

Lepkość hydrożelowych produktów farmaceutycznych a szybkość procesu dyfuzji hydrotropowego połączenia ibuprofenu przez modelową granicę faz w warunkach *in vitro*

Marian Mikołaj Zgoda, Justyna Kołodziejska, Michał Jakub Nachajski

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Celem przeprowadzonych badań było ustalenie związku między parametrami reologicznymi rynkowych hydrożeli zawierających ibuprofen i współczynnikiem dyfuzji środka leczniczego, zależnym od ich receptury. Podjęto próbę oszacowania wpływu parametrów reologicznych (lepkość strukturalna, kinetyka utraty lotnych składowych) na dostępność farmaceutyczną Q i rzędowość procesu wymiany masy przez sztuczną i naturalną granicę faz.

Badaniom poddano przeznaczone na skórę hydrożele przeciwzapalne, zawierające ibuprofen w formie hydrotropowego adduktu z lizyną (*Ibufen*, *Dolofast*), w formie soli sodowej (*Nurofen*) i w postaci molekularnego rozdrobnienia formy kwasowej (*Dolgit*).

Szybkość utraty lotnych składowych z preparatów zbadano metodą grawimetryczną, pomiary lepkościowe wodnych roztworów środków leczniczych wyznaczono przy użyciu wiskozymetru rozcieńczeniowego Ubbelohde'a, zaś parametry reologiczne hydrożeli – z zastosowaniem reometru cyfrowego typu stożek-płytki. W warunkach *in vitro* przeprowadzono badania nad szybkością przenikania ibuprofenu przez granicę faz (membrana dializacyjna typu Visking i skóra okołosutkowa świni), do modelowego płynu biorczego. Kinetykę powyższego procesu monitorowano przez pomiar przewodnictwa elektrycznego $\Delta\lambda_{\text{pom}}=f(t)$ modelowego płynu biorczego.

Pomiary wiskozymetryczne wodnych roztworów lizynianu ibuprofenu i soli sodowej ibuprofenu, umożliwiły poprzez wyznaczenie granicznej liczby lepkościowej $GLL(\eta)$ i wyliczenie hydrodynamicznego promienia R_{obs} , rozwiązanie aplikacyjne równania Einsteina-Smoluchowskiego ($D=kT/6\Pi\eta r$) i oszacowanie strukturalnej wielkości współczynnika dyfuzji środka leczniczego. Prześledzenie zależności między współczynnikiem dyfuzji a szybkością ścinania, umożliwiło poznanie preferencji preparatów do procesu wymiany masy na granicy faz.

Potwierdzono związek między wyznaczonymi i wyliczonymi parametrami reologicznymi a procesem wymiany masy na granicy faz, przez wybrane membrany dializacyjne. Stwierdzono, że wymiana masy na granicy faz jest pochodną procesu dyfuzji, a jej aspekt ilościowy uzależniony jest od rodzaju zastosowanej membrany (jest funkcją ilości statystycznie rozmieszczonych porów na jednostce jej powierzchni [cm^2]).

Przenikanie ibuprofenu przez sztuczną i naturalną granicę faz przebiega w złożony sposób, którego mechanizm mieści się między kinetyką „0” a „II” rzędu. Z przeprowadzonych badań eksperymentalnych, wynika ilościowe zróżnicowanie procesu wymiany masy między hydrotropowymi formami ibuprofenu: lizynian ibuprofenu > sól sodowa ibuprofenu > ibuprofen w formie cząsteczki kwasu.

Słowa kluczowe: ibuprofen, hydrożele przeciwzapalne, lotne składowe, lepkość, membrany dializacyjne, dostępność farmaceutyczna

WPROWADZENIE

Efektywność farmakoterapeutyczna preparatów podawanych na skórę, zależy nie tylko od mechanizmu przenikania środka leczniczego przez *stratum corneum* i przydatki skóry, lecz także od współczynnika podziału (K_m), jaki ustala się w trakcie ekspozycji preparatu między podłożem a warstwą rogową naskórka [1-4]. Największą adsorpcję środka leczniczego odnotowujemy wówczas, gdy stężenie formy niezjonizowanej na granicy faz: skóra-preparat jest największe.

Jedną z metod ułatwiających proces wymiany masy lipofilowego środka leczniczego (np. ibuprofenu) na granicy faz, jest jego modyfikacja do formy hydrotropowego połączenia z lizyną ($pI=9,60$) lub z trietanolaminą ($pK_a=7,90$) (tworzenie par jonów - nośnik kationowy

lub anionowy) [5]. Powyższemu procesowi towarzyszy zmiana poziomu równowagi kwasowo-zasadowej, a także zaburzenie cyklu przemian aminokwasów, co opóźnia rogowacenie naskórka i sprzyja przenikaniu środka leczniczego [6-8].

W opracowaniach Higuchiego podano podstawowe mechanizmy i wpływ niektórych wielkości reologicznych (lepkościowych), na szybkość procesu dyfuzji środka leczniczego z maści typu roztworu, zawiesiny lub emulsji [9, 10]. Wykorzystanie wielkości lepkościowych do wyliczenia hydrodynamicznych parametrów, takich jak między innymi promień dyfundującej cząsteczki (R_{obs}) umożliwia, poprzez rozwiązanie równania Einsteina-Smoluchowskiego ($D=kT/6\Pi\eta$), wyznaczenie praktycznej liczbowej wartości współczynnika dyfuzji (D). Na tej podstawie można przewidzieć ilość środka leczniczego, dyfundującego w warunkach izotermicznych przez membranę dializacyjną do modelowego płynu biorczego [11].

