametry reologiczne i szybkość uwalniania hydrokortyzonu z żeli. Formułacje hydrożeli z 1% zawartością hydrokortyzonu otrzymywano na bazie metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carbopolu 934P.

Słowa kluczowe: hydrożele, hydrokortyzon, dostępność farmaceutyczna, parametry reologiczne

Influence of polymers on hydrogels with hydrocortisone properties

Summary

Studies on the effect of polymers on physicochemical properties hydrogels for topical use. Rheological parameters were tested and pharmaceutical availability of hydrocortisone from gels. Formulation of hydrogels with 1% hydrocortisone content produced on the basis of methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium salt and Carbopol 934 P.

Key words: hydrogels, hydrocortisone, pharmaceutical availability, rheological parameters

WPROWADZENIE

Substancje wielkocząsteczkowe pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, są szeroko stosowane do otrzymywania różnych postaci leku [1–6]. Zastosowanie polimeru umożliwia zmniejszenie dawek, ograniczenie działań niepożądanych i uproszczenie sposobu podawania leków [7]. Przeznaczone do stosowania na skórę są nośnikami substancji leczniczych w systemach transdermalnych, preparatach adhezyjnych i opatrunkach okluzyjnych. Z grupy polimerów półsyntetycznych stosowana jest karboksymetyloceluloza, metyloceluloza oraz z syntetycznych – polimery akrylowe [8,9].

Sól sodową karboksymetylocelulozy zastosowano do otrzymywania żeli stomatologicznych z ketoprofenem oraz ibuprofenem sodowym [8–11]. W połączeniu z glikolem propylenowym i pektyną sporządzono opatrunki adhezyjne przeznaczone na skórę [12]. Stwierdzono między innymi wyższe uwalnianie kapsaicyny i noniwamidu z hydrożeli sporządzonych na bazie tego polimeru, w porównaniu do kremów i maści [13].

Metyloceluloza znajduje zastosowanie jako nośnik substancji leczniczych w postaciach leków stosowanych na skórę [14–15]. W systemach transdermalnych sporządzonych na bazie tego polimeru, stwierdzono zwiększone przenikanie przez skórę insuliny i wazopresyny uwalnianych na drodze jonoforezy i elektroporacji [12, 16–17]. W połączeniu metylocelulozy z alginianem wapnia otrzymano opatrunki okluzyjne przeznaczone do stosowania na rany [12]. Metyloceluloza ma również zastosowanie w opatrunkach stomatologicznych [18].

Preparaty hydrożelowe na bazie Carbopolu podawane na skórę charakteryzują się dużą lepkością, brakiem działania toksycznego i alergizującego [19–20]. Są nośnikami dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kwasu salicylowego, sorbinowego oraz jodu [21–25]. Zastosowany do zobojętnienia

roztworu silnie zasadowej trietanolaminy Carbopol 934 i 971, kwas alginowy oraz pektyna umożliwiły uzyskanie przedłużonego działania, oraz ochronę skóry przed jej drażniącym wpływem [26]. Hydrożele o przedłużonym działaniu stosowane do leczenia stanów zapalnych, infekcji grzybiczych i wirusowych sporządzano na podłożu zawierającym kwasy poliakrylowe, polimetyloakrylowe, chitozan [12].

Celem pracy były badania właściwości fizykochemicznych hydrożeli sporządzonych na bazie metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carbopolu 934P, zawierających 1% hydrokortyzonu oraz różniących się składem jakościowym i ilościowym substancji pomocniczych.

MATERIAŁ I METODY

Material

Metyloceluloza (Sigma-Aldrich GmbH, Niemcy);
Sól sodowa karboksymetylocelulozy – Carboxymethylcellulose Na-salt (Serva Heidelberg/New York);

Carbopol 934P (BF Goodrich, Speciality Chemicals, Division, Ohio), N,N-dimetyloacetamid (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy);

Glikol propylenowy-1,2 (Sigma-Aldrich GmbH, Niemcy);

Gliceryna-Glicerol pure analytically (Polskie Chemiczne Odczynniki, Poland); Hydrokortyzon (Farm-Impex S. P. J. Gliwice, Polska);

Woda oczyszczona przygotowana zgodnie z wymogami FPVIII.

