

Grażyna Samczewska¹, Marian Mikołaj Zgoda¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz², Sylwia Farida Kaźmierczak²

¹Katedra Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wpływ parametrów reologicznych *vehiculum* (hydrożele, podłoża absorpcyjne typu w/o) na szybkość dyfuzji w warunkach *in vitro* do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny

The effect of rheological parameters of *vehiculum* (hydrogels, adsorptions bases of water/oil type) on the rate of diffusion of morphine sulfate to the external compartment *in vitro* conditions

Streszczenie

Wstęp. Preparaty recepturowe do stosowania zewnętrznego zawierające morfinę są skuteczne w leczeniu bolesnych owrzodzeń skóry i błon śluzowych. Zakładając, że o skuteczności farmakoterapeutycznej leku decydują właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie czynnej oraz skład podłoża, wykonano badania w celu określenia wpływu składu recepturowego podłoża na kinetykę uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów.

Materiały i metody. W trybie postępowania recepturowego wytworzono alternatywne formy preparatów podawanych na skórę, tj. hydrożel oraz maść typu kremu absorpcyjnego (w/o, woda/olej) z promotorami przejścia przezskórnego o zawartości siarczanu morfiny ~0,2%. Dokonano pomiarów wiskoelastyczności (lepkości), gęstości praktycznej (dp) oraz aktywności jonów wodorowych (pH) podłoży i wytworzonych preparatów. Zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej zbadano szybkość dyfuzji siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów bezpośrednio do kompartmentu zewnętrznego (płynu wyrównawczego, 2-propanolu) oraz przez błony półprzepuszczalne typu Servapol i Visking, stanowiące modelowe *stratum corneum*.

Wyniki i wnioski. Wykazano, że na skutek oddziaływania pomiędzy siarczanem morfiny a różnymi składowymi podłoża dochodzi do powstania preparatów o różnej lepkości reologicznej (rozsmarowywalności). Wartości pH w otrzymanych preparatach mieściły się w granicach fizjologicznej tolerancji skóry i błon śluzowych. Wprowadzenie do receptury preparatów I^a i I^b oksyetylenowanej lanoliny jako promotora przejścia przezskórnego wpłynęło na wzrost szybkości dyfuzji siarczanu morfiny do kompartmentu zewnętrznego. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny w pierwszych 10 minutach ekspozycji osiągnęła wartość najwyższą dla preparatu hydrożelowego 0,2% H. Należy oczekiwać, że po podaniu powyższego preparatu na skórę działanie przeciwbólowe pojawi się najszybciej. Przenikanie siarczanu morfiny przez modelowe

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz
Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 (042) 689 54 84, e-mail: olarysz@rmed.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 3, 147-155
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644-115X

wie *stratum corneum* (Servapol, Visking) przebiegało wolniej, co prawdopodobnie jest wynikiem wysokiej masy molowej związku.

Słowa kluczowe: siarczan morfiny, maść, hydrożel

Abstract

Background. Recipe proceeding form of preparation for transdermal application containing morphine sulphate bring into effect during curation of painful skin and mucosa ulceration. Assume, that pharmacotherapeutic efficacy is determinated by physicochemical characteristic of biological activity of substance and base composition, investigations have been made to check the diffusion rate of morphine sulphate from developed preparations.

Materials and methods. In a recipe proceeding mode there were developed alternative forms of preparations for transdermal applications i.e. hydrogel and ointment of an absorption cream type (water/oil) with transdermal transition promotors of morphine sulphate content ~0,2%. The preparations were characterized by a practical density (dp), hydrogen ion activity (a_{H^+} , pH) and above all by a smear constant determined by rheological measurements (visco-elasticity measurements). There has been investigated, according to the requirements of European Pharmacopoeia, the diffusion rate of morphine sulfate from the preparations directly to the external compartment (compensation fluid) and through semi-permeable membranes of Servapol and Visking type making a model *stratum corneum*.

Results and conclusions. Investigations shows, according to interaction between morphine sulphate and different base compositions, that we receive different rheological adhesives of preparations. Acidity (pH) levels in developed substances were included in physiological tolerance limits of skin and mucosa. Addition oksyethylated lanolin to I^a and I^b ointment used as a transdermal transition promotor contributes to accelerate diffusion of morphine sulphate to the external compartment. The kinetic of releasing morphine sulphate in first 10 min. of exposition reached maximum for hydrogel preparation 0,2% H. We should expect that after using this hydrogel preparation analgesia appears fastest. Diffusion rate of morphine sulphate through semi-permeable membranes of Servapol and Visking type making a model *stratum corneum* were slower, that's probably is connected with high moll mass of the hydrotropic morphine adduct.

Key words: morphine sulfate, ointment, hydrogel

Wstęp

Morfina jest opioidem stosowanym w leczeniu bólu zarówno ostrego, jak i przewlekłego o silnym natężeniu. Podaje się ją chorym w postaci chlorowodoru lub siarczanu morfiny drogą doustną (tabletki, kapsułki, roztwory wodne, syropy), doodbytniczą (czopki), pozajelitową i dordzeniową (ampułki) [1, 2].

Ostatnio udokumentowano obwodowe występowanie receptorów opioidowych, które ulegają aktywacji w procesach zapalnych. Receptory te odpowiadają za działanie analgetyczne po podaniu miejscowym agonistów opioidowych na zmienione zapalnie tkanki [3–6]. Wykorzystując te efekty, różne ośrodki kliniczne podejmują próby miejscowego zastosowania preparatów zawierających opioidy na bolesne owrzodzenia skóry i błon śluzowych [7, 8].

Impulsem do podjęcia badań nad maścią i żelem zawierającymi morfinę był fakt, że na rynku nie było gotowych (sporządzonych fabrycznie) maści lub żeli zawierających opioidy oraz brak w piśmiennictwie informacji dotyczących podłoża dla siarczanu lub chlorowodoru morfiny.