Niniejsza praca dotyczy rynkowych preparatów przeciwzapalnych z ibuprofenem przeznaczonych na skórę. Badaniom poddano hydrożele zawierające ibuprofen w formie hydrotropowego adduktu z lizyną (*Ibufen*, *Dolofast*), a także w formie soli sodowej (*Nurofen*) i w postaci molekularnego rozdrobnienia formy kwasowej (*Dolgit*). Celem pracy było wyznaczenie podstawowych wielkości lepkościowych preparatów i zbadanie szybkości utraty lotnych składowych przez ich strukturę. Na podstawie uzyskanych wyników badań, podjęto próbę teoretycznego oszacowania linii trendu dostępności farmaceutycznej środka leczniczego. Powyższe zweryfikowano poprzez analizę przebiegu zależności, między oznaczoną eksperymentalnie w warunkach *in vitro* ilością dyfundującego ibuprofenu przez sztuczną i naturalną granicę faz w funkcji czasu: $c_t = f(t, \sqrt{t})$.

MATERIAŁ I METODY

Odczynniki

Preparaty będące przedmiotem badań:

Ibufen (100mg/g soli lizynowej ibuprofenu, żel 10%), Medana Pharma Terpol Group S.A.;

Dolofast (sól lizynowa ibuprofenu, żel 10%), Bracco s.p.a –Milano;

Dolgit (50 mg/g ibuprofenu, żel), Dolorgiet Pharmaceuticals St. Augustin/Bonn;

Nurofen (50 mg/g ibuprofenu, żel), Farmasierra Manufacturing S.L. San Sebastian;

- ibuprofen, Mallinckrodt Chemical;

- sól sodowa ibuprofenu, Sigma;

- sól lizynowa ibuprofenu, Sol. Chem. Italiana;

- sól lizynowa ibuprofenu, Dipharma Francis;
- trietanolamina, Merck Sp. z o.o.

Aparatura:

- reometr cyfrowy typu stożek-płytki DV-III-Brookfield, wersja 3,0 wraz z programem komputerowym „Rheocalc for Windows”;
- termostat łaźniowy PGW E1, Medingen;
- spektrofotometr Nicolet Evolution 300, wersja 1,0, Spectro-Lab;
- cieplarka wodno-elektryczna, Termometal, Spółdzielnia Pracy Urzędów Termotechnicznych Andrzejów;
- waga laboratoryjna, Zakłady Mechaniki Precyzyjnej Radwag.

Badanie szybkości utraty lotnych składowych z hydrożeli [11]

Oznaczenie szybkości utraty lotnych składowych przeprowadzono z powierzchni płytek szklanych (płytki Petriego) o średnicy 55 mm, które pokryto jednolitą warstwą hydrożeli. Płytki umieszczono w cieplarni o temp. $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ z grawitacyjnym obiegiem powietrza i co 15 lub 30 min. oznaczano masę próbki.

Wyznaczenie parametrów lepkościowych wodnych roztworów środków leczniczych [12]

Graniczną liczbę lepkościową (η) wodnych roztworów hydrotropowego adduktu ibuprofenu z lizyną i trietanolaminą oraz soli sodowej ibuprofenu, wyznaczono wg polskiej normy przy użyciu wiskozymetru rozcieńczeniowego Ubbelohde’a. Na tej podstawie wyliczono podstawowe wielkości lepkościowe: M_{η} , R_o , R_{obs} , oraz objętość efektywną Ω hydrotropowego adduktu.

Wyznaczenie parametrów reologicznych badanych hydrożeli [13-15]

Badania reologiczne przeprowadzono w temp. 37°C przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek-płytki firmy Brookfield, DV- III, wersja 3,0 połączonego z termostatem łaźniowym PGW E-1 firmy Medingen.

Badanie kinetyki uwalniania ibuprofenu z hydrożeli przez membranę dializacyjną do modelowego płynu biorczego [16]

Szybkość dyfuzji ibuprofenu z hydrożelowych preparatów przez standardową membranę typu Visking o grubości ściany 0,1 mm i deklarowanej średnicy $d = 25 \text{ A}^\circ$ ($1 \text{ A}^\circ = 1 \cdot 10^{-8} \text{ cm}$) i skórę okołosutkową świni domowej, badano techniką stosowaną do transdermalnych systemów terapeutycznych zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej, USP XXIV i Farmakopei Brytyjskiej [17].

