

Wpływ składu preparatów stomatologicznych sporządzonych na bazie polimerów – Carbopolu 971P i metylocelulozy na dostępność farmaceutyczną metronidazolu

DOROTA KIDA, JANUSZ PLUTA

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie

Prowadzone badania wstępne pozwoliły na zaproponowanie składu opatrunku stomatologicznego, stwarzającego możliwość zapewnienia pożądanych właściwości fizykochemicznych postaci leku. W oparciu o nie [1] przygotowano formułacje zawierające 1,5% Carbopolu 971P, 0,13% metylocelulozy oraz zmienną ilość glicerolu, glikolu propylenowego i makroglu 400.

W celach porównawczych sporządzono również preparat złożony tylko z dyspersji polimerów (Carbopolu 971P i metylocelulozy). Następnie do otrzymanej mieszaniny, dodawano trietanolaminę aż do uzyskania wartości pH mieszczącej się w zakresie 5,5–6,5 i metronidazol w ilości 1%. Badanie kinetyki uwalniania metronidazolu przeprowadzono *in vitro* z zastosowaniem komór ekstrakcyjnych Hanson i błony półprzepuszczalnej. Ilość metronidazolu uwalnianego z hydrożeli oznaczano spektrofotometrycznie.

Najwyższą dostępność farmaceutyczną spośród przebadanych formułacji, wykazywał żel składający się w 98% z macierzy polimerowej i w 2% z glicerolu. Dodatek 2% makroglu 400 spowodował zmniejszenie ilości uwolnionego metronidazolu w porównaniu z formacją bez hydrofilizatorów. Uwal-

nianie metronidazolu przebiegało szybciej z opatrunków, do których wprowadzono 2% glicerolu lub glikolu propylenowego.

Dla preparatów zawierających jako substancje pomocnicze glicerol (2 i 5%) oraz glikol propylenowy (1 i 2%) stwierdzono, iż żele przygotowane w oparciu o dyspersję Carbopolu i metylocelulozy wykazywały wyższą dostępność farmaceutyczną, niż analogiczne preparaty otrzymane na bazie tylko jednego polimeru [1].

Słowa kluczowe: dostępność farmaceutyczna, metronidazol, opatrunek stomatologiczny, Carbopol, metyloceluloza

The Effect of the Composition of Stomatological Dressings on Carbopol 971P and Methylocelulose Base on Pharmaceutical Availability of Metronidazole

Summary

The carried out studies allowed to propose composition of stomatological dressing makes opportunity to ensure preferable physiochemicals features for dosage forms. According to results [1] formulations contain 1,5% Carbopol 971P, 0,13% methylocelulose and various quantity of glycerol, 1,2-propylene glycol and polyethylene glycol 400 were prepared.

To compare formulation consists of only polymers dispersion (Carbopol 971P and methylocelulose) was prepared. Next to produced compound triethanolamine to pH range 5,5–6,5 and 1% metronidazole added. Kinetics test of metronidazole release was performed *in vitro* using Hanson's cells and

semipermeable membrane. The quantity of the release metronidazole was determined by spectrophotometric method.

Gel consists of 98% polymers dispersion with 2% glycerol characterized by the largest pharmaceutical availability. The addition of 2% PEG 400 resulted in the decrease of the percentage of released substance in comparison to formulation without hydrophylisers. Metronidazole releasing was more efficient for dressings with 2% glycerol as well propylene glycol.

For preparations contains glycerol (2 and 5%) as well propylene glycol as adjuvants, it was found that gels prepared on Carbopol 971P and methylcellulose revealed higher pharmaceutical availability than analogical dressings prepared with only one polymer base [1].

Key words: pharmaceutical availability, metronidazole, stomatological dressings, Carbopol, methylcellulose

WSTĘP

Choroby przyzębia zaliczane są do jednych z najbardziej rozpowszechnionych, przewlekłych infekcji bakteryjnych i stanowią poważny czynnik ryzyka wystąpienia chorób ogólnych [2–4]. Dlatego bardzo ważne jest wprowadzenie odpowiednich metod leczenia oraz opracowanie skutecznych postaci leku. Najmniej inwazyjne jest leczenie miejscowe. Preparaty stosowane bezpośrednio na błonę śluzową posiadają liczne zalety – są akceptowane przez pacjentów, nie wykazują ogólnoustrojowych działań niepożądanych, są wygodne w aplikacji i zmywalne. Szybko osiągają również skuteczne terapeutycznie stężenie w kieszonce przyzębowej [5–7].