O skuteczności leczniczej preparatów farmaceutycznych podawanych na skórę decydują nie tylko właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie

czynnych, lecz także odpowiednio dobrane składki recepturowe podłoży maściowych. Od podłoża zależy bowiem „szybkość wędrówki” substancji leczniczej z maści na powierzchnię skóry, a więc przyspieszenie lub spowolnienie działania leku.

Głównym założeniem prowadzonych badań była próba określenia optymalnego składu recepturowego podłoża maściowego dla preparatów zawierających morfinę. Kryteria oceny podłoża maściowego są bardzo różnorodne, jednak do najistotniejszych należą: rozsmarowywalność (wiskoelastyczność, lepkość) maści, która ściśle łączy się z jej konsystencją, zdolność uwalniania substancji leczniczej (tzn. stwierdzenie, czy substancja lecznicza dyfunduje z wnętrza preparatu na skórę, a jeśli tak, to z jaką szybkością) zależną w znacznym stopniu od konsystencji, a więc i rozsmarowywalności maści, oraz reakcje skóry na podłoże, na które duży wpływ ma aktywność jonów wodorowych (pH) podłoża.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria, zbadano oddziaływanie składu recepturowego podłoża na kinetykę uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów, rozsmarowywalność oraz pH podłoża i preparatów.

Dodatkowo wyznaczono gęstości praktyczne (d_p) i farmakopealne (d) preparatów. Istnieje bowiem

ściśta współzależność między nimi a rozsmarowywalnością i kinetyką dyfuzji substancji leczniczej. Maści o wysokiej gęstości są twarde, trudno rozsmarowywalne i słabo uwalniają środek leczniczy. Najlepiej, gdy gęstość preparatu maściowego jest zbliżona do gęstości wody — około 1 g/cm^3 . Istotna jest również różnica między gęstością farmakopealną (d) i gęstością praktyczną (d_p), ponieważ pozwala to określić stopień zapowietrzenia preparatu. Maść bardziej zapowietrzona (o dużej różnicy między d i d_p) jest mniej trwała i w określonej objętości zawiera mniejszą ilość substancji leczniczej.

Materiał i metody

Uwzględniając sugestie kliniczne, sporządzono cztery hydrofilowe podłoża (P_I , P_{II} , P_{III} , H), które posłużyły do wytworzenia na bazie ampułek wodnego roztworu siarczanu morfiny (*Morphini sulfas* — roztwór do iniekcji 20 mg/ml) pięciu wersji maści (I^a , I^b , I^c , II, III) i hydrożelu (0,2% H) z 0,2-procentowym zawartością alkaloidu.

Następnie przeprowadzono w warunkach *in vitro* badania porównawcze powyższych podłoży, maści i hydrożelu, obejmujące pomiary: reologiczne (pomiary viskoelastyczności), szybkości dyfuzji do kompartmentów zewnętrznych, tj. płyn wyrównawczy (A — dyfuzja bezpośrednia z maści do płynu wyrównawczego, B — dyfuzja przez błonę półprzepuszczalną Servapor, C — dyfuzja przez błonę półprzepuszczalną Visking) i 2-propanol (D — dyfuzja bezpośrednia z maści do 2-propanolu), aktywności jonów wodorowych (a_{H^+} , pH), gęstości praktycznej (d_p) i według Farmakopei Polskiej, wydanie V (d).

W badaniu zastosowano następujące preparaty:

1. Euceryna — Wytwórnia Euceryny Laboratorium Farmaceutyczne SC Kraków;
2. Glicerolum 86-procentowe FP V — Laboratorium Farmaceutyczne — Kosm. PAMPA, Piaseczno;
3. 1,2-propanodiol (glikol propylenowy) — PPH „Polskie Odczynniki Chemiczne” Gliwice;
4. Anaesthesinum — PPHiU MARGO;
5. Lanolina oksyetylenowana (Rokanol LN 75 K) — Zakład Produkcji Farmaceutycznej „Biocom” sp. z o.o., Rzeszów;
6. Carbopol 941 — BF Goodrich;
7. Trietanolamina (TEA) — PPH „Polskie Odczynniki Chemiczne” Gliwice;
8. Siarczan morfiny (amp. 20 mg/1 ml) — Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”.

Badania przeprowadzono za pomocą następujących aparatów:

1. Ekstensometr z płytą nakrywkową z włókna węglowego o niskim ciężarze właściwym;

2. Spektrofotometr Specord Typ M-40;
3. Aparat Mutimera;
4. Microcomputer Multifunction Meter CX-551 z elektrodą zespoloną typu ESKP -301 WP (z membraną płaską) — Zakład Produkcji Elementów Aparatury Fizykochemicznej EUROSENSOR, Gliwice;
5. Piknometr;
6. Wagi laboratoryjne — Zakłady Mechaniki Precyzyjnej RADWAG, Radom;
7. *Servapor dialysis tubing* — SERVA;
8. *Visking dialysis tubing* — SERVA;
9. Drobnny sprzęt laboratoryjny.

Recepturowy skład podłoży i preparatów używanych do badań

Podłoża maściowe i maści przygotowano zgodnie z wymogami stawianymi przez Farmakopeę Polską, wydanie V (FP V).

Podstawą modelowych podłoży maściowych (P_I , P_{II} , P_{III}) była euceryna, która dzięki cholesterolowi i alkoholowi cetylowemu ($C_{15}H_{31}OH$), pełniących funkcję emulgatorów w/o (*water/oil*), charakteryzuje się dużą liczbą wodną (liczba wodna euceryny wynosi ok. 300). Uwzględniając ewentualne zwiększenie kinetyki uwalniania siarczanu morfiny, wprowadzono do powyższych podłoży promotory wchłaniania — glicerynę do P_I i P_{II} , a glikol propylenowy do P_{III} [9, 10].