Sposób wykonania oznaczenia

Badany preparat wprowadzano do niszy pojemnika dializacyjnego o objętości $V = \Pi r^2 \cdot h$ ($d = 2r = 5,0 \text{ cm}$, $h = 0,51 \text{ cm}$) równej $10,008 \text{ cm}^3$ i powierzchni wymiany $P_w = \Pi r^2 = 19,625 \text{ cm}^2$. Powierzchnię preparatu pokryto membraną dializacyjną. Całość uszczelniono pokrywą przez dokręcenie nakrętek. Tak przygotowany pojemnik dializacyjny wprowadzono do naczynia zawierającego 1000 cm^3 wody destylowanej. Roztwór nad pojemnikiem mieszano mieszadłem mechanicznym o szybkości nie większej niż 55 obrotów/min. Szybkość procesu wymiany masy na granicy faz, oszacowano poprzez oznaczenie ilości dyfundującego ibuprofenu. Równanie aproksymacyjne przy $p = 0,05$ i $r \geq 0,9988$: $A = 0,0305 \cdot c + 0,1247$, którym opisano zależność między absorbancją (A) a stężeniem środka leczniczego (c) przekształcone do postaci: $c = (A - 0,1247) / 0,0305$, umożliwiło oznaczenie ilości dyfundującego ibuprofenu w funkcji czasu: $c_t = f(t)$

WYNIKI I OMÓWIENIE

Wyniki badania szybkości utraty lotnych składowych

Recepturowe składki rynkowych hydrożeli zawierających ibuprofen zestawiono w tabeli I.

W vehiculum hydrożelowym *Dolgitu*, *Dolofastu* i *Nurofenu* znajduje się alkohol izopropylowy, a receptura *Dolgitu* i *Dolofastu* zawiera dodatkowo olejki eteryczne (tab. I). Wymienione składki recepturowe podczas ekspozycji terapeutycznej będą wspólnie z wodą tworzyć mieszaniny azeotropowe. Pozwala to przewidywać, że podczas aplikacji terapeutycznej w hydrożeli będzie wzrastać ich lepkość, co spowoduje spadek współczynnika dyfuzji środka leczniczego ($D = kT / 6\Pi\eta$). Trudny do oszacowania jest wpływ układu trójetanoloamina/woda zawartego w hydrożelu *Ibufen*, na szybkość utraty lotnych składowych i parametry reologiczne preparatu w czasie jego aplikacji.

Na rycinie1 przedstawiono wyniki badania szybkości utraty lotnych składowych z badanych preparatów, jako przebieg zależności zmiany masy odważki wyrażonej w procentach $((m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\%)$ w funkcji czasu (t, min.): $(m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\% = f(t, \text{min.})$, gdzie: m_0 -masa odważki, m_t - masa odważki po czasie t.

Przebieg powyższych zależności opisany równaniem $y=a+bx$ na poziomie istotności $p=0,05$ przedstawia się następująco:

dla *Ibuprofenu* przy $r=0,9992$: $(m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\% = 1,1751 + 0,2257 \cdot t$ (min.);

dla *Dolofastu* przy $r=0,9977$: $(m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\% = 1,5405 + 0,2286 \cdot t$ (min.);

dla *Dolgitu* przy $r=0,9861$: $(m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\% = 5,8508 + 0,1855 \cdot t$ (min.);

dla *Nurofenu* przy $r=0,9997$: $(m_0-m_t)/m_0 \cdot 100\% = 0,3680 + 0,2401 \cdot t$ (min.).

Liczbowe wartości współczynnika b (eksperymentalnie wyznaczona dla ww warunków stała szybkości $-k(b)$ utraty lotnych składowych) wskazują, że najszybciej lotne składowe traci *Nurofen* ($b(k)=0,2401$). Porównywalną szybkością utraty lotnych składowych charakteryzują się *Ibufen* i *Dolofast* ($b(k)=0,2257$ i $0,2286$), zaś najwolniej traci je *Dolgit* ($b(k)=0,1855$). Jak wynika z tabeli II, po 240 min. ekspozycji *Nurofen* traci z odważki 57,867 % lotnych składowych, *Ibufen* i *Dolofast* w granicach 54,130%-54,866%, zaś *Dolgit* tylko 48,845 %.

Uzyskane rezultaty wskazują, że podczas aplikacji badanych preparatów na skórę zachodzić będą istotne zmiany reologiczne (wzrost lepkości η), w konsekwencji których znacznemu zmniejszeniu będzie ulegał współczynnik dyfuzji D środka leczniczego ($D=kT/6\Pi r\eta$).

Porównawcza ocena parametrów reologicznych hydrożelowych preparatów przed i po ekspozycji w modelowym płynie biornym

W badanych produktach farmaceutycznych środków leczniczych znajduje się w formie hydrotropowego połączenia (soli) z aminokwasem lizyną (*Ibufen*, *Dolofast*) lub w formie soli sodowej (*Nurofen*), a także w postaci roztworu rzeczywistego (*Dolgit*, kwasowa forma środka leczniczego). Stąd też, aby porównawczo oszacować wpływ parametrów reologicznych na rząd wielkości współczynnika dyfuzji D, eksperymentalnie wyznaczono graniczną liczbę lepkościową $GLL, [\eta]$. Powyższe umożliwiło wyliczenie podstawowych wielkości lepkościowych, a w tym hydrodynamicznego promienia - R_{obs} hydrotropowego adduktu ibuprofenu. Rezultaty obliczeń zestawiono w tabeli II.

Promień r cząsteczki ibuprofenu dla formy molekularnego rozdrobnienia (*Dolgit*) oszacowano wg Fedorsa* z zależności: $r = \sqrt[3]{3V/A\pi}$, gdzie V - objętość jednej cząsteczki ibuprofenu [18]. Podstawowe wielkości strukturalne cząsteczki ibuprofenu, w tym jej objętość, przedstawiono w tabeli III. Porównawczo w tabeli III zestawiono również parametry charakteryzujące inne niesteroidowe środki przeciwzapalne.