Postacią stosowaną miejscowo są m.in. hydrożele. W ich recepturze istotną rolę odgrywają karbomeiry oraz metyloceluloza. Polimery te zastosowane na błony śluzowe uczestniczą w procesie mukoadhezji, co wpływa na przedłużenie kontaktu postaci leku z miejscem aplikacji i jednocześnie zapewniają dobrą dostępność farmaceutyczną [6, 8, 9]. Modyfikacja składu jakościowego i ilościowego hydrożelowego nośnika, stwarza możliwość uzyskania korzystnych parametrów fizykochemicznych dla wybranego leku.

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu receptury hydrożelowego opatrunku stomatologicznego na dostępność farmaceutyczną metronidazolu, oraz wskazanie formacji o optymalnych właściwościach fizykochemicznych dla tej substancji leczniczej.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

- Metronidazol (Sigma Chemical CO, St. Louis, USA);
- Carbopol 971P (BF Goodrich, Speciality Chemicals, Water Soluble Polymers Division, Cleveland Ohio);
- Metyloceluloza (Sigma Aldrich Chemie, Steinheim, Niemcy);
- Glikol propylenowy 1,2 (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice, Polska);
- Trietanolamina (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice, Polska);
- Gliceryna bezwodna (Firma Chempur, piekary Śląskie, Polska);
- Polietylenoglikol 400 (Fluka AG, Buchs SG Szwajcaria);
- Błona półprzepuszczalna – średnica porów 23Å (Benberg, Niemcy);
- Woda oczyszczona przygotowana zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej VIII.

Aparatura

- Waga analityczna (Sartorius ME235P, Niemcy);
- Unguator (e/s Gako);
- Pehametr Hanna Instruments zaopatrzony w elektrodę zespoloną;
- Aparat łopatkowy do uwalniania substancji z postaci leku firmy Varian – Vankel VK7025;
- Kolektor frakcji Varian;
- Spektrofotometr Cecil 5000, Austria;
- Wirówka VEB – Engelsdorf DDR 7123;

Przygotowanie hydrożeli

Skład 10 badanych formacji ustalono w wyniku przeprowadzonych badań wstępnych, według opisanej w źródle technologii [1]. Do otrzymanych hydrożeli wprowadzano substancję leczniczą w ilości

1% i homogenizowano 2 min. w zamkniętym pojemniku.

Badanie dostępności farmaceutycznej metronidazolu z hydrożelu

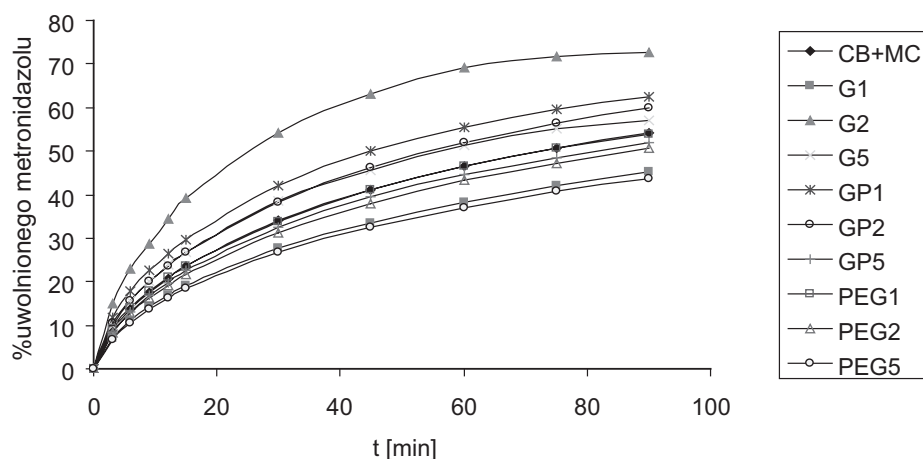
Szybkość dyfuzji metronidazolu z podłoży żelowych, badano metodą membranową w aparacie łopatkowym (Varian VK 7025) wg FPVIII przy użyciu komór dyfuzyjnych. Błonę dializacyjną przed założeniem zanurzano na 20 minut w wodzie destylowanej. Komory po wypełnieniu żelem wprowadzano do naczynia zawierającego płyn akceptorowy, tj. 1000 ml wody podwójnie destylowanej o stałej temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Roztwór nad pojemnikiem mieszano mieszadłem łopatkowym z szybkością 90 obr/min. Próbkę płynu akceptorowego pobierano co 3, a następnie co 15 minut w czasie 90 min. Stężenie substancji w kolejnych roztworach oznaczano spektrofotometrycznie według krzywej wzorcowej [1].

