

MARIA SZCZEŚNIAK, JANUSZ PLUTA

Wpływ wybranych substancji pomocniczych na właściwości żeli na bazie Carbopolu 934P

The effect of selected excipients on properties hydrogels on the basis Carbopol 934P

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Cel pracy. Badanie wpływu promotorów wchłaniania na właściwości hydrożeli sporządzonych na podłożu z Carbopolu 934P, zawierających 1% hydrokortyzonu.

Materiał i metody. Materiał: hydrokortyzon, Carbopol 934P, glikol propylenowy-1,2, N,N-dimethylacetamide, woda oczyszczona FP IX, etanol 760g/l, Tween 20. Badanie lepkości dynamicznej przeprowadzono aparatem Rheotest 2. Na podstawie pomiarów obliczono wartości naprężenia ścinającego i lepkości dynamicznej. Badanie konsystencji – test TPA wykonano Teksturometrem Exponent Stable Micro Systems. Badanie dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu z hydrożelu – szybkość dyfuzji substancji leczniczej metodą membranową oraz oznaczenie ilościowe przeprowadzono według FP IX.

Wyniki. Badania reologiczne wykazały, że przebieg procesu jest nieliniowy, a badane żele wykazują właściwości tiksotropowe. Wartość naprężenia zmniejsza się wraz ze wzrostem zawartości procentowej substancji pomocniczych. Badanie twardości w porównaniu do żelu odniesienia, wykazało zwiększenie siły nacisku w obecności 1% substancji pomocniczych w żelu, oraz zmniejszenie w obecności 15% ich dodatku. Żele charakteryzują się większą spójnością niż preparat kontrolny. Proces uwalniania substancji leczniczej przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Rosnące stężenia zastosowanych promotorów wchłaniania, wpływały na zwiększenie ilości uwolnionego hydrokortyzonu z hydrożeli sporządzonych na bazie 3% żelu z Carbopolu 934 F.

Wnioski. 1. Badane żele wykazują właściwości tiksotropowe i należą do układów nienewtonowskich. 2. Twardość i spójność żeli zwiększa się przy wzrastających stężeniach substancji pomocniczych. 3. Wartość stałej szybkości uwalniania zwiększa się w obecności etanolu, DMA i Tweenu 20 i zmniejsza przy dodatku glikolu propylenowego-1,2 (**Polim. Med. 2013, 43, 1, 29–34**).

Słowa kluczowe: hydrożele, hydrokortyzon, dostępność farmaceutyczna, promotory wchłaniania

Summary

Aim of the study. The study on the effect of absorption promoters on the properties of hydrogels prepared from Carbopol 934P basis containing 1% hydrocortisone.

Material and methods. Materials: hydrocortisone, Carbopol 934P, propylene glycol-1,2 N,N-dimethylacetamide purified water to P Ph 9th Ed., ethanol 760g/l, Tween 20.

Dynamic viscosity test: was carried out using the Rheotest 2. The values of the shear stress and viscosity were calculated from measurements. Consistency test – TPA test was performed with Exponent Stable Micro Systems texture analyzer. Examination of pharmaceutical availability of hydrocortisone: The process of hydrocortisone release from hydrophilic base was carried out according to the method based on active substance diffusion through a semi-permeable membrane. Concentration of hydrocortisone according to Polish Pharmacopoeia 9th Ed.

Results. Rheological studies showed that the process is nonlinear. Tested gels shows thixotropic properties. The tension decreases with the increase in the percentage of excipients. Hardness tests showed that in comparison to the reference gel, pressure force increased in the presence of 1% of the excipients in the gel, and the reduction in the presence of 15% of the excipients. Gels are characterized with greater cohesiveness than the control preparation. The release process of the drug substance proceeds in accordance with first order kinetics. Increasing concentrations of used absorption promoters influenced on increase the number of hydrocortisone released from the hydrogels prepared on the basis of 3% Carbopol 934 F gel.

Conclusions. 1. Tested gels are showing thixotropic properties and are non-Newtonian systems. 2. The hardness and cohesiveness of the gels increases with increasing concentrations of the excipients. 3. The value of the constant release rate is increases in the presence of ethanol, Tween 20, and DMA (**Polim. Med. 2013, 43, 1, 29–34**).