Liczbowe wartości hydrodynamicznego promienia R_{obs} hydrotropowego adduktu (lizynian, IV-rzędowa sól z trietanolaminą, sól sodowa ibuprofenu) (tab.III), umożliwiły przekształcenie równania Einsteina-Smoluchowskiego: $D = kT/6\pi\eta r$ do postaci:

$D = 7,5897 \cdot 10^{-15} \cdot 1/\eta$ dla lizynianu ibuprofenu;

$D = 10,6743 \cdot 10^{-15} \cdot 1/\eta$ dla IV soli z trójetanolaminą;

$D = 9,2739 \cdot 10^{-15} \cdot 1/\eta$ dla soli sodowej ibuprofenu;

$D = 5,2694 \cdot 10^{-15} \cdot 1/\eta$ dla ibuprofenu, który został rozpuszczony w lipofilowym rozpuszczalniku.

Wyznaczona eksperymentalnie lepkość preparatów przed ekspozycją (po wyciśnięciu z tuby) i po ekspozycji w modelowym płynie biornym (woda), podczas której zachodzi proces dyfuzji środka leczniczego przez modelową granicę faz typu Visking, była podstawą do wyliczenia współczynników dyfuzji D ibuprofenu przed i po ekspozycji.

Na rycinie 2 przedstawiono przebieg zależności między wyliczonym na podstawie pomiarów lepkościowych współczynnikiem dyfuzji (D) ibuprofenu przed ekspozycją hydrożelu, a szybkością ścinania.

Przebieg powyższej zależności między współczynnikiem dyfuzji (D) przed ekspozycją hydrożeli a szybkością ścinania, opisano przy $p=0,05$ równaniami regresji typu: $y=a+bx$. Przyjmują one następującą postać:

-dla *Ibuprofenu*: $D = 0,2291 \cdot 10^{-19} + 1,2747 \cdot 10^{-19} \cdot dv/dx$;

-dla *Dolofastu*: $D = 1,3997 \cdot 10^{-19} + 0,9045 \cdot 10^{-19} \cdot dv/dx$;

-dla *Dolgitu*: $D = 0,1407 \cdot 10^{-19} + 0,5272 \cdot 10^{-19} \cdot dv/dx$;

-dla *Nurofenu*: $D = 3,0096 \cdot 10^{-19} + 1,3952 \cdot 10^{-19} \cdot dv/dx$.

Z przeprowadzonych pomiarów lepkościowych (ryc. 2) wynika, że badane preparaty farmaceutyczne przed ekspozycją w modelowym płynie biornym (po wyciśnięciu z tuby) są układami nienewtonowskimi. Przebieg zależności $D=f(dv/dx)$ (ryc.2) wskazuje, że są to płyny rozrzedzane ścinaniem, dla których naprężenie styczne nie wzrasta symetrycznie w stosunku do zwiększonej mechanicznie szybkości ścinania. Biorąc pod uwagę rząd wielkości zmian stałej szybkości współczynnika dyfuzji można przewidywać, że proces wymiany masy na granicy faz będzie przebiegał najefektywniej z preparatu *Nurofen* ($b(k)=1,3952 \cdot 10^{-19}$) i *Ibuprofen*

($b(k)=1,2747 \cdot 10^{-19}$), nieznacznie mniej efektywnie z *Dolofastu* ($b(k)=0,9045 \cdot 10^{-19}$) i *Dolgitu* ($b(k)=0,5272 \cdot 10^{-19}$). Podczas badania dostępności farmaceutycznej środka leczniczego (dyfuzja przez membranę dializacyjną typu Visking do wody w czasie 240 min.) zauważono, że podczas dyfuzji zwrotnej preparaty wiążą wodę w stosunku do odważki preparatu w ilości: *Ibufen* - 65,97%, *Dolofast* - 81,19%, *Dolgit* -47,13% i *Nurofen* - 40,97%. Wiązanie wody radykalnie zmienia parametry reologiczne preparatów i wpływa na rząd wielkości współczynnika dyfuzji (D_1) środka leczniczego. Przebieg zależności między współczynnikiem dyfuzji (D_1) po ekspozycji hydrożeli a szybkością ścinania, opisano przy $p=0,05$ równaniami regresji. Najwyższe współczynniki korelacji uzyskano:

- dla *Ibufenu* dla równania $y= a+b \log x$ ($r=0,9999$): $D_1=2,3891 \cdot 10^{-19}+3,3828 \cdot 10^{-19} \cdot \log dv/dx$;
- dla *Dolofastu* dla równania $y= a+b \log x$ ($r=0,9949$): $D_1=-18,3850+ 0,5011 \cdot \log dv/dx$;
- dla *Dolgitu* dla równania $\log y=a+b \cdot 1/x$ ($r=0,9522$): $D_1=-17,1947-0,1487 \cdot 1/ dv/dx$;
- dla *Nurofenu* dla równania $y=a+b \cdot x$ ($r=0,8400$): $D_1=9,2800 \cdot 10^{-20}+8,6958 \cdot 10^{-19} \cdot \log dv/dx$.

