

Wpływ substancji hydrofilizujących na właściwości hydrożeli sporządzonych na bazie Carbopolu

MARIA SZCZEŚNIAK, JANUSZ PLUTA

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna Wrocław

Streszczenie

Celem badań była ocena wpływu składu podłoża hydrożelowego na właściwości fizykochemiczne i dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu. Żele sporządzone na bazie Carbopolu zawierały zmienne ilości glikolu propylenowego-1,2 oraz glikolu polioksyetylenowego – 200. Zastosowane substancje hydrofilizujące wpływają na zróżnicowanie czasów półuwalniania hydrokortyzonu z hydrożeli.

Słowa kluczowe: hydrożele, hydrokortyzon, dostępność farmaceutyczna

Influence of hydrophilizing agents on gel formation rate on Carbopol base

Summary

The aim of the study was to assess the impact of substrate composition on the physicochemical and pharmaceutical availability of hydrocortisone. Gels prepared on the basis of contained varying amounts of Carbopol

propylene glycol-1,2, and polyethylene glycol 200. Applied hydrophilic substances affect the diversity of hydrocortisone half release times from hydrogels.

Key words: hydrogels, hydrocortisone, pharmaceutical availability

WSTĘP

Polimery kwasu akrylowego w technologii postaci leku mają zastosowanie do sporządzania tabletek, kapsułek, zawiesin, leków okulistycznych, systemów terapeutycznych, kremów, żeli, leków o właściwościach bioadhezyjnych [1–4]. Carbopol zwiększa trwałość tabletek oraz daje możliwość sporządzenia stałych doustnych postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu [1].

W preparatach do oczu zapewnia przedłużony czas kontaktu ze spojówką, dobrą adhezję, kontrolowane uwalnianie leku i zmniejszenie działania drażniącego [5–7]. Sporządzane na bazie Carbopolu 971 żele stomatologiczne odznaczają się korzystnymi parametrami reologicznymi, a także neutralnym pH dla środowiska jamy ustnej [8]. Carbopol jest nośnikiem wielu substancji leczniczych w żelach dermatologicznych, charakteryzujących się dużą lepkością, nie wykazujących działania alergizującego ani toksycznego oraz interakcji z substancjami leczniczymi [9–14].

Celem pracy była ocena wpływu wybranych substancji pomocniczych na dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu z żeli hydrofilowych, sporządzonych na bazie Carbopolu 934P.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Carbopol 934P (BF Goodrich, Speciality Chemicals, Division, Ohio), N,N-dimethylacetamide (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy), glikol propylenowy-1,2 (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy), glikol polioksyety-

lenowy 200 (Sigma-Aldrich GmbH Niemcy), hydrokortyzon (Farm-Impex SP.J. Gliwice, Polska), woda oczyszczona przygotowana zgodnie z wymogami FPVIII.

Przygotowywanie hydrożeli

Do badań stosowano 1%, 2%, 3% hydrożele sporządzone na bazie Carbopolu 934P, zawierające 1% hydrokortyzonu, 10% N,N-dimetyloacetamidu i zmienne ilości glikolu propylenowego-1,2 oraz glikolu polioksyetylenowego – 200. Carbopol rozsypany na powierzchni wody oczyszczonej, pozostawiano do spęcznienia i mieszano do uzyskania jednolitej konsystencji. Po zobojętnieniu trietanolaminą i żelowaniu układu, wprowadzano hydrokortyzon i substancje pomocnicze.

Badanie dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu z hydrożelu

Badanie szybkości dyfuzji substancji leczniczej z podłoża hydrożelowych, przeprowadzono metodą membranową w aparacie łopatkowym Varian VK7025 według Farmakopei Polskiej VIII. Badany