Key words: hydrogels, hydrocortisone, pharmaceutical availability, absorption promoters

Wprowadzenie

Działanie leku stosowanego w terapii chorób skórnych, jest zależne od rodzaju podłoża i jego oddziaływania z substancją leczniczą i skórą. Właściwości zastosowanego podłoża oraz możliwość modyfikacji składu, wpływają istotnie na charakterystykę preparatu, aktywność substancji leczniczej oraz sposób reakcji skóry. Pokonanie bariery skórnej przez lek uzależnione jest od rodzaju nośnika i procesu uwalniania, właściwości chemicznych i fizycznych preparatu leczniczego oraz drogi penetracji [1, 2].

Na szybkość penetracji leku znacząco wpływają wprowadzone do podłoża związki chemiczne, zwane promotorami wchłaniania [3, 4]. Ułatwiają uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego dla substancji leczniczych trudno przenikających przez skórę, powodują zmiany w warstwie rogowej, zmieniają strukturę zrogowaciałego naskórka w sposób odwracalny, ułatwiając w ten sposób dyfuzję przez nią leku [5]. Mechanizm ich działania polega na zmianie hydratacji grup polarnych lipidów, upłynnianiu lub rozpuszczaniu lipidów międzykomórkowych, a także zaburzeniu uporządkowanego układu lipidów międzykomórkowych warstwy rogowej [1, 6].

Jako promotory wchłaniania stosowane są: alkohole, glikole, sulfotlenki, terpeny, kwasy tłuszczowe i estry, N, N-dimetyloacetamid oraz woda, która zmienia przepuszczalność warstwy rogowej poprzez jej silne nawodnienie [1, 7–16].

Celem pracy była ocena wpływu składu podłoża na Carbopolu 934P i wybranych promotorów wchłaniania na właściwości żeli hydrofilowych z hydrokortyzonem.

Materiał i metody

Materiał

Hydrokortyzon (Farm-Impex SP.J.), woda oczyszczona przygotowana zgodnie z wymogami FP IX, glikol propylenowy-1,2 (Sigma-Aldrich GmbH), N,N-dimetyloacetamid (Sigma-Aldrich GmbH), Carbopol 934P (BF Goodrich, Speciality Chemicals, Division, Ohio), etanol 760g/l, Tween 20 (Sigma-Aldrich GmbH).

Przygotowywanie hydrożeli

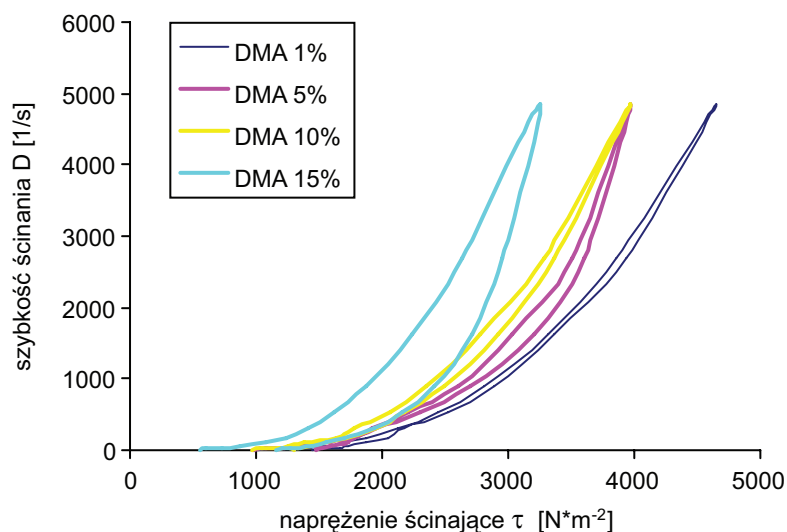
Na bazie Carbopolu 934P sporządzono 3% hydrożele zawierające 1% hydrokortyzonu, i zmienne ilości N, N-dimetyloacetamidu, glikolu propylenowego-1,2 etanolu 760 g/l oraz Tweenu 20. Rozsypany na powierzchni wody oczyszczonej Carbopol, pozostawiano do spęczenia i mieszano do uzyskania jednolitej konsystencji. Hydrokortyzon i substancje pomocnicze wprowadzano po zobojętnieniu trietanolaminą i żelowaniu układu.