Spośród modelowych maści (I^a , I^b , I^c) sporządzonych na podłożu P_I , dwie (I^a , I^b) zawierały w różnych ilościach wagowych dodatkowy promotor wchłaniania, a mianowicie oksyetylenowaną lanolinę (Rokanol LN 75) [11, 12].

Podłoża hydrożelowe (H) sporządzono na podstawie Carbopolu 941 (kwas poliakrylowy) [9].

Jako substancję do sieciowania polimeru poprzez zobojętnienie grup karboksylowych zastosowano trietanolaminę (TEA, *triethanolamine*).

Dokładny skład recepturowy podłoży i maści podano w tabeli 1.

Badanie viskoelastyczności podłoży i wytworzonych preparatów

Viskoelastyczność (rozciągliwość) oznaczono za pomocą ekstensometru zgodnie z opisem podanym w publikacji [13].

W minutowych odstępach czasu mierzono przyrosty pól powierzchni P/S (πr^2) rozgniatanego między płytkami ekstensometru podłoża lub preparatu w funkcji rosnących wartości obciążenia (w g) $P/S = f(g)$.

Uzyskane rezultaty opisano za pomocą równań korelacyjnych, które przedstawiono w tabeli 2.

Równania korelacyjne wykorzystano w zakresie obciążenia $m = 20,06 \text{ g} - 920,06 \text{ g}$ po scałkowaniu zależności:

Tabela 1. Skład recepturowy podłoży i maści sporządzonych na ich bazie
Table 1. Recipe proceeding form of preparation base and ointment

Składniki	Rodzaj podłoża				Rodzaj maści					
	P _I	P _{II}	P _{III}	H	I ^a	I ^b	I ^c	II	III	0,2% H
Euceryna	97,0	97,0	97,0		87,05	86,8	87,3	87,3	87,3	
Gliceryna	2,0	3,0			1,8	1,8	1,8	2,7		
Glikol propylowy			3,0						2,7	
Anestezyna	1,0				0,9	0,9	0,9			
Oksyetylenowana lanolina					0,25	0,5				
Carbopol 941				2,0						2,0
Trietanolamina										3,0
Woda				98,0						85,0
Siarczan morfiny (Mf amp. = 20 mg/1 ml)					10 amp. (0,2 g)	10 amp. (0,2 g)	10 amp. (0,2 g)	10 amp. (0,2 g)	10 amp. (0,2 g)	10 amp. (0,2 g)
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

$$\int (a+bx) dx = ax + \frac{bx^2}{2} + c$$

do postaci aplikacyjnej:

$$\int_{20,06}^{920,06} (a+bx) dx = 920,06 \times a + \frac{b(920,06)^2}{2} - \left[20,06a + \frac{b(20,06)^2}{2} \right]$$

w celu wyliczenia pól pod krzywymi rozciągliwości w jednostkach umownych P_{j.u.}

Na podstawie obliczonego pola powierzchni pod krzywymi w jednostkach umownych P_{j.u.} przeprowadzono, poprzez wprowadzony wskaźnik i(P) będący ilorazem P_{j.u.} preparatu i P_{j.u.} podłoża, na bazie, którego wytworzono dany preparat, analizę porównawczą rozsmarowywalności.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli 2.

Badanie dostępności farmaceutycznej siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów

Ilościową ocenę dostępności farmaceutycznej przeprowadzono za pomocą techniki stosowanej do transdermalnych systemów terapeutycznych zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej [14]. Do niszy plastikowego pojemnika zmodyfikowanego aparatu Mutimera (ϕ 5 cm, h = 0,4 cm, P = 19,6 cm²), spełniającego system terapeutyczny [15], wprowadzono badany preparat. Proces wymiany masy na granicy faz przeprowadzono w czterech wersjach: A, B, C i D. W wersjach A, B i C siarczan morfiny przenikał do płynu wyrównawczego, przy czym: w wersji A — bezpośrednio z powierzchni preparatu do kompartmentu zewnętrznego, w wersji B — przez błonę półprzepuszczalną Servapol o staty-

stycznej wielkości porów 25 Å (25 × 10⁻⁸ cm), a w wersji C — przez błonę półprzepuszczalną Visking.

W wersji D siarczan morfiny dyfundował bezpośrednio z powierzchni preparatu do 2-propanolu. W określonych odstępach czasu (po 10, 20, 30, 40, 50, 60 i 90 min) pobierano po 5 cm³ roztworu i mierzono *ex tempore* absorbcję (A), a roztwór macierzysty uzupełniano płynem wyrównawczym (dyfuzja A, B, i C) lub 2-propanolem (dyfuzja D) do wyjściowej objętości 500 cm³.

Wartości absorbcji (A) stanowiły podstawę do wyliczenia stężenia siarczanu morfiny (C_s) na podstawie równań korelacyjnych:

$$A = 8,5121 \times 10^{-4} + 8,5916 \times 10^{-2} \times C_s,$$

przy $\lambda = 285,1$ nm.

Wyniki powyższych badań przedstawiono na rycinach 1–4. Wyliczone stężenia uwolnionego z badanych preparatów do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny wykorzystano do opisanie równaniami korelacyjnymi przy poziomie istotności p = 0,05 przebiegu zależności między stężeniem alkaloidu (C_s) a czasem ekspozycji (t) C_s = f (t).

Na podstawie wyznaczonych równań korelacyjnych obliczono pola powierzchni pod krzywymi dyfuzji w jednostkach umownych P_{j.u.}

Wprowadzenie wskaźnika i(P), będącego ilorazem pól powierzchni w jednostkach umownych P_{j.u.} uzyskanych po dyfuzji B, C lub D do P_{j.u.} po dyfuzji A, umożliwia oszacowanie kinetyki uwalniania morfiny do różnych pod względem fizykochemicznym kompartmentów zewnętrznych i przez różne błony półprzepuszczalne. Uzyskane rezultaty przedstawiono w tabeli 3.