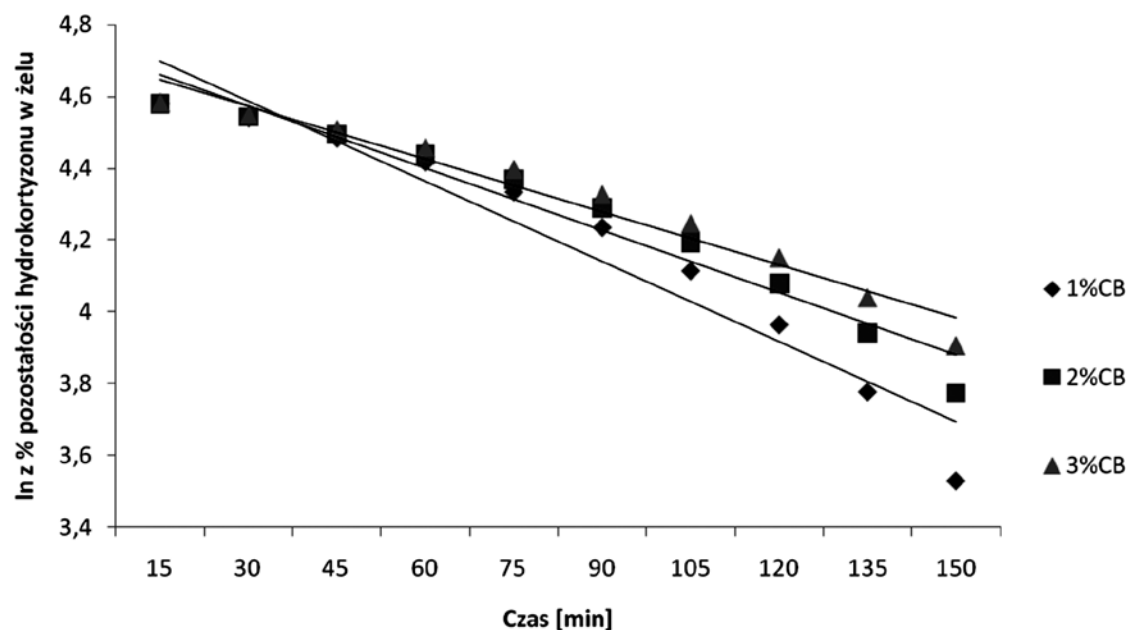
żel wprowadzono do pojemnika dializacyjnego o stałej objętości, który umieszczono w termostatowanym naczyniu, zawierającym 500 ml wody destylowanej stanowiącej płyn akceptorowy. Następnie całość mieszano mieszadłem łopatkowym z szybkością 90 obr/min. Szybkość procesu uwalniania badano przez pomiar ilości dyfundującego hydrokortyzonu do płynu akceptorowego. Próbkę pobierano co 15 min.

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

Wyniki pomiarów dostępności farmaceutycznej poddano analizie statystycznej w programie STATISTICA. Przebieg procesu uwalniania przedstawiono na rycinie 1, a całkowitą ilość uwolnionego hydrokortyzonu na rycinie 2.

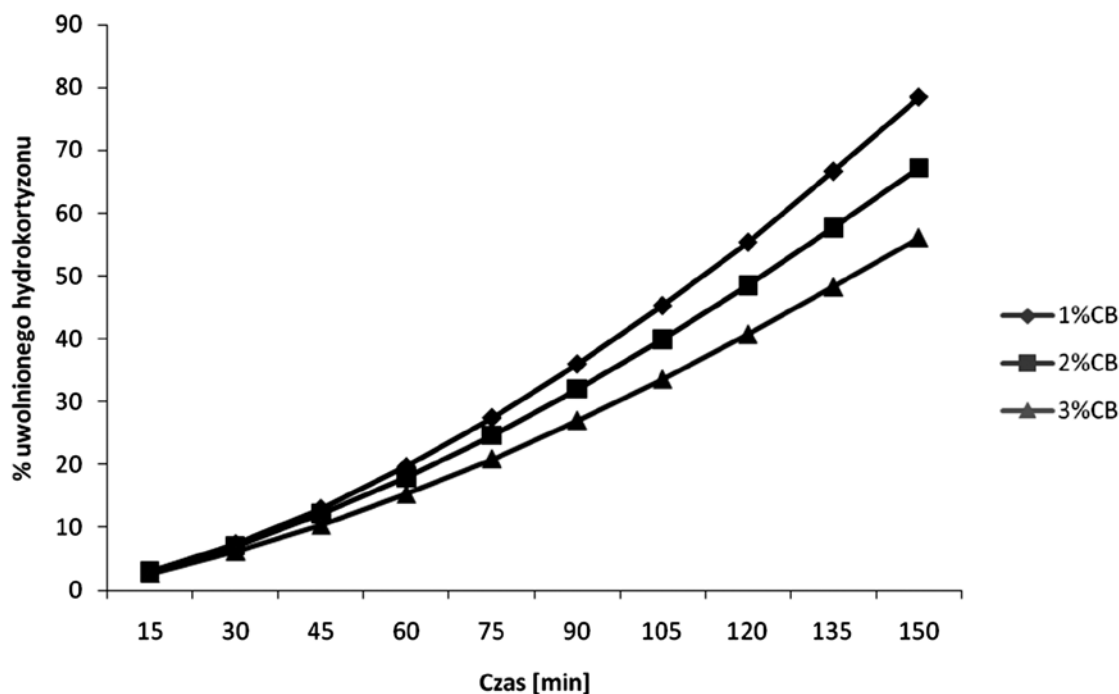
Badanie lepkości dynamicznej

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



RYC. 1. Wpływ 10% glikolu propylenowego-1,2 na dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu z podłoża hydrożelowego na bazie karbopolu