Przygotowywanie hydrożeli

Do badań przygotowano hydrożele z zawartością 3%, 4%, 5% metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carbopolu 934P zawierające 1% hydrokortyzonu, 10% N,N-dimetyloacetamidu oraz glicerolu lub glikolu propylenowego-1,2. Skład ilościowy i jakościowy żeli przedstawiono w tabeli.

Badane żele sporządzano *ex tempore* przez zmieszanie dwóch faz: stałej i płynnej [27]. Fazę stałą stanowiła mieszanina hydrokortyzonu i odpowiedniej ilości metylocelulozy bądź soli sodowej karboksymetylocelulozy. Faza płynna składała się z wody destylowanej, N,N-dimetyloacetamidu oraz glicerolu lub glikolu propylenowego-1,2.

Żele przygotowano poprzez rozsypanie mieszaniny proszków na powierzchni płynu, a następnie

TABELA. Czasy półwalniania hydrokortyzonu z podłoża hydrożelowych

TABLE. Semiliberation rates of hydrocortisone from hydrogels

Nr żelu	Symbol żelu	Czas półwalniania $t_{50\%}$ [h]	Współczynnik korelacji r
1	3%MC+10%G	1,41	0,97472
2	4%MC+10%G	1,48	0,99020
3	5%MC+10%G	1,38	0,96750
4	3%MC+10%GP	2,13	0,98687
5	4%MC+10%GP	1,72	0,99231
6	5%MC+10%GP	1,10	0,94135
7	3%CMC+10%G	1,37	0,98508
8	4%CMC+10%G	1,12	0,95035
9	5%CMC+10%G	1,35	0,97950
10	3%CMC+10%GP	1,87	0,99436
11	4%CMC+10%GP	1,40	0,98180
12	5%CMC+10%GP	1,60	0,99864
13	3%C934 P +10%G	2,35	0,99675
14	4%C934 P +10%G	1,58	0,99631
15	5%C934 P +10%G	1,78	0,99942
16	3%C934 P +10%GP	1,49	0,99723
17	4%C934 P +10%GP	1,55	0,99481
18	5%C934 P +10%GP	1,70	0,98938

MC – metyloceluloza, CMC – sól sodowa karboksymetylocelulozy, C934P – Carbopol 934P, G – glicerol, GP – glikol propylenowy-1,2, $t_{50\%}$ – czas półwalniania, r – współczynnik korelacji

całość mieszano do uzyskania jednorodnej konsystencji. Żele na bazie Carbopolu zobojętniano trietanolaminą, następnie wprowadzano hydrokortyzon i substancje pomocnicze.

Badanie dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu z hydrożelu

Badanie szybkości dyfuzji hydrokortyzonu z podłoża hydrożelowych, przeprowadzono metodą membranową przy użyciu komór dyfuzyjnych w aparacie łopatkowym, według Farmakopei Europejskiej. Do pojemnika dializacyjnego o stałej objętości wprowadzono badany preparat, który oddzielono od płynu akceptorowego błoną dializacyjną.

Przygotowaną komorę następnie umieszczono w termostatowanym naczyniu zawierającym 500 ml wody destylowanej, stanowiącej płyn akceptorowy, i mieszano mieszadłem łopatkowym z szybkością 90 obr/min. Próbkę pobierano co 15 min. Szybkość procesu uwalniania badano przez pomiar ilości dyfundującego hydrokortyzonu do płynu akceptorowego. Wyniki pomiarów dostępności farmaceutycznej poddano analizie statystycznej w programie STATISTICA. Przebieg procesu uwalniania przedstawiono na ryc. 1.