Biorąc pod uwagę typy równań regresji, przy kryterium maksymalnej wartości współczynnika korelacji r , którymi opisano przebieg powyższych zależności, należy stwierdzić, że proces wymiany masy na granicy faz (Visking, skóra okołosutkowa) przy zwrotnej resorpcji płynu biorczego (wody), będzie miał charakter złożony i indywidualny dla każdego preparatu. W warunkach praktycznej farmakoterapii należy uwzględnić dodatkowo szybkość utraty lotnych składowych na granicy faz (skóra ludzka).

Dyfuzja środka leczniczego (ibuprofenu) z badanych hydrożeli do modelowego płynu biorczego

Ilość dyfundującego środka leczniczego (ibuprofenu) do modelowego płynu biorczego - c_t oznaczono metodą spektrofotometryczną. Wymianę masy na granicy faz dla każdego z badanych preparatów monitorowano poprzez symetryczny pomiar przewodnictwa elektrycznego $\Delta\lambda_{pom}(\mu S)$. Średnie wartości $\Delta\lambda_{pom} = \lambda_{pom} - \lambda_{H2O}$ ($x \pm ts$, $m=3-5$) stanowiły podstawę do prześledzenia zależności: $\Delta\lambda_{pom}= f(t, \text{ min.})$, które umożliwiły oszacowanie właściwości hydrotropowych dyfundującego adduktu w strumieniu jonów. Przebieg zależności $\Delta\lambda_{pom}= f(t, \text{ min.})$ przedstawiono na rycinie 3.

Oznaczona ilość ibuprofenu c_t podczas ekspozycji zbiornika w płynie biorczym w czasie t (240 min.), stanowiła podstawę do wyliczenia współczynnika Q (ilość dyfundującego środka leczniczego przez granicę faz (Visking, skóra okołosutkowa) do modelowego płynu biorczego, w stosunku do jego zawartości w niszy zasobnika (odważka hydrożelu):

$Q=c_t/c_0 \cdot 100\%$). Przebieg zależności między wielkością Q charakteryzującą szybkość dyfuzji ibuprofenu z badanych preparatów do modelowego płynu biorczego a czasem przedstawiono na rycinie 4.

Wyliczenie wielkości $(c_0-c_t)/c_0$ (zawartość ibuprofenu w niszy dializacyjnej) umożliwiło prześledzenie przebiegu regresji w funkcji czasu, co z kolei umożliwiło oszacowanie rzędowości procesu wymiany masy na granicy faz (ryc. 5). Przebieg zależności przedstawionych na rycinie 5 opisano przy $p=0,05$ równaniami regresji, które zestawiono w tabeli IV.

Biorąc pod uwagę liczbową wartość współczynnika korelacji r , z zestawionych równań wynika, że proces dyfuzji strumienia jonów: $\Delta\lambda=f(t)$, a także związany z nim proces uwalniania ibuprofenu: $Q=f(t)$, zachodzi zgodnie z logarytmiczną postacią równania wykładniczego: $y=a+x^b$ ($\log y = a+ b \log x$). Proces wymiany masy (dyfuzja) na granicy faz w funkcji czasu: $c_0-c_t/c_0=f(t)$ przebiega w złożony sposób, którego mechanizm mieści się między kinetyką „0” i „II” rzędu (niewielka różnica w liczbowej wartości współczynnika korelacji r).

Zestawione w tabeli IV równania regresji typu $y=a+bx$ przy $p=0,05$, stanowiły podstawę do wyliczenia wyrażonych w jednostkach umownych (j.u.) pól powierzchni P pod krzywymi przedstawionymi na rycinach 3-5. Z liczbowych wartości P (j.u.) (tab. IV) wynika, że strumień jonów dyfunduje najefektywniej z hydrożelu *Nurofen*, w którym środek leczniczy znajduje się w postaci soli sodowej o najwyższej ruchliwości elektroforetycznej. Znacznie mniejszym P (j.u.) charakteryzują się preparaty *Dolofast* i *Ibufen*, w recepturze których środek leczniczy pozostaje w formie hydrotropowego połączenia z lizyną, a dodatkowo w recepturze *Ibufenu* do sieciowania Carbopolu producenci zastosowali trójetanoloaminę. Oznaczony rząd wielkości $\Delta\lambda_{pom}$ dla *Dolgitu* wskazuje, że środek leczniczy nie znajduje się w formie hydrotropowego adduktu (ibuprofen rozpuszczony w odpowiednio dobranej mieszaninie lipofilowych rozpuszczalników). Powyższe znajduje potwierdzenie w wielkości liczbowej stałej szybkości dyfuzji strumienia jonów: $K_d=0,3845$ dla *Nurofenu*, $K_d=0,2966$ dla *Dolofastu*, $K_d=0,1775$ dla *Ibufenu* i $K_d=0,0186$ dla *Dolgitu*. Z przebiegu zależności $Q=f(t, \text{min.})$ (ryc.3) wynika, że najwięcej środka leczniczego znajduje się w strumieniu jonów dyfundujących z preparatu *Ibufen* ($P=3367,1$ j.u.), znacznie mniej w strumieniu jonów dyfundujących z preparatu *Dolofast* ($P=2112,1$ j.u.) i *Nurofen* ($P=1595,3$ j.u.). Najmniej środka leczniczego uwalnia się z preparatu *Dolgit*, w którego składzie ibuprofen znajduje się w formie molekularnego rozproszenia (lipofilowe medium decyduje o określonej aplikacyjnej rozpuszczalności ibuprofenu) (tab. IV).