FIG. 1. Influence of 10 % propylene glycol-1,2 on pharmaceutical availability of hydrocortisone from Carbopol hydrogel



Ryc. 2. Wpływ 5% glikolu propylenowego-1,2 na proces uwalniania hydrokortyzonu z podłoża hydrożelowego na bazie karbopolu

Fig. 2. Influence of 5% propylene glycol-1,2 on pharmaceutical availability of hydrocortisone from Carbopol hydrogel

WYNIKI I DISKUSJA

Celem pracy były badania wpływu składu na właściwości fizykochemiczne hydrożeli przeznaczonych do stosowania na skórę, sporządzonych na bazie Carbopolu 934P, zawierających 1% hydrokortyzonu. Pozwoliły one na porównanie parametrów reologicznych i szybkości uwalniania zastosowanej substancji leczniczej z badanych żeli.

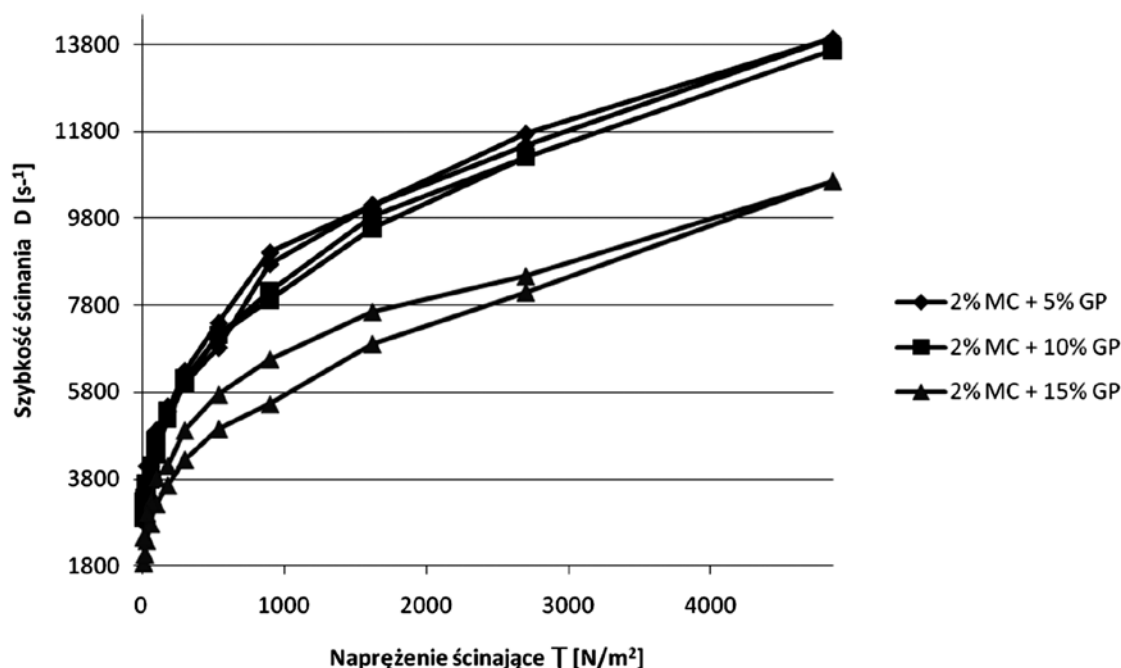
Przeprowadzona analiza reologiczna opatrunków hydrożelowych umożliwiła wykreślenie krzywych płynięcia obrazujących zależność szybkości ścinania od naprężenia ścinającego, przedstawionych na rycinie 3. Uzyskane reogramy nie są liniami prostymi. Przebieg ich świadczy, że badane żele są cieczami nienewtonowskimi, wykazując właściwości tiksotropowe, charakteryzując je granice płynięcia oraz odwracalny izotermiczny spadek lepkości. Wartości naprężeń ścinających dla żeli odniesienia zawierających 1%, 2% i 3% Carbopolu wynoszą odpowiednio 10662,60 N/m² do 16404,00 N/m². Dodatek substancji hydrofilizujących wpływa na obniżenie naprężenia ścinającego zgodnie ze wzrostem ich stężenia w żelu, w obecności PEG 200 w granicach od

4080,06 do 12303,00 N/m², natomiast w przypadku GP-1,2 od 3173,05 do 11943,40 N/m².