Badanie lepkości dynamicznej

Na podstawie pomiarów reologicznych wykonanych metodą opisaną w poprzedniej publikacji, obliczono wartości naprężenia ścinającego i lepkości dynamicznej [17]. Krzywe płynięcia przedstawiono na rycinie 1.

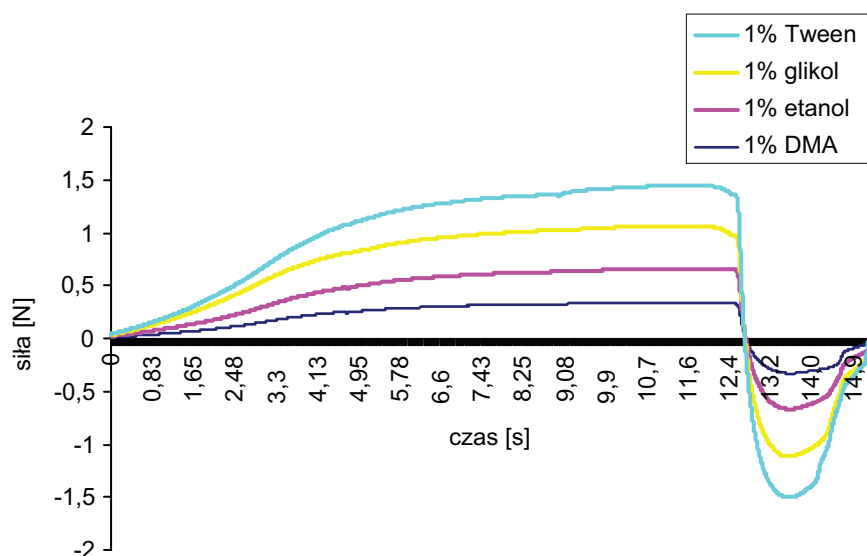
Badanie konsystencji

Badanie konsystencji wykonano testem TPA za pomocą Teksturometru Exponent Stable Micro Systems. Analizator tekstury przedstawia właściwości reologiczne badanego preparatu (ryc. 2). Wykorzystano technikę „back extrusion” polegającą na procesie cofającego się wytłaczania. Badanie przeprowadzono przy parametrach: siła 10 g, prędkość 2 mm/s oraz dystans 25 mm.



Ryc. 1. Krzywe płynięcia hydrożeli zawierających dodatek DMA

Fig. 1. Flow curves of hydrogels contains DMA



Ryc. 2. Wpływ 1% dodatku Tweenu 20, glikolu propylenowego-1,2, etanolu, DMA na konsystencję hydrożelu na bazie Carbopolu 934 P

Fig.2. Influence of 1% Tween 20, propylene glycol-1,2, ethanol, DMA on consistency of hydrocortisone from 3% Carbopol hydrogels

Badanie dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu z hydrożelu

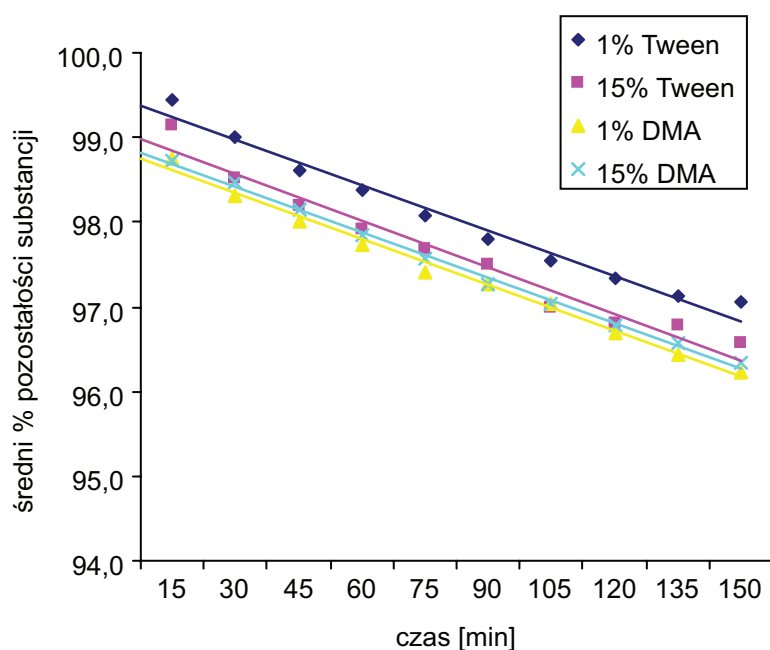
Szybkość dyfuzji substancji leczniczej z podłoży hydrożelowych, badano w aparacie łopatkowym Varian VK7025 według Farmakopei Polskiej IX. Ilościowe oznaczenie hydrokortyzonu przeprowadzono metodą spektrofotometryczną według FP IX, za pomocą Jasco V – 650 Spectrophotometr, przy długości fali 248 nm. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, użyto programu STATISTICA Version 9. Proces uwalniania hydrokortyzonu w odniesieniu do grup kontrolnych analizowano testem t-Studenta dla prób niezależnych, poprzedzonych testem normalności i testem jedno-