Porównawczo przeprowadzono badania nad procesem wymiany masy przez naturalną skórę okołosutkową świni (materiał *in vivo*) z badanymi preparatami do modelowego płynu biorczego - wody (warunki *in vitro*). Przygotowana i wykorzystana do pomiarów skóra okołosutkowa, charakteryzowała się stabilną grubością (h , mm) i stopniem hydratacji oznaczonym po procesie dyfuzji (tab. V).

Przebieg zależności między przewodnictwem elektrycznym $\Delta\lambda_{pom}$ modelowego płynu biorczego narastającym w funkcji czasu t (min.) (ryc. 6), opisano na poziomie ufności $p=0,05$ równaniami regresji, które zestawiono w tabeli V. Oznaczona ilość dyfundującego środka leczniczego c_t i wyliczony współczynnik $(c_0-c_t)/c_0$, stanowiły podstawę do określenia dostępności farmaceutycznej: $Q=c_t/c_0 \cdot 100\% = f(t)$ i rzędowości procesu wymiany masy przez naturalną membranę (skóra okołosutkowa): $(c_0-c_t)/c_0 = f(t)$ (ryc. 7 i 8).

Przebieg powyższych zależności opisano równaniami regresji przy $p=0,05$, które zestawiono w tabeli V. Stanowiły one podstawę do obliczenia P (j.u.) i oszacowania preferencji aplikacyjnych badanych preparatów.

Z przebiegu zależności $\Delta\lambda_{pom}=f(t, \text{ min.})$ i obliczonych P (j.u.) wynika, że strumień jonów najefektywniej przenika przez skórę okołosutkową z preparatu *Nurofen*, gdzie ibuprofen występuje w formie soli sodowej ($P=6017,5$). Z mniejszą intensywnością przenika ibuprofen w formie hydrotropowego adduktu z lizyną, w kolejności z *Ibufenu* ($P=3910,7$ j.u.) i z *Dolofastu* ($P=2132,3$ j.u.). Najmniej efektywnie strumień jonów dyfunduje z preparatu *Dolgit* (ibuprofen w postaci molekularnego rozdrobnienia formy kwasowej).

Z oznaczonej dostępności farmaceutycznej Q w funkcji czasu t (min.) wynika, że najefektywniej ilościowo ibuprofen dyfunduje przez skórę okołosutkową z *Ibufenu* ($P=982,9$), a następnie w kolejności: z *Nurofenu* (829,8), *Dolgitu* (826,3) i *Dolofastu* (155,44).

Opisana równaniami regresji rzędowość procesu wymiany masy przez naturalną granicę faz - skórę okołosutkową, pozostaje w pełnej symetrii w stosunku do sztucznej membrany dializacyjnej typu Viscing, tzn. liczbową wartość współczynnika korelacji nie przesądza definitywnie, czy proces dyfuzji przebiega zgodnie z kinetyką „0”, czy „II” rzędu. Z przeprowadzonych badań eksperymentalnych wynika ilościowe zróżnicowanie procesu wymiany masy między hydrotropowymi formami ibuprofenu: lizynian ibuprofenu > sól sodowa ibuprofenu > ibuprofen w formie cząsteczki kwasu.

WNIOSKI

1. Badane hydrożele w trakcie ekspozycji w temp. 37°C tracą lotne składowe, co związane jest z wysoką zawartością wody, trietanolaminy lub niskocząsteczkowych substancji pomocniczych w ich składzie recepturowym. Po podaniu na skórę, procesowi utraty lotnych składowych z powierzchniowej warstwy preparatu będzie towarzyszył wzrost lepkości strukturalnej - przeciętnie o ok. 50% (ubytek masy hydrożelu mieści się w granicach 48,85-57,87%), co spowoduje obniżenie się dostępności farmaceutycznej.
2. Wyliczone przy wykorzystaniu równania Einsteina-Smoluchowskiego ($D=kT/6\pi\eta r$) teoretyczne współczynniki dyfuzji (D), umożliwiły ocenę wpływu lepkości strukturalnej preparatów na szybkość procesu wymiany masy na granicy faz. Przebieg zależności między współczynnikiem dyfuzji a szybkością ścinania opisany równaniami regresji, umożliwia oszacowanie preferencji badanych preparatów do efektywnej dyfuzji środka leczniczego w warunkach *in vivo*. Przy aplikacji badanych preparatów, należy zwrócić uwagę na fakt zwrotnego wiązania wody przez strukturę hydrożelu (tendencja do odwadniania głębszych warstw skóry).
3. Po ekspozycji badanych hydrożeli w modelowym płynie biorczym ($t=240$ min.), następuje znacząca zmiana ich parametrów reologicznych oraz współczynnika dyfuzji (D_1) środka leczniczego, co ma istotny wpływ na proces wymiany masy na granicy faz. Stąd też przenikanie ibuprofenu w formie hydrotropowego adduktu (*Ibufen*, *Dolofast*, *Nurofen*) lub w formie molekularnego rozdrobnienia formy kwasowej (*Dolgit*) przez standardową membranę typu Viscing i skórę okołosutkową świni przebiega w złożony sposób, którego mechanizm mieści się między kinetyką „0” a „II” rzędu.
4. Przebieg zależności między $\Delta\lambda_{\text{pom}}(\mu\text{S})=t(\text{min.})$ wskazuje, że rząd wielkości strumienia jonów dyfundujących z hydrożelowych preparatów, nie jest symetryczny z wyliczoną dostępnością farmaceutyczną (współczynnik $Q=c_t/c_0 \cdot 100\%$). Z liczbowych wartości P (j.u.) wyliczonych na podstawie zależności: $Q=f(t)$ wynika, że dyfuzja ibuprofenu z hydrożelowych preparatów przebiega najefektywniej, jeśli ibuprofen znajduje się w formie hydrotropowego adduktu z lizyną (*Ibufen*, *Dolofast*). Znacznie mniej efektywnie zachodzi uwalnianie ibuprofenu w formie soli sodowej (*Nurofen*) i molekularnego rozdrobnienia formy kwasowej (*Dolgit*).