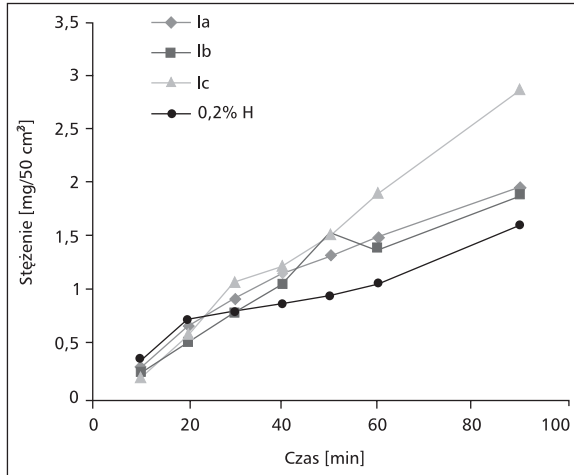
Tabela 2. Równania korelacyjne opisujące viskoelastyczność (rozciągliwość) podłoży i preparatów wytworzonych na ich bazie
Table 2. Visco-elasticity measurements of preparations

Podłoże, preparat	Typ równania korelacyjnego	Współczynnik korelacji „r”	a ± da	b ± db	$\int (a + bx) dx$ Pj.u.	i(P)
P _I	y = a + bx	0,981	5,7921 ± 1,1607	2,2131 × 10 ⁻² ± 3,045 × 10 ⁻³	14575,498	1
I ^a	y = a + bx	0,989	4,2677 ± 0,7915	2,0428 × 10 ⁻² ± 2,0764 × 10 ⁻³	12483,077	0,86
I ^b	y = a + bx	0,987	4,7639 ± 0,9948	2,081 × 10 ⁻² ± 2,5044 × 10 ⁻³	13091,264	0,90
I ^c	y = a + bx	0,990	4,9021 ± 0,9251	0,0248 ± 2,4269 × 10 ⁻³	14903,629	1,02
P _{II}	y = a + bx	0,990	5,6982 ± 0,8884	2,3106 × 10 ⁻² ± 2,3307 × 10 ⁻³	14903,466	1
II	y = a + bx	0,990	6,0898 ± 1,0940	2,9067 × 10 ⁻² ± 2,8699 × 10 ⁻³	17777,73	1,19
P _{III}	y = a + bx	0,984	5,5916 ± 1,1554	2,3578 × 10 ⁻² ± 3,031 × 10 ⁻³	15007,21	1
III	y = a + bx	0,998	7,1235 ± 1,2466	2,9556 × 10 ⁻² ± 3,2702 × 10 ⁻³	18914,93	1,26
H	y = a + bx	0,982	9,9409 ± 1,7150	4,1179 × 10 ⁻² ± 6,0049 × 10 ⁻³	26377,72	1
0,2% H	y = a + bx	0,969	10,3021 ± 1,6692	0,0306 ± 5,8447 × 10 ⁻³	22217,34	0,84

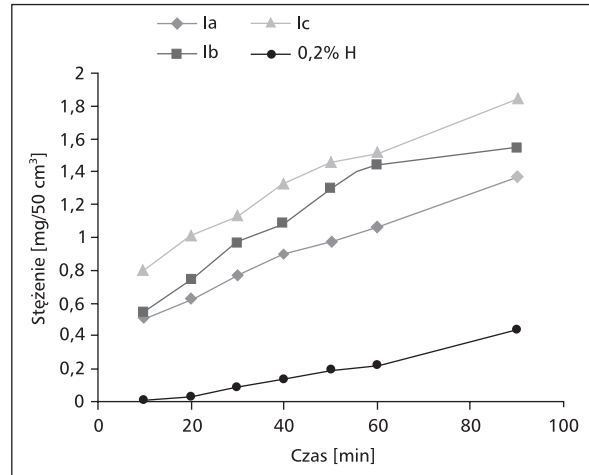
Tabela 3. Równania korelacyjne opisujące kinetykę uwalniania siarczanu morfiny do kompartmentów zewnętrznych (płynu wyrównawczego i 2-propanolu)
Table 3. Kinetics of the diffusion rate of morphine sulfate to the external compartment (compensation fluid and 2-propanol)