rodności wariancji Browna – Forsythe'a. Wykonano analizę liniową regresji i korelacji. W celu porównania wyników zastosowano test parametryczny ANOVA. Przebieg procesu uwalniania przedstawiono na rycinie 3.

Dyskusja

Celem pracy była ocena wpływu składu podłoża na parametry reologiczne i dostępność farmaceutyczną hydrokortyzonu z 3% żeli hydrofilowych, sporządzonych na bazie Carbopolu 934P w obecności wybranych promotorów wchłaniania.

Badania reologiczne umożliwiły wykreślenie krzywych płynięcia, przedstawiających zależność szybkości ścinania od naprężenia ścinającego (ryc. 1). Krzywe



Ryc. 3. Wpływ Tweenu 20 i DMA na uwalnianie hydrokortyzonu z hydrożeli wykonanych na bazie 3% Carbopolu 934 P

Fig. 3. Influence of Tween 20 and DMA on pharmaceutical availability of hydrocortisone from 3% Carbopol hydrogels

płynięcia tworzą pętle histerezy wskazujące na istnienie zjawiska tiksotropii. Wartość lepkości obliczona dla poszczególnych szybkości ścinania malała wraz z ich wzrostem. Przebieg procesu jest nieliniowy. Badane żele należą do układów nienewtonowskich. Wartość naprężenia dla badanych hydrożeli zmniejsza się wraz ze wzrostem zawartości procentowej substancji pomocniczych. Najniższą wartość naprężenia wynoszącą 297,50 N/m² stwierdzono dla hydrożelu zawierającego 10% dodatek etanolu, najwyższą w obecności 1% DMA, wynoszącą 4646,67 N/m². Wartości naprężenia ścinającego dla badanych żeli w obecności substancji pomocniczych, uległy zmniejszeniu po 7 dniach przechowywania żelu.

Teksturę określającą właściwości reologiczne i fizyczne badanych żeli oceniono badając ich twardość i spoistość (tab. 1). Do przeprowadzenia analizy zebranych wyników pod uwagę została wzięta najwyższa siła

nacisku w funkcji czasu. Przy wykorzystaniu oprogramowania Exponent Software for the TA.XT Plus 2007, sporządzono wykresy zmian siły w czasie pod obciążeniem. Wyniki badań obrazują krzywe charakterystyczne dla układów półstałych: kremy, pasty, żele (ryc. 2).

W odniesieniu do żelu kontrolnego zawierającego 3% CB, stwierdzono zwiększenie siły nacisku w obecności 1% substancji pomocniczych w żelu, oraz zmniejszenie w obecności 15% ich dodatku. Najniższą wartością charakteryzuje się preparat z 15% udziałem Tweenu 20, najwyższą z 1% glikolu propylenowego-1,2. Po 7 dniach przechowywania siła nacisku zwiększa się dla każdego badanego żelu, za wyjątkiem formulacji zawierającej dodatek 1% etanolu.