Ilościowe oznaczanie hydrokortyzonu

Hydrokortyzon oznaczano metodą spektrofotometryczną wg Farmakopei Polskiej VIII przy długości fali 242nm i użyciu spektrofotometru CECIL INSTRUMENTS CE 5501.

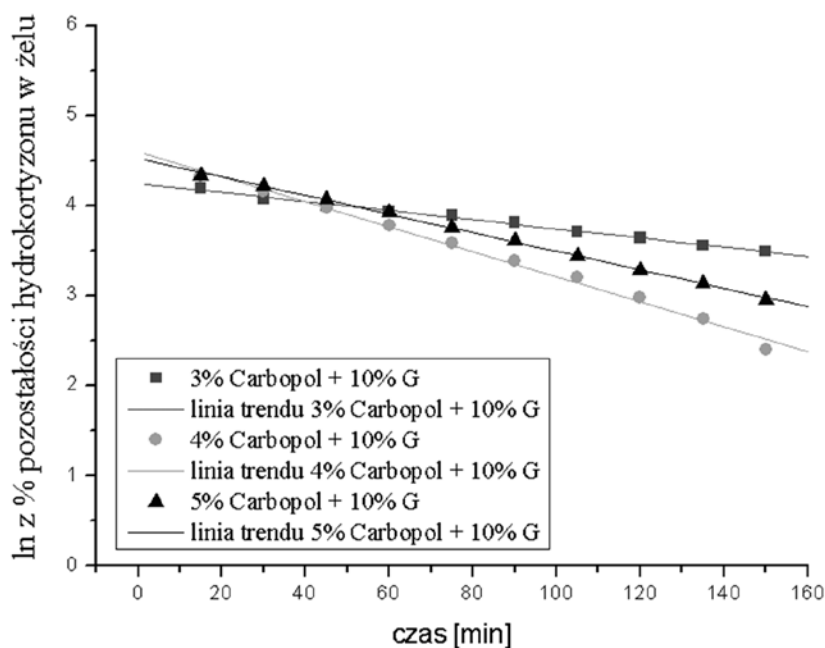
Badanie lepkości dynamicznej

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

DYSKUSJA

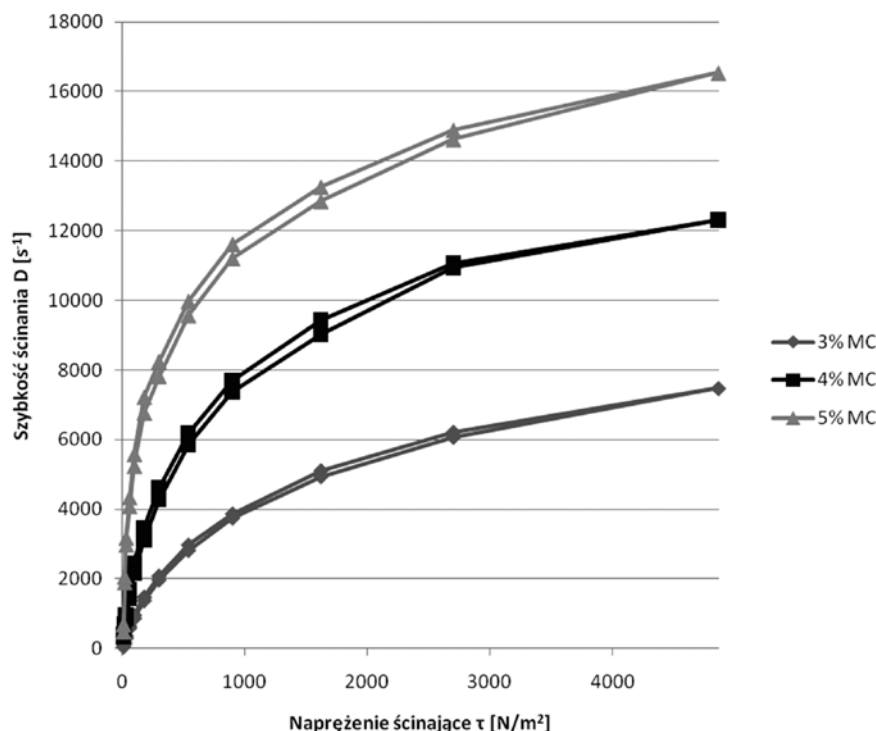
Celem pracy były badania wpływu substancji wielkocząsteczkowych na właściwości fizykochemiczne hydrożeli, przeznaczonych do stosowania na skórę, sporządzonych na bazie metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carbopolu 934P, zawierających 1% hydrokortyzonu. Pozwoliły one na porównanie parametrów reologicznych i szybkości uwalniania zastosowanej substancji leczniczej z badanymi żelami.