Rodzaj maści	Wersja dyfuzji	Typ równania korelacyjnego	Współczynnik korelacji „r”	a ± da	b ± db	$\int (a + bx) dx$ Pj.u.	i(P)
I ^I	A	y = a + bx	0,983	0,3311 ± 0,2070	1,7846 × 10 ⁻² ± 3,2941 × 10 ⁻³	97,872	1
	B	y = a + bx	0,997	0,4449 ± 5,0078 × 10 ⁻²	1,0185 × 10 ⁻² ± 7,968 × 10 ⁻⁴	76,332	0,780
	C	y = a + bx	0,995	-0,1597 ± 0,1408	1,7435 × 10 ⁻² ± 2,0989 × 10 ⁻³	56,964	0,582
	D	y = a + bx	0,992	0,538 ± 0,1188	1,6739 × 10 ⁻² ± 2,397 × 10 ⁻³	109,996	1,124
I ^{II}	A	y = a + bx	0,969	0,248 ± 0,2943	1,88331 × 10 ⁻² ± 4,683 × 10 ⁻³	93,164	1
	B	y = a + bx	0,976	0,4583 ± 0,2126	1,5116 × 10 ⁻² ± 3,3823 × 10 ⁻³	97,128	1,042
	C	y = a + bx	0,993	-0,1288 ± 0,119	0,0102 ± 1,7236 × 10 ⁻³	30,496	0,327
	D	y = a + bx	0,995	-0,6806 ± 6,7402 × 10 ⁻²	2,1583 × 10 ⁻² ± 2,5194 × 10 ⁻³	136,204	1,462
I ^{III}	A	y = a + bx	0,993	4,6963 × 10 ⁻² ± 0,2151	0,00296 ± 3,4231 × 10 ⁻²	122,1570	1
	B	y = a + bx	0,988	0,7915 ± 0,1123	1,1556 × 10 ⁻² ± 1,7876 × 10 ⁻³	109,5440	0,90
	C	y = a + bx	0,990	0,6853 ± 0,1495	1,6731 × 10 ⁻² ± 2,3795 × 10 ⁻³	121,7480	1
	D	y = a + bx	0,992	0,4943 ± 0,1351	0,019 ± 2,7251 × 10 ⁻³	115,5440	0,94
II	D	y = a + bx	0,948	1,3501 ± 0,1419	7,4403 × 10 ⁻³ ± 2,8625 × 10 ⁻³	137,7692	
	D	y = a + bx	0,988	0,8452 ± 5,1248 × 10 ⁻²	5,7471 × 10 ⁻³ ± 1,0339 × 10 ⁻³	90,6044	
0,2% H	A	y = a + bx	0,976	0,3163 ± 0,1743	1,3793 × 10 ⁻² ± 3,5173 × 10 ⁻²	80,4760	1,000
	B	y = a + bx	0,990	-0,0717 ± 5,5657 × 10 ⁻²	5,3779 × 10 ⁻³ ± 5,9649 × 10 ⁻²	15,7756	0,196
	C	y = a + bx	0,985	-0,2,2613 × 10 ⁻² ± 3,109 × 10 ⁻²	2,4881 × 10 ⁻³ ± 5,9649 × 10 ⁻⁴	8,1434	0,101
	D	y = a + bx	0,953	0,7776 ± 0,1495	8,2658 × 10 ⁻³ ± 3,0169 × 10 ⁻³	95,2712	1,184

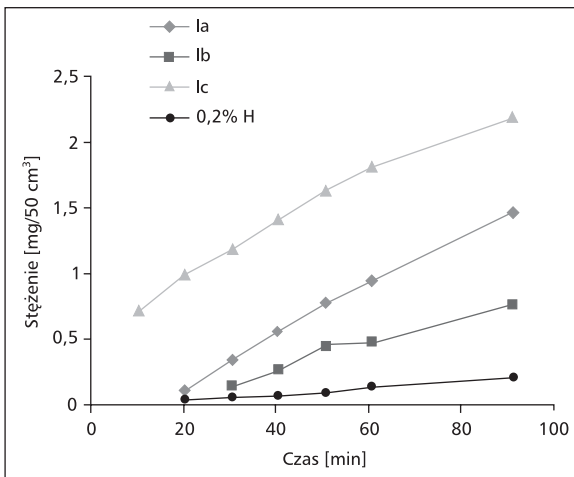
A — bezpośrednia dyfuzja z powierzchni preparatu do płynu wyrównawczego; B — dyfuzja przez błonę półprzepuszczalną Senvapal do płynu wyrównawczego; C — dyfuzja przez błonę półprzepuszczalną Visking do płynu wyrównawczego; D — bezpośrednia dyfuzja z powierzchni preparatu do 2-propanolu; Pj.u. — pole powierzchni pod krzywą dyfuzji w jednostkach umownych; i(P) — floraz Pj.u. uzyskanego po dyfuzji B, C lub D do Pj.u. po dyfuzji A



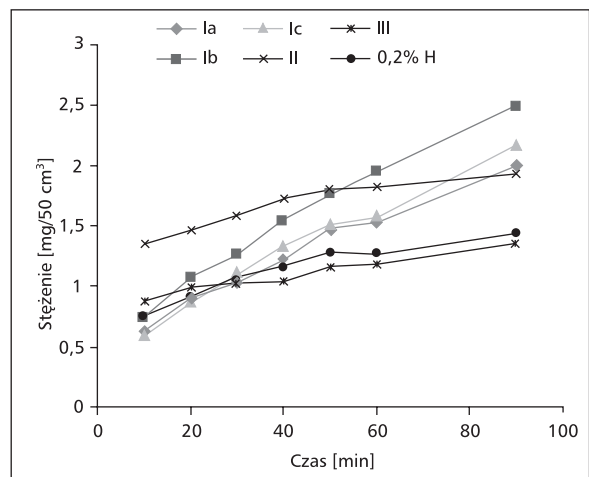
Rycina 1. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów w procesie bezpośredniej dyfuzji do płynu wyrównawczego (A)
Figure 1. Kinetics of direct MF diffusion from preparations to the compensations fluid



Rycina 2. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów przez błonę półprzepuszczalną Servapol do płynu wyrównawczego (B)
Figure 2. Kinetics of MF diffusion from preparations through semi — permeable membrane Servapol to the compensation fluid



Rycina 3. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów przez błonę półprzepuszczalną Visking do płynu wyrównawczego (C)
Figure 3. Kinetics of MF diffusion from preparations through semi — permeable membrane Visking to the compensation fluid



Rycina 4. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny z wytworzonych preparatów w procesie bezpośredniej dyfuzji do 2-propanolu (D)
Figure 4. Kinetics of direct MF diffusion from preparations to the 2-propanol

Oznaczanie aktywności jonów wodorowych (a_{H^+} , pH) w zaproponowanych podłożach i wytworzonych preparatach

Pomiary aktywności jonów wodorowych (pH) wykonano zgodnie z zaleceniami FP V.