Graficznie przebieg procesu uwalniania metronidazolu z poszczególnych formułacji przedstawiono na rycinie 1, a zależność log pozostałości leku w danym opatrunku od czasu na rycinie 2. Współczynnik nachylenia prostej stanowi stałą szybkości procesu uwalniania (K), na podstawie której obliczono okresy półuwalniania i zestawiono w tabeli 1.

Wartości uzyskane w badaniu dostępności farmaceutycznej analizowano w programie STATISTICA 9, a wyniki zestawiono w tabelach 2 i 3, gdzie (+) oznacza różnicę istotną, zaś (–) różnicę nieistotną. Całkowitą ilość substancji uwolnionej w czasie 90 minut zobrazowano na rycinie 3.

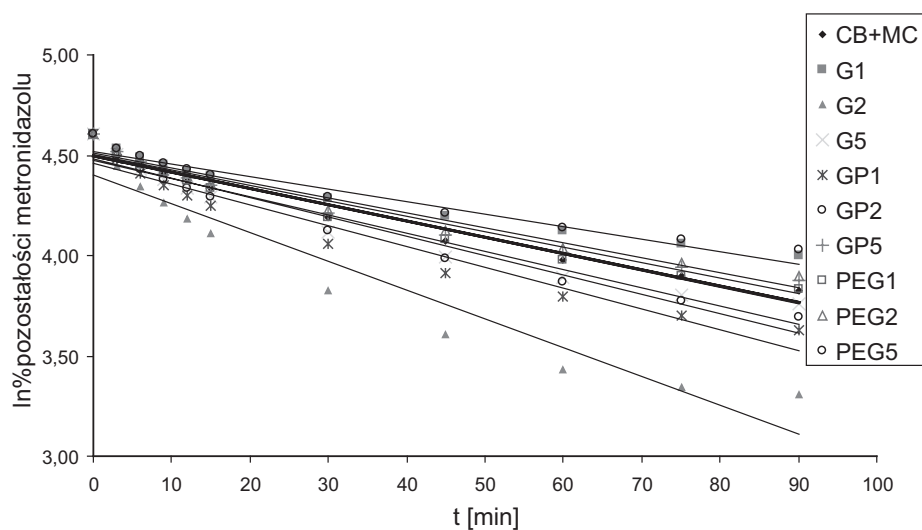
OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Proces uwalniania dla wszystkich opatrunków przebiegał zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Dla poszczególnych formułacji wyznaczono równania regresji ($p = 0,05$). Wartość współczynnika determi-



RYC. 1. Procent uwolnionego metronidazolu z opatrunków

FIG. 1. Percentage of released metronidazole from dressings



RYC. 2. Półlogarytmiczny przebieg procesu uwalniania metronidazolu z opatrunków

FIG. 2. Semi-logarithmic course of the process metronidazole released from dressings

TABELA 1. Wartości stałej równania (K) opisującej proces uwalniania metronidazolu z opatrunków i czas połowicznego uwalniania ($t_{0,5}$)

TABLE 1. The value of equation constant (K) determining the process of metronidazole release from dressings and half- release time ($t_{0,5}$)

Formulacja	Stała szybkości uwalniania K [min^{-1}]	r^2	Czas półuwalniania $t_{0,5}$ [min]	Średni procent uwolnionej substancji z opatrunków
CB+MC	0,0082	0,9602	84,53	54,194
G1	0,0063	0,9577	110,02	45,217
G2	0,0143	0,9301	48,47	72,640
G5	0,0091	0,9446	76,17	57,094
GP1	0,0104	0,9502	66,65	62,420
GP2	0,0096	0,9615	72,20	59,806
GP5	0,0077	0,9578	90,02	51,794
PEG1	0,0081	0,9562	85,57	53,865
PEG2	0,0074	0,9602	95,67	50,602
PEG5	0,0060	0,9577	115,52	43,765