Badania reologiczne opatrunków hydrożelowych wykazały ich właściwości tiksotropowe. Przebieg procesu jest nieliniowy. Badane żele są cieczami nienewtonowskimi. Przykładowy reogram dla żeli zawierających 3–5% metylocelulozy przedstawiono na rycinie 2. Wartości naprężenia ścinającego badanych żeli, rosły wraz ze wzrostem procentowego udziału substancji wielkocząsteczkowych. Dla podłoża sporządzonych z metylocelulozy i Carbopolu 934P, wynosiły odpowiednio od 7480,3 do 16540,2 N/m² i 15173,7 do 17224,2 N/m².



Ryc. 1. Wpływ glicerolu na dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu z podłoża hydrożelowego na bazie karbopolu

FIG. 1. Influence of glycerol on pharmaceutical availability of hydrocortisone from Carbopol hydrogel



Ryc. 2. Krzywe płynięcia hydrożeli na bazie metylocelulozy

FIG. 2. Flow curves of the methylcellulose gels

Hydrożele otrzymywane na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy, charakteryzują się wartościami napężenia ścinającego, wynoszącymi od 1714,1 do 7083,3 N/m². Dodatek glicerolu wpływa na zwiększenie napężenia ścinającego żeli z metylocelulozy i Carbopolu 934P, natomiast glikol propylenowy-1,2 z żeli na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy. Po 7 dniach przechowywania napężenie ścinające uległo zmniejszeniu dla hydrożeli metylocelulozowych, oraz wzrosło dla podłoży z soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carbopolu 934 P.

Zawartość substancji leczniczej zastosowanej w żelach o zróżnicowanym składzie i stężeniu polimeru, oznaczano metodą wg FP VIII. Na podstawie badań stwierdzono, że proces uwalniania przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Logarytm pozostałości substancji leczniczej przedstawiono jako funkcję czasu t (ryc.1).

Czas półuwalniania hydrokortyzonu z żelu zawierającego 3% MC, w obecności 10% glikolu propylenowego-1,2 wynosi 2,13 h (tabela). Wzrost stężenia polimeru wpływa na przyspieszenie procesu uwalniania. Największą szybkość uwalniania substancji leczniczej i jednocześnie najkrótszy czas półuwalniania, uzyskano dla preparatu z udziałem 5% polimeru i 10% hydrofilizatora, dla którego $t_{50\%}$ wynosi 1,10 h. W obecności glicerolu i wzrastających stężeń polimeru nie stwierdzono istotnych różnic szybkości procesu uwalniania; czasy półuwalniania wynoszą od 1,38 do 1,48 h.

W grupie hydrożeli sporządzonych na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy w obecności glicerolu i glikolu propylenowego-1,2, czasy półuwalniania wynoszą od 1,12 h do 1,87 h. Najkrótszym czasem półuwalniania charakteryzuje się żel zawierający 4% polimeru i 10% glicerolu, natomiast najmniejszą szybkość dyfuzji, stwierdzono z podłoża złożonego z 3% soli sodowej karboksymetylocelulozy i 10% glikolu propylenowego-1,2.