Do zlewki o pojemności 100 cm³ odważono 10,0 g podłoża lub preparatu, stopiono na łaźni wodnej, zalano 50 cm³ wrzącej wody destylowanej, dokładnie wymieszano, ostudzono i zmierzono pH uzyskanego roztworu wodnego za pomocą elektrody szkla-

nej Eurosensar. Wyniki, będące średnią arytmetyczną trzech serii pomiarów, zestawiono w tabeli 4.

Oznaczanie gęstości podłoża i wytworzonych preparatów

Pomiary gęstości (d) wykonano zgodnie z opisem zamieszczonym w FP V. Piknometr napełniono w 1/4 objętości roztopionym podłożem lub preparatem, po ostudzeniu do temp. 20°C zważono (m_1), dopełniono wodą o temp. 20°C do kreski i ponow-

Tabela 4. Aktywności jonów wodorowych (pH) oraz gęstości praktyczne (d_p) podłoży i maści użytych do badańTable 4. Acidity (pH) and practical density (d_p) of base and ointments

Pomiar	Rodzaj podłoża				Rodzaj maści					
	P _I	P _{II}	P _{III}	H	I ^a	I ^b	I ^c	II	III	0,2% H
pH	5,99	6,01	6,82	7,61	5,56	5,39	5,46	5,93	6,30	7,68
d [g/cm ³]	0,858	0,850	0,844	1,099	0,862	0,855	0,850	0,845	0,846	1,052
d_p [g/cm ³]	0,801	0,792	0,783	1,008	0,810	0,826	0,806	0,726	0,779	0,971

nie zważono (m_2). Gęstość obliczono ze wzoru:

$$d_{20} = \frac{m_1}{w + m_1 - m_2} \times 0,997 + 0,0012$$

gdzie: w — masa wody w piknometrze; 0,997 — gęstość wody w temp. 20°C; 0,0012 — poprawka na ważenie w powietrzu.

Zmierzono także gęstości praktyczne (d_p) podłoży i preparatów.

Zważony dozownik (m_d) o pojemności 2 cm³ napełniono badanym materiałem i ponownie zważono (m_{dp}). Gęstość praktyczną (d_p) obliczono ze wzoru:

$$d_p = \frac{m_{dp} - m_d}{2}$$

Wyniki pomiarów przedstawiono w tabeli 4.

Wyniki

Wyniki badań nad wiskoelastycznością podłoży i preparatów oraz ilościową oceną dostępności farmaceutycznej siarczanu morfiny z wytworzonych maści i hydrożelu poddano analizie statystycznej na podstawie komputerowego programu matematycznego STATISTICA 5.1 G (Windows 97), określając regresję metodą najmniejszych kwadratów. Wyznaczone typy równań korelacyjnych (tab. 2, 3) charakteryzują się bardzo wysokimi wartościami współczynników korelacji „ r ” ($r > 0,9$ przy $r_{\max} = 1$), świadczącymi o ścisłej współzależności między zmiennymi x i y badanych funkcji: $P/S = f(g)$ i $C_s = f(t)$ (badanie wiskoelastyczności: x — obciążenie ekstensometru [g], y — przyrost pola powierzchni rozgniatanego podłoża lub preparatu (P/S); badanie dostępności farmaceutycznej: x — czas (t), y — stężenie siarczanu morfiny w kompartmentcie zewnętrznym uzyskane po dyfuzji z powierzchni preparatu [C_s]).

Występujące w wyznaczonych równaniach korelacyjnych współczynniki a i b pozwoliły obliczyć pola powierzchni pod krzywymi Pj.u. wiskoelastyczności (tab. 2) i dyfuzji (tab. 3).

Dla ułatwienia analizy porównawczej obliczonych pól powierzchni pod krzywymi w jednostkach umownych (Pj.u.) wprowadzono wskaźniki $i(P)$, będące ilo-

razem Pj.u. preparatu i Pj.u. podłoża, na bazie którego wytworzono dany preparat (tab. 2) lub ilorazem pól powierzchni Pj.u. uzyskanych po dyfuzji B, C lub D do Pj.u. po dyfuzji A (tab. 3).

Na podstawie wyników można stwierdzić, że kierunek zmian właściwości reologicznych badanych preparatów ściśle wiązał się ze składem recepturowym podłoży użytych do ich sporządzenia (tab. 2). Odzwierciedleniem tego są wartości wskaźników $i(P)$ wyższe lub niższe od wartości 1 przypisanej danemu podłożu.

Stężenia siarczanu morfiny uzyskane podczas przeprowadzonej w 4 wersjach (A, B, C i D) dyfuzji do kompartmentów zewnętrznych (płynu wyrównawczego, 2-propanolu) z wytworzonych preparatów obliczono za pomocą wyznaczonej empirycznie krzywej kalibracyjnej alkaloidu. Z ich analizy wynika, że najefektywniej uwalnianie alkaloidu zachodziło podczas bezpośredniej dyfuzji (A, D), przy czym do 2-propanolu ze wszystkich wytworzonych preparatów (najwięcej siarczanu morfiny przedyfundowało po 10-minutowej ekspozycji z preparatu II: $C_s^{\max} = 1,3496$, a po 90-minutowej z preparatu I^b: $C_s^{\max} = 2,496$) (ryc. 4), natomiast do płynu wyrównawczego z preparatów I^a, I^b, I^c i 0,2% H (najwięcej po 10 min z preparatu 0,2% H: $C_s^{\max} = 0,3544$, a po 90 min z preparatu I^c: $C_s^{\max} = 2,8731$) (ryc. 1).

Zależność stężenia siarczanu morfiny w kompartmentach zewnętrznych od momentu prowadzenia dyfuzji $C_s = f(t)$, czyli kinetykę dyfuzji, opisano za pomocą równań korelacyjnych; obliczono również pola powierzchni pod krzywymi dyfuzji w jednostkach umownych Pj.u. i wskaźniki $i(P)$ (tab. 3).