Parametrem określającym stopień trudności zniszczenia struktury początkowej żelu jest spoistość. Badane żele charakteryzują się większą spoistością niż żel kon-

Tabela 1. Wpływ etanolu, glikolu propylenowego-1,2, N,N-dimetyloacetamidu na konsystencję żeli na bazie 3% Carbopolu 934P

Table 1. Influence of ethanol, propylene glycol-1,2, N,N-dimethyloacetamide, Tween 20 on consistency hydrogels on the basis Carbopol 934P

Symbol żelu	Po 24h od przygotowania		Po 7 dniach od przygotowania	
	Twardość [N]	Spoistość	Twardość [N]	Spoistość
3% CB + 1%DMA	363,1	0,1843	360,2	0,1660
3% CB + 1% E	362,6	0,1942	347,5	0,1423
3% CB + 1% GP-1,2	388,7	0,1982	405,2	0,1703
3% CB + 1% T20	408,9	0,1840	421,1	0,1814
3% CB + 15% DMA	330,6	0,1925	358,3	0,1977
3% CB + 15% E	326,7	0,1896	333,7	0,2004
3% CB + 15% GP-1,2	331,5	0,2231	371,0	0,1902
3% CB + 15% T20	303,6	0,2278	281,7	0,2170
3% CB	343,3	0,1072	353,2	0,0882

CB – Carbopol 934 P, DMA – N, N-dimethylacetamid, GP – glikol propylenowy -1,2, T 20 – Tween 20, E-Etanol

Tabela 2. Wartości stałej równania (K) opisującej proces uwalniania hydrokortyzonu z 3% żeli na bazie Carbopolu 934P

Table 2. The value of equation constant (K) determining the process of hydrocortisone release from hydrogels on the basis Carbopol 934P

Nr żelu	Symbol	Stała szybkości uwalniania [h ⁻¹]	Odchylenie standardowe	r (x,y)	r ²
1.	3% CB+1%E	0,0339	0,102985	0,917720	0,842210
2.	3% CB+15%E	0,0273	0,136499	0,580996	0,337557
3.	3% CB+1%GP – 1,2	0,0109	0,042982	-0,677429	0,458910
4.	3% CB+15%GP – 1,2	0,0133	0,083041	0,782981	0,613060
5.	3% CB+1%T20	0,0178	0,393302	-0,667256	0,445231
6.	3% CB+15%T20	0,0183	0,089045	-0,685939	0,470513
7.	3% CB+1%DMA	0,0181	0,286110	-0,673134	0,453109
8.	3% CB+15%DMA	0,0179	0,023541	-0,892205	0,796031
9.	3% CB+	0,0139	0,071380	0,090410	0,008174

trolny. Najwyższą spoistość stwierdzono dla hydrożelu z dodatkiem 15% Tweenu 20. Po 7 dniach po przygotowaniu żeli spoistość ulega zmniejszeniu.

Zawartość hydrokortyzonu w badanych żelach oznaczano metodą wg FP IX. Proces uwalniania substancji leczniczej przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu (ryc. 3). Wyniki pomiarów procesu uwalniania hydrokortyzonu zamieszczono w tabeli 2. W porównaniu do preparatu odniesienia nie zawierającego substancji pomocniczych, rosnące stężenia zastosowanych promotorów wchłaniania wpływały na zwiększenie ilości uwolnionego hydrokortyzonu, z hydrożeli sporządzonych na bazie 3% żelu z Carbopolu 934P. Badanie kinetyki uwalniania prowadzone według modelu Higuchiego wykazało, iż średnia ilość uwolnionej substancji czynnej była najwyższa dla hydrożeli z dodatkiem 1% i 15% etanolu. Najniższą wartość odnotowano dla preparatów z udziałem 1% i 15% glikolu propylenowego-1,2. Analiza statystyczna wykazała, iż uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

Badane opatrunki hydrożelowe charakteryzują się korzystnymi właściwościami reologicznymi, zapewniającymi odpowiednią aplikację preparatu na skórę. Zastosowanie w hydrożelach promotorów wchłaniania, zapewnia możliwość wpływu na dostępność farmaceu-

tyczną substancji leczniczej i uzyskanie opatrunków hydrożelowych o zróżnicowanej szybkości uwalniania.