Czasy półuwalniania dla żeli zawierających Carbopol 934 P wynoszą od 1,49 do 2,35h. Najkrótszy czas półuwalniania wynoszący 1,49 h, uzyskano dla preparatu z udziałem 3% Carbopolu i 10% glikolu propylenowego-1,2. Wzrost stężenia polimeru w obecności glikolu propylenowego-1,2 wpływa na przedłużenie szybkości uwalniania, $t_{50\%}$ wynosi od 1,49 h do 1,70 h. W obecności 10% glicerolu najmniejszą szybkością dyfuzji charakteryzował się hydrożel sporządzony z 3% polimeru, dla którego $t_{50\%}$ wynosi 2,35 h. Dla żeli z 4 i 5% zawartością Carboplu i 10% glicerolu, stwierdzono przyspieszenie procesu uwalniania, $t_{50\%}$ wynosi 1,58 do 1,78 h.

Poprzez dobór odpowiedniego składu ilościowego i jakościowego badanych hydrożeli, można wpływać na szybkość procesu i ilość uwolnionej substancji leczniczej oraz właściwości fizykochemiczne. Zróżnicowane czasy półuwalniania hydrokortyzonu, stwarzają możliwość przygotowywania opatrunków hydrofilowych o odpowiedniej szybkości uwalniania.

WNIOSKI

1. Wraz ze wzrostem udziału procentowego polimeru w hydrożelach na bazie metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy i Carboxopolu 934P, stwierdzono zwiększenie wartości naprężenia ścinającego.
2. Cechy reologiczne badanych żeli warunkują ich korzystne właściwości aplikacyjne.
3. Rodzaj zastosowanego polimeru ma wpływ na dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu. Większą szybkością dyfuzji substancji czynnej z żelu charakteryzowały się preparaty, wykonane z pochodnych celulozy niż z Carboxopolu 934 P.

LITERATURA

- [1] DI COLO G., BAGGIANI A., MELLICO G., CEPPI M., SERAFINI M.F.: A new hydrogels for the extended and complete prednisolone release in the G I tract. *I. J. Pharm.* 310, (2006), 154–161.
- [2] MIYAZAKI S., SUISHA F., KAWASAMI N., SHIRAKAWA M., YAMATOYA K., ATTWOOD D.: Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery. *J. Contr. Rel.* 56, (1998), 75–83.
- [3] MANDAL TARUN K.: Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, (2000), 337–343.
- [4] SIKORA A., LESZCZYŃSKA-BAKAL H.: Hydrożele – nowoczesne postaci leków oftalmicznych. *Farm. Pol.* 58, (2002), 214–218.
- [5] PEPPAS N. A., SAHLIN J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials.* 17, (1996), 1553–1561.
- [6] TYLISZCZAK B., PIELICHOWSKI K.: Charakterystyka matryc hydrożelowych – zastosowanie biomedyczne superabsorbentów polimerowych. *Czasopismo Techniczne z. 1-Ch.* (2007), 159–167.
- [7] GÓRECKI M.: Fizykochemiczne problemy układów substancja lecznicza–polimer. *Farm. Pol.* 54, (1998), 590–592.
- [8] GÓRECKI M., BUGAJ J.: Analiza fizykochemiczna związków wielkocząsteczkowych stosowanych w technologii farmaceutycznej. *Farm. Pol.* 51, (1995), 423–429.
- [9] PILLAI O., PANCHAGNULA R.: Polymers in drug delivery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* (2001), 447–451.
- [10] KOŁODZIEJSKA J.: Badania trwałości hydrożeli stomatologicznych z ketoprofenem i solanką leczniczą wytworzonych według własnej receptury. *Farm. Pol.* 63, (2007), 146–169.
- [9] KOŁODZIEJSKA J.: Stomatologiczne żele przeciwzapalne z niejonowymi surfaktantami – parametry lepkościowe a szybkość wymiany masy na granicy faz. *Farm. Pol.* 60, (2004), 455–459.
- [10] KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ lepkości podłoża hydrożelowego na dostępność farmaceutyczną ibuprofenu sodowego z modelowych stomatologicznych preparatów przeciwzapalnych. *Farm. Pol.* 62, (2006), 502–508.
- [11] KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ właściwości reologicznych modelowych stomatologicznych żeli przeciwzapalnych wytworzonych z recepturowym udziałem polisacharydów na dostępność farmaceutyczną ibuprofenu sodowego. *Farm. Pol.* 61, (2005), 316–321.
- [12] PLUTA J., KAROLEWICZ B.: Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. II. Możliwości zastosowania hydrożeli jako nośników substancji leczniczej. *Polim. Med.* 34, (2004) 63–81.
- [13] 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.* 15, (2002), 417–423.
- [14] KUBIS A. A., MUSIAŁ W., SZCZEŚNIAK M.: Wpływ wybranych polisorbatów na uwalnianie hydrokortyzonu z żeli metylocelulozowych. *Polim. Med.* 32 (2002), 3–9.
- [15] KUBIS A. A., SZCZEŚNIAK M., MUSIAŁ W.: Influence of tensides on liberation of medical agents from hydrophilic gels: effects of polysorbate 20 and polysorbate80 on liberation of hydrocortisone from hydrophilic gels. *Ars Pharmaceutica* 41, (2000), 397–403.
- [16] PEPPAS N A., BURES P., LEOBANDUNG W., ICHIKAWA H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, (2000), 27–46.
- [17] ZHANG J., SHUNG K. K., EDWARDS D. A.: Hydrogels with enhanced mass transfer for transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1312–1316.
- [18] MAŁECKA K., KUBIS A. A.: Studies on dressings for oral cavity mucosa. Part. 5. Properties of xerogel stomatological dressings with one-side antiadhesive coating. *Pharmazie* 56, (2001), 64–65.
- [19] DOLZ PANAS M., GONZALEZ RODRIGUEZ F., HERRAEZ DOMINGUEZ M.: The influence of neutralizer concentration on the rheological behavior of a 0,1% Carboxopol® hydrogel. *Pharmazie*, 42, (1992), 351–355.