Wartość wskaźników $i(P)$ wskazują, że siarczan morfiny najdynamiczniej dyfundował z preparatów I^a, I^b, 0,2% H do 2-propanolu ($i(P) > 1$).

Z analizy pól powierzchni pod krzywymi w jednostkach umownych Pj.u. dla preparatów I^a (0,25-procentowy oksyetylanowanej lanoliny), I^b (0,5-procentowy oksyetylanowanej lanoliny) i I^c (bark oksyetylanowanej lanoliny) wynika, że oksyetylanowana lanolina zwiększa kinetykę bezpośredniej dyfuzji siarczanu morfiny do płynu wyrównawczego (Pj.u. I^a = 97,872, Pj.u. I^b = 93,164, natomiast Pj.u. I^c = 80,476), jednak nie obserwuje się zależności

wprost proporcjonalnej między stężeniem oksyetylenowanej lanoliny a ilością uwolnionej substancji leczniczej. Zawartość oksyetylenowanej lanoliny w maści I^b (0,5%) w znaczącym stopniu przyczyniła się do wzrostu kinetyki procesu bezpośredniej wymiany masy na granicy faz z preparatu I^b do 2-propolanu ($P_{j.u.} = 136,204$, $i(P) = 1,462$).

Analiza gęstości (d), zmierzonych zgodnie z przepisem FP V (tab. 4) badanych podłoży P_I, P_{II}, P_{III} i preparatów I^a, I^b, I^c II, III, wskazuje, że zmiany wartości gęstości maści w stosunku do odpowiadających im podłoży (Δ_d) są bardzo niskie i nie przekraczają $0,008 \text{ g/cm}^3$ ($< 1\%$).

Największą różnicę w gęstości odnotowano między hydrożelem H ($d_H = 1,099 \text{ g} \times \text{cm}^{-3}$) i jego preparatem 0,2% H ($d_{0,2\%H} = 1,052 \text{ g} \times \text{cm}^{-3}$) — wynosiła ona $\Delta d = 0,0047$ ($> 4\%$).

Gęstości praktyczne (d_p) każdego z badanych podłoży i preparatów mają wartości niższe od gęstości zmierzonych zgodnie z FP V, ale związki między nimi są porównywalne z relacjami między gęstościami farmakopealnymi (d).

Zmierzone aktywności jonów wodorowych pH (a_{H^+}) wskazują, że pH podłoży P_I, P_{II}, P_{III} jest mniejsze niż 7 (5,99–6,82), ale większe niż pH maści I^a, I^b, I^c, II, III (5,39–6,30). Przyczyną obniżenia pH maści jest przebieg w wodzie reakcji hydrolizy kationowej siarczanu morfiny (złożonej interakcji między siecią żelu a siarczanem morfiny). Natomiast hydrożel H i preparat 0,2% H mają odczyn zasadowy ($8 > \text{pH} > 7$). Wprowadzenie do hydrożelu H ($\text{pH} = 7,61$) wodnego roztworu siarczanu morfiny nie obniżyło wartości pH ($\text{pH}_{0,2\%H} = 7,68$) w wyniku powstawania układów buforujących.

Dyskusja

Wyniki badań nad wiskoelastycznością podłoży i wytworzonych z ich udziałem preparatów wskazują na zespół różnorodnych oddziaływań między składowymi formułacyjnymi a siarczanem morfiny.

Mimo właściwości reopektycznych (utwardzających preparat) jonu siarczanowego (SO_4^{2-}) [16], wodny roztwór siarczanu morfiny spowodował upłynnienie (spadek lepkości reologicznej) maści II i III w stosunku do wyjściowych podłoży zawierających zamiennie tyle samo gliceryny lub glikolu propylenowego (2,7%). Świadczą o tym wyższe od 1 wartości wskaźników $i(P)$ wyznaczone dla powyższych preparatów w porównaniu z jednostkowymi wskaźnikami $i(P)$ odpowiednich podłoży [$i(P)$ II = 1,19, $i(P)$ III = 1,26]. Alkohole wielowodorotlenowe (gliceryna, glikol propylenowy) sprzyjają, poprzez hydrofilizację *vehiculum* (zwiększenie powinowactwa

do cząsteczek wody), upłynnieniu preparatu w miejscu podania. Anion siarczanowy w obecności powyższych alkoholi nie niweluje hydrofilizacji preparatów, a wręcz odwrotnie, wpływa na jej pogłębienie. Najprawdopodobniej istnieje graniczne stężenie alkoholi (gliceryny, glikolu propylenowego): w przypadku wyższego stężenia jon siarczanowy dodatkowo upłynnia preparat, natomiast niższego — powoduje jego reopeksję (utwardzenie).

Reopektyczne oddziaływanie siarczanu morfiny w stosunku do składowych formułacyjnych podłoża zaobserwowano w preparatach I^a ($i(P) = 0,86$), I^b ($i(P) = 0,90$) zawierających jedynie 1,8% wagowych gliceryny. Zgodnie z oczekiwaniami siarczan morfiny przyczynił się do wzrostu lepkości reologicznej (utwardzenia) preparatu hydrożelowego 0,2% H ($i(P) = 0,84$), niezawierającego w swoim składzie alkoholu wielowodorotlenowego.

Stężenie siarczanu morfiny (ryc. 2, 3) osiągnięte w płynie wyrównawczym po dyfuzji przez błony półprzepuszczalne Servapol i Visking (B, C) były niemal w każdym przypadku niższe od stężeń osiągniętych podczas bezpośredniej dyfuzji. Najprawdopodobniej wiąże się to z wysoką masą molową ($> 650 \text{ g/mol}$) i dużą objętością efektywną cząsteczki siarczanu morfiny. Mimo iż większość preparatów gotowych morfiny jest produkowana na bazie soli z kwasem siarkowym (VI), substancją farmakopealną *pro receptura* jest chlorowodrek morfiny, którego masa molowa ($M \sim 380 \text{ g/mol}$) jest niemal 2-krotnie niższa od masy siarczanu. W dalszych badaniach należałoby sprawdzić dostępność farmaceutyczną chlorowodoru morfiny z preparatów podawanych na skórę i ich działanie miejscowe.