TABELA 2. Wyniki testu NIR dla uwalniania metronidazolu

TABLE 2. Results of NIR test for metronidazole release

Formulacja	CB+MC	G1	G2	G5	GP1	GP2	GP5	PEG1	PEG2	PEG5
CB+MC		+	+	–	+	+	–	–	–	+
G1	+		+	+	+	+	+	+	+	–
G2	+	+		+	+	+	+	+	+	+
G5	–	+	+		+	–	+	–	+	+
GP1	+	+	+	+		–	+	+	+	+
GP2	+	+	+	–	–		+	+	+	+
GP5	–	+	+	+	+	+		–	–	+
PEG1	–	+	+	–	+	+	–		–	+
PEG2	–	+	+	+	+	+	–	–		+
PEG5	+	–	+	+	+	+	+	+	+	

nacji świadczy o dobrym dopasowaniu funkcji do danych empirycznych. W oparciu o preparat odniesienia można stwierdzić, że wprowadzenie, a także rodzaj i ilość hydrofilizatora wpływa na kinetykę uwalniania metronidazolu z badanych preparatów. W czasie 90 min. ze wszystkich opatrunków uwolniło się 40–75% substancji.

Spośród badanej grupy najwolniej uwalnianie metronidazolu przebiegało dla podłoża zawierającego polietylenoglikol w ilości 5%; podłoże to charakteryzuje się najdłuższym okresem półuwalniania.

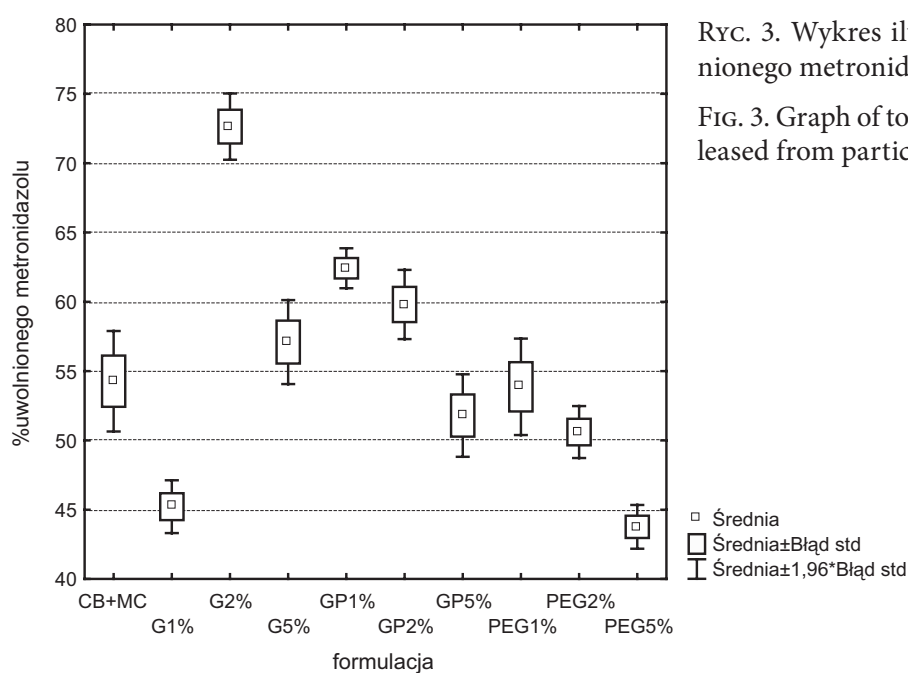
Najszybciej lek uwalniał się z podłoża zawierającego 2% gliceryny, dla którego zanotowano najkrótszy czas półuwalniania. Uwzględniając jednocześnie czas rozmycia żeli [1], formulacja G2 jest optymalną dla szybko działającego opatrunku stomatologicznego z metronidazolem. Lek szybko dyfunduje do objętych stanem zapalnym tkanek i jednocześnie czas jego rozmycia wynosi ok. 39 min., zapewniając trwałość postaci leku w miejscu aplikacji.

Wprowadzenie glikolu propylenowego do hydrożelu w ilości 1 lub 2% powoduje wzrost szybkości

TABELA 3. Wyniki testu Scheffego dla uwalniania metronidazolu

TABLE 3. Results of Scheffe test for metronidazole release

Formulacja	CB+MC	G1	G2	G5	GP1	GP2	GP5	PEG1	PEG2	PEG5
CB+MC		+	+	–	+	–	–	–	–	+
G1	+		+	+	+	+	–	+	–	–
G2	+	+		+	+	+	+	+	+	+
G5	–	+	+		–	–	–	–	–	+
GP1	+	+	+	–		–	+	+	+	+
GP2	–	+	+	–	–		–	–	+	+
GP5	–	–	+	–	+	–		–	–	–
PEG1	–	+	+	–	+	–	–		–	+
PEG2	–	–	+	–	+	+	–	–		–
PEG5	+	–	+	+	+	+	–	+	–	