Żele odniesienia po siedmiu dniach przechowywania wykazywały zmniejszone naprężenie ścinające wynoszące odpowiednio dla 1% do 3% żeli odniesienia od 5978,05 N/m² do 15583,80 N/m², natomiast w obecności PEG 200 lub GP-1,2 nie stwierdzono podobnie istotnego wpływu.

W zależności od stężenia zastosowanego polimeru i substancji hydrofilizujących uzyskano żele o zróżnicowanej dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu. Stężenie substancji leczniczej oznaczano metodą wg FP VIII. Na podstawie badań stwierdzono, że proces uwalniania przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Czasy połowicznego uwalniania w zależności od składu badanych żeli przedstawiono w tabeli.

Czasy połowicznego uwalniania hydrokortyzonu z żeli zawierających od 1% do 3% polimeru bez dodatku substancji pomocniczych wynoszą odpowiednio od 1,57 h do 1,98 h. W odniesieniu do tych zastosowane w stężeniu 5 do 15% PEG 200 oraz glikol propylenowy-1,2 wpływają na przyspieszenie procesu uwalniania.



Ryc. 3. Krzywe płynięcia hydrożeli w obecności glikolu propylenowego-1,2

FIG. 3. Flow curves of hydrogels containing in concentrations

Czasy półuwalniania w obecności PEG 200 wynoszą od 1,16 h do 1,48 h. Największą szybkość uwalniania substancji leczniczej oznaczaną według modelu kinetyki I rzędu i jednocześnie najkrótszy czas półuwalniania, uzyskano dla preparatu z udziałem 1% Carboplu i 15% PEG 200, dla którego $T_{50\%}$ wynosi 1,16 h.

Czasy połowicznego uwalniania hydrokortyzonu z żeli zawierających dodatek GP-1,2 wynoszą odpowiednio od 1,24 do 1,47 h. Najkrótszy czas półuwalniania stwierdzono z żelu zawierającego 2% Carboplu i 15% glikolu propylenowego-1,2.

Wyniki pomiarów dostępności farmaceutycznej poddano analizie statystycznej w programie STATISTICA. Przeprowadzono standardową analizę liniową i korelacji. Wyniki są istotne statystycznie.

Zróżnicowane czasy półuwalniania hydrokortyzonu z poszczególnych opatrunków hydrofilowych wynikające ze zmian w składzie ilościowym i jakościowym, stwarzają możliwość przygotowywania żeli zapewniających odpowiednią dostępność farmaceutyczną.

WNIOSKI

1. Analiza reologiczna opatrunków hydrożelowych wykazała ich właściwości tiksotropowe, granice

płynięcia oraz odwracalny izotermiczny spadek lepkości. Cechy reologiczne zapewniają ich korzystne właściwości aplikacyjne.

2. Glikol polioksyetylenowy 200 i 1,2-glikol propylenowy wpływają na zróżnicowanie czasów półuwalniania hydrokortyzonu z badanych opatrunków hydrofilowych.
3. Przeprowadzona analiza korelacji i jednorodności wariancji wykazała, że otrzymane wyniki badań są istotne statystycznie.

LITERATURA

- [1] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Polimery kwasu poliakrylowego jako nowoczesne substancje pomocnicze stosowane w produkcji środków farmaceutycznych podawanych na skórę, zawieszin i bioadhezyjnych postaci o przedłużonym działaniu. *Farm. Pol.* 64, (2008), 73–83.
- [2] VALENTA C., AUNER B. G.: The use of polymers for dermal and trans dermal delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, (2004), 279–289.
- [3] HIKIMA T., TOJO K.: Binding of prednisolone and its ester prodrugs in the skin. *Pharm Res* 14, (1997), 197–202.

TABELA 1. Czasy połowicznego uwalniania hydrokortyzonu z 1%, 2% i 3% żelu z Carbopolu z dodatkiem PEG, GP-1,2

TABLE 1. Semiliberation rates of hydrocortisone from 1%, 2%, 3% Carbopol hydrogels