LITERATURA

- [1] Sznitowska M., Janicki S.: Promotory wchłaniania substancji leczniczych przez skórę. *Farm. Pol.*, (1991), 47, 7, 391-399.
- [2] Krasowska H.: Skóra jako droga podania leku. *Farm. Pol.*, (1987), 43, 10, 561-571.
- [3] Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E.: Wpływ właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych na ich wchłanianie przez skórę. *Farm. Pol.*, (1995), 51, 5, 185-190.
- [4] Walker R. B., Smith E. W.: The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv. Drug Delivery Rev.*, (1996), 18, 295-301.
- [5] Zubrzycka - Sienkiewicz A.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). *Lek w Polsce*, (2002), 12, 12, 67-84.
- [6] Zgoda M. M., Kołodziejska J., Piechota-Urbańska M.: Wpływ równowagi kwasowo-zasadowej powierzchni skóry na efektywność procesu eksfoliacji wybranymi kwasami karboksylowymi. *Pol. J. Cosmetol.*, (2001), 2, 38-53.
- [7] Zgoda M. M., Piechota-Urbańska M., Kołodziejska J.: Wpływ wybranych klas kosmetyków na cykl przemian aminokwasów w warstwie rogowej naskórka i poziom równowagi kwasowo-zasadowej powierzchni skóry. *Pol. J. Cosmetol.*, (2001), 4, 231-241.
- [8] Abraham M.H., Chadha H., S., Mitchell R.C.: The factors that influence skin penetration of solutes. *J. Pharm. Pharmacol.*, (1995), 47, 8-16.
- [9] Higuchi W.I.: Effects of interacting colloids on transport rates. *J. Pharm. Sci.*, (1964), 53, 5, 532-535.
- [10] Higuchi W.I.: Analysis of data on the medicament release from ointments. *J. Pharm. Sci.*, (1962), 51, 8, 802-804.
- [11] Zgoda M. M., Musiał B., Iwańczyk M.: Wpływ właściwości podłoży hydrożelowych na szybkość dyfuzji niesteroidowych leków przeciwzapalnych do kompartmentu zewnętrznego w warunkach in vitro. *Farm. Pol.*, (2003), 59, 17, 795-802.
- [12] Zgoda M. M., Nachajski M., Woskowicz M., Lukosek M.: Równowagowa solubilizacja diklofenaku przez wodne roztwory produktów oksyetylenowania lanoliny. *Polimery w Medycynie*, (2004), 34, 7, 31-44.
- [13] Zgoda M. M., Kołodziejska J.: Wpływ parametrów reologicznych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z produktów hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu. *Polimery w Medycynie*, (2006), 36, 1, 11-25.
- [14] Thorgeirsdóttir T., Kjoniksen A. L., Knudsen K. D., Kristmundsdóttir Th., Nyström B.:

- Viscoelastic and structural properties of pharmaceutical hydrogels containing monocarpin. Eur. J. Pharm. Biopharm., (2005), 59, 333-342.
- [15] Heard Ch. M., Gallagher S. J., Harwood J., Maquire P.B.: The in vitro delivery of NSAIDs across skin was in proportion to the delivery of essential fatty acids in the vehicle – evidence that solutes permeate skin associated with their salvation cages? Int. J. Pharm., (2003), 261, 165-169.
- [16] Zgoda M. M., Kołodziejska J., Nachajski M.: Lepkość strukturalna hydrożelowych produktów farmaceutycznych a szybkość uwalniania ketoprofenu przez sztuczną i naturalną granicę faz. Pol. J. Cosmetol., (2006), 9, 2, 122-134.
- [17] 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.
- [18] Fedors R. F.: A meted for estimating both the solubility parameters and motor volumes of liquids. Polym. Eng. Sci., (1974), 14, 2, 147-154.