- [20] BURES.P, HUANG Y., ORAL E., PEPPAS N. A.: Surface modifications and molecular imprinting of polymers in medical and pharmaceutical applications. *J. Controlled Release*, 72, (2001), 25–33.
- [21] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ parametrów reologicznych na dostępność ketoprofenu z produktów hydrożelowych na bazie Carbopolu. *Polym. Med.* 36, (2006), 1, 11–25.
- [22] SHAWESH A. M., KAUKONEN A. M., KALLIOINEN S., ANTIKAINEN O., YLIRUUSI J.: Development of indometacin carbopol ETD 2001 gels and the influence of storage time and temperature on their stability. *Pharmazie* 58, (2003), 130–135.
- [23] KOŁODZIEJCZYK M. K.: Dostępność farmaceutyczna soli cholinowej naproksenu z modelowego środka farmaceutycznego typu hydrożel w warunkach *in vitro*. *Farm. Pol.* 60 (2004), 442–450.
- [24] 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.* 63, (2007), 166–169.
- [25] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Polimery kwasu poliakrylowego jako nowoczesne substancje pomocnicze stosowane w produkcji środków farmaceutycznych podawanych na skórę, zawierających i bioadhezyjnych postaci o przedłużonym działaniu. *Farm. Pol.* 64, (2008), 2, 73–83.
- [26] KUBIS A. A., MUSIAŁ W., MAŁOLEPSZY-JARMOŁOWSKA K.: Polimery jonowe jako nośniki substancji leczniczych. *Farm. Pol.* 59, (2003) 10, 447–456.
- [27] SZCZEŚNIAK M., KUBIS A. A.: Influence of selected tensides on the hydrocortisone concentration equilibrium balance in micelles and the dispersing center. *Pharmazie* 61, (2006), 316–317

Adres autorów

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna
ul. Szewska 38/39, 50-139 Wrocław
tel. 717840315
e-mail: marias@ktpl.am.wroc.pl