Nr żelu	Symbol	Okres połowicznego uwalniania [h]	Średni procent uwolnionej substancji leczniczej	Odchylenie standardowe	r(x,y)	r ²
1.	1%CB	1,57	35,53	0,14316	-0,986052	0,972298
2.	1%CB+5%PEG	1,43	67,82	0,28236	-0,971440	0,943695
3.	1%CB+10%PEG	1,32	61,24	0,30928	-0,968087	0,937192
4.	1%CB+15%PEG	1,16	78,46	0,49103	-0,945705	0,894358
5.	1%CB+5%GP-1,2	1,34	65,79	0,34945	-0,966538	0,934196
6.	1%CB+10%GP-1,2	1,30	69,06	0,37913	-0,960517	0,922594
7.	1%CB+15%GP-1,2	1,29	68,34	0,37558	-0,962882	0,927141
8.	2%CB	1,78	34,33	0,13066	-0,981693	0,963721
9.	2%CB+5%PEG	1,45	52,80	0,26748	-0,973494	0,947691
10.	2%CB+10%PEG	1,43	54,44	0,24297	-0,975813	0,952212
11.	2%CB+15%PEG	1,32	67,18	0,36017	-0,966268	0,933673
12.	2%CB+5%GP-1,2	1,44	56,45	0,26991	-0,975697	0,951985
13.	2%CB+10%GP-1,2	1,43	54,12	0,25485	-0,973357	0,947424
14.	2%CB+15%GP-1,2	1,24	70,19	0,41904	-0,976591	0,953731
15.	3%CB	1,98	32,89	0,12682	-0,977627	0,955755
16.	3%CB+5%PEG	1,48	49,71	0,22290	-0,981132	0,962620
17.	3%CB+10%PEG	1,47	50,19	0,22590	-0,977658	0,955815
18.	3%CB+15%PEG	1,43	56,04	0,26677	-0,975855	0,952292
19.	3%CB+5%GP-1,2	1,47	50,27	0,22763	-0,980028	0,960456
20.	3%CB+10%GP-1,2	1,46	52,67	0,24432	-0,974897	0,950424
21.	3%CB+15%GP-1,2	1,37	60,33	0,32812	-0,987722	0,975594

CB 934P – Carbopol 934P, PEG – polioksyetylenoglikol 200

GP – glikol propylenowy-1,2, r (x,y) – współczynnik korelacji, r² – współczynnik determinacji

- [4] CHEN J., PARK K.: Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites. *J Control Release* 65, (2000), 73–82.
- [5] SIKORA A., LESZCZYŃSKA BAKAL H.: Hydrożele – nowoczesne postacie leków oftalmicznych. *Farm Pol.* 58, (2002), 214–218.
- [6] ZIGNANI M., TABATABAY C., GURNY R.: Topical semi-solid drug delivery : kinetics and tolerance of ophthalmic hydrogels. *Adv.Drug Deliv.Rev.*16, (1995), 51–60.
- [7] KLUK A., SZMITOWSKA M.: Substancje pomocnicze w lekach do oczu. *Farm. Pol.* 66, (2010), 567–572.
- [8] KOŁODZIEJSKA J., Berner-Strzelczyk A., Piechota-Urbańska M.: Zastosowanie ekstraktu z tymianku w recepturze hydrożeli stomatologicznych wytworzonych na bazie Carbopoli. *Polim Med.* 39, (2009), 31–38.
- [9] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ parametrów reologicznych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z produktów hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu. *Polim. Med.* 36, (2006), 11–25.
- [10] SZYMANEK A., PIOTROWSKA I.: Formulacja hydrożeli z 2,5% zawartością ketoprofenu otrzymanych na bazie Carbopolu 980 oraz hydroksypropylo-metylocelulozy. *Farm. Pol.* 63, (2007), 166–169.
- [11] OWCZAREK A., PLUTA J.: Ocena właściwości żeli hydrofilowych z simwastatyną sporządzonych na bazie Carbopolu 2020. *Polim. Med.* 40, (2010), 57–71.
- [12] PLUTA J., LEPKA M.: Wpływ temperatury na parametry reologiczne i dostępność farmaceutyczną diklofenaku sodu z preparatów hydrożelowych, sporządzonych na bazie Carbopolu do stosowania na skórę. *Polim. Med.* 38, (2008), 39–46.

- [13] DOLZ PANAS M., GONZALEZ RODRIGUEZ F., HERRAEZ DOMINGUEZ M.: The influence of neutralizer concentration on the rheological behavior of a 0,1% Carbopol® hydrogel. *Pharmazie* 42, (1992), 5, 351–355.
- [14] BURES P., HUANG Y., ORAL E., PEPPAS N. A.: Surface modifications and molecular imprinting of polymers in medical and pharmaceutical applications. *J Control Release*, 72, (2001), 25–33.

Adres do korespondencji

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Akademia Medyczna
ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław
tel. 71 7840315
e-mail: marias@ktpl.am.wroc.pl