Ryc. 3. Wykres ilustrujący całkowity procent uwolnionego metronidazolu z formułacji

FIG. 3. Graph of total percentage of metronidazole released from particular formulations

uwalniania metronidazolu, o czym świadczy – wyższa w odniesieniu do preparatu bez substancji pomocniczych – wartość stałej K. Jednocześnie formułację GP1 charakteryzuje wysoka dostępność farmaceutyczna oraz najdłuższy ze wszystkich opatrunków czas rozmycia, co zapewnia uzyskanie efektywnej dawki oraz trwałość postaci leku w miejscu aplikacji. Biorąc pod uwagę powyższe, hydrożel zawierający 1% glikolu propylenowego jest najkorzystniejszy z bada-

nych, do otrzymania opatrunku stomatologicznego z metronidazolem w postaci żelu o przedłużonym uwalnianiu.

WNIOSKI

1. Uzyskane wyniki wskazują, że pożądany profil uwalniania substancji leczniczej z hydrożelu sto-

- matologicznego, można uzyskać poprzez odpowiedni dobór substancji pomocniczych.
2. Wprowadzenie do hydrożelu otrzymanego na bazie dyspersji wodnej Carbopolu 971P, metylocelulozy 2% i 5% gliceryny lub 1% i 2% glikolu propylenowego, powoduje zwiększenie dostępności farmaceutycznej opatrunku.
 3. W porównaniu z formacją bez hydrofili grupa formacji zawierających dodatek polietylenoglikolu (1–5%) wykazuje niższą dostępność farmaceutyczną, która maleje wraz ze wzrostem stężenia hydrofilizatora.
 4. Najwyższą dostępnością farmaceutyczną dla metronidazolu z grupy przebadanych formacji, charakteryzuje się podłoże zawierające w swoim składzie 2% gliceryny, a najmniejszą – z dodatkiem 5% polietylenoglikolu.

LITERATURA

- [1] KIDA D., PLUTA J.: Wpływ wybranych substancji hydrofilizujących na uwalnianie metronidazolu z hydrożelowych opatrunków stomatologicznych na bazie Carbopolu 971P. *Polim. Med.* (2010), 40, 3.
- [2] JAŃCZUK Z.: *Praktyczna periodontologia kliniczna*. Wyd. Kwintesencja, Warszawa (2004), 11–53.
- [3] DAVID S., JONES A., DAVID WOOLFSON, ANDREW F. BROWN, MICHAEL J. O'NEILL.: Mucoadhesive, syringeable drug delivery systems for controlled application of metronidazole to the periodontal pocket: In vitro release kinetics, syringeability, mechanical and mucoadhesive properties. *Journal of Controlled Release*, (1997), 49, 71–79.
- [4] KOZŁOWSKI Z., KONOPKA T.: Wybrane zagadnienia z farmakoterapii chorób błony śluzowej jamy ustnej. *Dent. Med. Probl.* (2004), 41, 1, 119–123.
- [5] PŁACZEK M., SZNITOWSKA M.: Zjawisko mukoadhezji i jego znaczenie w aplikacji leku. *Polim. Med.*, 2009, 39, 2, 49–64.
- [6] PERIOLI L., AMBROGI V., RUBINI D., GIOVAGNOLI S., RICCI M., BLASI P., ROSSI C.: Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for treatment of periodontal disease. *Journal of Controlled Release*, 95, (2004), 521–533.
- [7] SENDER-JANECZEK A., ZIĘTEK M.: Miejscowe zastosowanie antyseptyków i antybiotyków w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia – przegląd piśmiennictwa. *Dent. Med. Probl.* (2007), 44, 3, 396–402.
- [8] ACCILI D., MENGHI G., BONACUCINA G., DI MARTINO P., PALMIERI G. F.: Mucoadhesion dependence of pharmaceutical polymers on mucosa characteristics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2004), 22, 225–234.
- [9] KOŁODZIEJSKA J., BERNER-STRZELCZYK A., PIECHOTA-URBAŃSKA M.: Zastosowanie ekstraktu z tymianku w recepturze hydrożeli stomatologicznych wytworzonych na bazie Carbopoli. *Polim. Med.*, (2009), 39, 2.

Adres autorów

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna
ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław
tel. 71 7840315, fax. 71 7840317
e-mail: dorkid@wp.pl