Wnioski

1. Żele zawierające w swoim składzie dodatki etanolu, glikolu propylenowego-1,2, N, N-dimetyloacetamidu lub Tweenu 20, wykazują właściwości tiksotropowe i należą do układów nienewtonowskich.

2. W porównaniu do żelu odniesienia dodatek 1% substancji pomocniczych wpływa na zwiększenie twardości żeli.

3. Wzrastające stężenie substancji pomocniczych wpływa na zwiększenie spoistości wszystkich badanych żeli

4. Wartość stałej szybkości uwalniania z żeli na bazie 3% Carbopolu w porównaniu z żelem odniesienia, zwiększa się w obecności etanolu, DMA i Tweenu 20. Dodatek glikolu propylenowego-1,2, wpływa na zmniejszenie stałej szybkości uwalniania.

5. Analiza statystyczna wykazała, iż uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

Literatura

- [1] Cal K., Stefanowska J.: Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę. *Farm. Pol.* (2010), 66, 514–520.
- [2] Sznitowska M.: Cutaneous absorption and elimination of three acyclic terpenes – in vitro studies. *J. Control. Release.* (2003), 93, 369–376.
- [3] Kanikkannan N., Kandimalla K., Lamba S.S., Singh M.: Structure – activity Relationship of Chemical Penetration Enhancers In Transdermal Drug Delivery. *Curr. Med. Chem.* (1999), 6, 593–607.
- [4] Sosnowska K., Winnicka K.: Porównanie szybkości uwalniania klotrimazolu z hydrożeli wykonanych z Carbopolu 980 I hydroksytylocelulozy oraz wybranych kremów produkowanych przez przemysł. *Farm. Pol.* (2011), 67, 417–420.
- [5] Asbil C. S., Michniak B. B.: Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharmaceutical Science & Technology Today* (2000), 3, 36–41.
- [6] Williams A. C., Barry B. W.: Penetration enhancers. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* (2004), 56, 603–618.
- [7] Mbah C. J.: The effect of glycerol, propylene glycol and polyethylene glycol 400 on the partition coefficient of benzophenone-3 (oxybenzone). *Pharmazie* (2007), 62, 38–40.
- [8] Brinkmann I., Müller-Goymann C. C.: An attempt to clarify the influence of glycerol, propylene glycol, isopropyl myristate and a combination of propylene glycol and isopropyl myristate on human stratum corneum. *Pharmazie* (2005), 60, 215–220.
- [9] Pietkiewicz J., Sznitowska M.: Możliwości zamiany postaci maści lipofilowej na hydrożel. *Ter. i Leki.* (2007), 56, 50–52.
- [10] Trotter L., Merly C., Mirza M., Hadgraft J., Davis A. F.: Effect of finite doses of propylene glycol on enhancement of in vitro percutaneous permeation of loperamide hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 274, (2004), 274, 213–219.
- [11] Kupiec K., Sznitowska M.: Effect of physicochemical properties of cyclic terpenes on their ex vivo skin absorption and elimination kinetics. *J. Dermatol Sci.* 41, (2006), 137–142.
- [12] Krzyżaniak M.: Stratum corneum absorption and retention of linalool and terpinen-4-ol applied as gel or oily solution in humans. *J. Dermatol Sci.* 42, (2006), 265–267.
- [13] Inayat B. P., Mallikarjuna S.: Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical J of Pharm Research.* (2009), 173–179.
- [14] Ammar H. O., Ghorab M., El-Nahhas S. A., Kamel R.: Evaluation of chemical penetration enhancers for transdermal delivery of aspirin. *Asian J of Pharma Sci* (2007), 96–105.
- [15] Sinha V. R., Maninder P. K.: Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26, (2000), 1131–1140.
- [16] Szcześniak M., Pluta J.: Wpływ składu podłoża hydrofilowego na dostępność farmaceutyczną prednizolonu. *Polim. Med.* 39, (2009), 45–49.
- [17] Szcześniak M., Pluta J.: Wpływ substancji hydrofilizujących na właściwości hydrożeli sporządzonych na Carbopolu. *Polim. Med.* 41, (2011), 27–32.

Adres autorów

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Uniwersytet Medyczny

ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław

Tel. 717840315

e-mail: maria.szczesniak@am.wroc.pl