Oksyetylenowana lanolina wprowadzona do receptury modelowych preparatów nie tylko zabezpiecza ich strukturę przed pirolizą (rozkładem) podczas termicznego wyjaławiania (możliwość powstania wolnych rodników), lecz także poprzez wzrost liczby wodnej *vehiculum*, działa jako promotor przejścia. Oksyetylenowana lanolina dzięki biodostępności w warstwie podstawnej skóry i kompatybilności układu sterolowego z *sebum cutaneum* (tj. sebum skóry), z punktu widzenia aplikacji jest optymalną składową recepturową bezpośrednio wpływającą na szybkość dyfuzji siarczanu morfiny na granicy faz preparat-skóra [17].

Wnioski

1. Z badań nad wiskoelastycznością wynika, że na skutek oddziaływania pomiędzy siarczanem morfiny a różnymi składowymi podłoża dochodzi do powstania preparatów o różnej lepkości reologicznej.

2. Różnice między gęstościami farmakopealnymi i praktycznymi wskazują na dość znaczne zapowietrzenie preparatów wykonywanych zgodnie ze sztuką aptekarską.
3. Aktywności jonów wodorowych (pH) w otrzymanych preparatach mieszczą się w granicach fizjologicznej tolerancji skóry i błon śluzowych.
4. Wprowadzenie do preparatów I^a i I^b oksyetylenowanej lanoliny (Rokanol LN 75) jako promotora przejścia przezskórnego wpłynęło na wzrost szybkości dyfuzji siarczanu morfiny do kompartmentu zewnętrznego, przy czym największe przyspieszenie uwalniania substancji leczniczej do płynu wyrównawczego wystąpiło przy 0,25% zaś do 2-propanolu przy 0,5-procentowym udziale oksyetylenowej lanoliny w recepturze preparatu.
5. Kinetyka uwalniania siarczanu morfiny w pierwszych 10 minutach ekspozycji osiągnęła wartość najwyższą dla preparatu hydrożelowego 0,2% H. Należy oczekiwać, że po podaniu powyższego preparatu na skórę działanie przeciwbólowe pojawi się najszybciej.
6. Wysoka masa molowa hydrotropowego adduktu morfiny ($M > 650$ g/mol) jest najprawdopodobniej jednym z czynników ograniczających przenikanie siarczanu morfiny przez modelowe *stratum corneum* (Servapol, Visking).
4. Tennant F., Moll D., DePaulo V. Topical morphine for peripheral pain. *Lancet* 1993; 342: 1047–1048.
5. Stein Ch. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1685–1690.
6. Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M., Buechner S., Ruffli T. Expression of μ -opiate receptor in human epidermis and keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 297–301.
7. Krajnik M., Żylicz Z., Finley J., Łuczak J., van Sorge A.A. Potential uses of topical opioids in palliative care — report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121–125.
8. Twillman R. K., Long T.D., Cathers T.A., Mueller D.W. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J. Pain Symptom. Manage* 1999; 17: 288–292.
9. Rybacki E., Stożek T. Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. *Biblioteka Farmaceuty. T. 7; PZWL Warszawa* 1980: 132–133.
10. Sznitowska M., Janicki S. Promotory wchłaniania substancji leczniczej przez skórę. *Farmacja Polska* 1991; 47: 391–399.
11. Piechota-Urbańska M., Zgoda M.M. Alfahydroksykwasy jako promotory przejścia przezskórnego dla substancji przeciwbólowych. *Biuletyn Kosmetologiczny* 1998; 4: 200–203.
12. Kołodziejaska J. Wykorzystanie metody Rosena do oceny właściwości aplikacyjnych osnów mydlanych past do zębów. *Magazyn Stomatologiczny* 2000; 3: 56–58.
13. Zgoda M.M. Wpływ siarczanu gentamycyny na dostępność farmaceutyczną trokserutyny (Venorutonu) z kosmetycznych podłoży absorpcyjnych i hydrożelowych. *Pol. J. Cosmetol.* 2000; 3: 267–279.
14. *European Pharmacopoeia — Third Edition, Pharmaceutical technical procedures, Council of Europe — Strasbourg Codex.* 1997: 127–135.
15. Zgoda M.M., Ogiński M. Przydatność wybranych membran dializacyjnych do oceny w warunkach *in vitro* procesu wymiany masy na granicy faz z preparatu typu hydrożel. *Pol. J. Cosmetol.* 1999; 3: 197–208.
16. Samczewska G., Zgoda M.M. Stabilizacyjne właściwości wodnych roztworów siarczanu neomycyny. *Pol. J. Cosmetol.* 2001; 3: 182–191.
17. Piechota-Urbańska M., Zgoda M.M. Pochodne oksyetylenowania alkoholi i kwasów tłuszczowych jako składowe formułacyjne w postaci leku i kosmetyku podawanego na skórę. *Prace Naukowe Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych Politechniki Wrocławskiej* 2000; 48: 3.

Piśmiennictwo

1. Podlewski J., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. wyd. XV Wydawnictwa Fundacji Büchnera, Warszawa 2001: 414–415.
2. Kostowski W., Kublikowski P. *Farmakologia, Podstawy farmakokinetyki i farmakologii klinicznej.* PZWL Warszawa 1991; 681: 979–983.
3. Stein Ch. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anaesth. Analg.* 1993; 76: 182–189.