Adres autorów:

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Katedra Farmacji Stosowanej

Zakład Technologii Postaci leku

ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

tel. (042) 677 92 41, w. 241

e-mail: mmzgoda@pharm.am.lodz.pl

Tabela I. Skład recepturowy badanych hydrożeli zawierających ibuprofen

Table I. Prescription composition of the tested hydrogels containing ibuprofen

| Środek leczniczy/substancje pomocnicze Therapeutic agent/adjuvant substances | <i>Ibufen</i> | <i>Dolofast</i> | <i>Dolgit</i> | <i>Nurofen</i> |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------|
| Ibuprofen Ibuprofen | - | - | + | + |
| Sól lizynowa ibuprofenu Ibuprofen lysine salt | + | + | - | - |
| Carbopol 980 Carbopol 980 | + | - | - | - |
| Trietanolamina Triethanolamine | + | - | - | - |
| Poloksamer 407 Poloksamer 407 | - | - | + | - |
| Miglyol 812 Miglyol 812 | - | - | + | - |
| Sol ketal (2,2-dimetylo-4-hydroksymetylo-1,3-dioksolan) Sol ketal (2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan) | - | - | + | - |
| Glikol polietylenowy Polyethylene glycol | + | - | - | - |
| Gliceryna Glycerol | - | + | - | - |
| Hydroksyetyloceluloza Hydroxyethylcellulose | - | + | - | - |
| Wodorotlenek sodu Sodium hydroxide | - | - | - | + |
| Alkohol izopropylowy Isopropyl alcohol | - | + | + | + |
| Alkohol benzylový Benzyl alcohol | - | - | - | + |
| Środki konserwujące Preservatives | + | - | - | - |
| Olejki eteryczne Ethereal oils | - | + | + | - |

Tabela II. Podstawowe wielkości lepkościowe wodnych roztworów hydrotropowych połączeń ibuprofenu

Table II. Basic viscosity values of aqueous solutions of ibuprofen hydrotropic bindings

| Środek leczniczy Therapeutic agent | c_{exp} (g · 100cm ³) | $GLL, [\eta] \cdot 10^{-2}$ | $M\eta$ | $R_0 \cdot 10^{-7}$ (cm) | $R_{obs} \cdot 10^{-8}$ (cm) | $\Omega \cdot 10^{-20}$ (cm ³) | $n_{(s)H_2O}$ = $(M_\eta - M_{cz})/18$ |
|---|--|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------------------------------|---|---|
| Lizynian ibuprofenu ¹⁾ Ibuprofen lysine salt ($M_{cz}=400,48$) | 1,0699 | 8,3316 | 1803,72 | 3,5242 | 2,8774 | 0,9980 | 77,95 |
| Lizynian ibuprofenu ²⁾ Ibuprofen lysine salt ($M_{cz}=400,48$) | 1,1777 | 6,5390 | 1207,72 | 2,8439 | 2,3221 | 0,5245 | 44,84 |
| Ibuprofen+TEA Ibuprofen + TEA ($M_{cz}=355,49$) | 3,1595 | 5,6676 | 953,09 | 2,5057 | 2,0459 | 0,3587 | 33,2 |
| Sól sodowa ibuprofenu Ibuprofen lysine salt ($M_{cz}=228,3$) | 2,3960 | 6,6435 | 1239,85 | 2,8842 | 2,3548 | 5,4695 | 56,19 |
| Ibuprofen (kwas) Ibuprofen (acid) ($M_{cz}=206,30$) | | | | | 4,1443 * | | |

¹⁾ sól lizynowa ibuprofenu, Sol. Chem. Italiana

²⁾ sól lizynowa ibuprofenu, Dipharma Francis

*wyliczono z równania Fedorsa

¹⁾ ibuprofen lysine salt, Sol. Chem. Italiana

²⁾ ibuprofen lysine salt, Dipharma Francis

*calculated from Fedors equation

Tabela III. Podstawowe wielkości topologiczne i termodynamiczne charakteryzujące strukturę wybranych niesteroidowych środków przeciwzapalnych (w tym ibuprofenu)

Table III. Basic topological and thermodynamic values characterising the structure of selected nonsteroidal anti-inflammatory agents (including ibuprofen)

| Parametry struktury The structure parameters | Diklofenak Diclofenac | Ibuprofen Ibuprofen | Ketoprofen Ketoprofen | Naproksen Naproxen | Kwas acetylosalicylowy Acetylsalicylic acid | Kwas salicylowy Salicylic acid |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--|---|
| M_{cz} | 295,11 | 206,30 | 254,30 | 230,3 | 180,20 | 138,10 |
| ΣIC | 3,3964 | 3,3750 | 3,4618 | 3,4776 | 3,4039 | 3,000 |
| ΣSIC | 0,6922 | 0,6749 | 0,6923 | 0,7019 | 0,7749 | 0,7499 |
| $\Sigma \Delta Q_i$ (cal·mol ⁻¹) | 28720 | 20175 | 27955 | 44440 | 20305 | 21350 |
| $\Sigma \Delta V_i$ (cm ³ ·mol ⁻¹) | 203,7 | 179,5 | 195,6 | 176,1 | 129,0 | 91,5 |
| ΔH_f^{app} (kJ·mol ⁻¹) | 44,55 | 21,63 | 23,49 | 29,73 | 27,70 | 30,13 |
| $\delta^{1/2}$ (cal ^{1/2} ·mol ⁻¹) | 11,87 | 10,60 | 11,95 | 15,88 | 12,54 | 15,27 |
| $\delta^{1/2}$ (J ^{1/2} ·cm) | 24,28 | 21,68 | 24,45 | 32,49 | 25,66 | 31,24 |
| HLB_{Requ} | 30,95 | 23,42 | 31,48 | 66,90 | 35,59 | 60,05 |

Tabela IV. Równania regresji opisujące kinetykę i rzędowość procesu dyfuzji ibuprofenu przez sztuczną granicę faz typu Visking

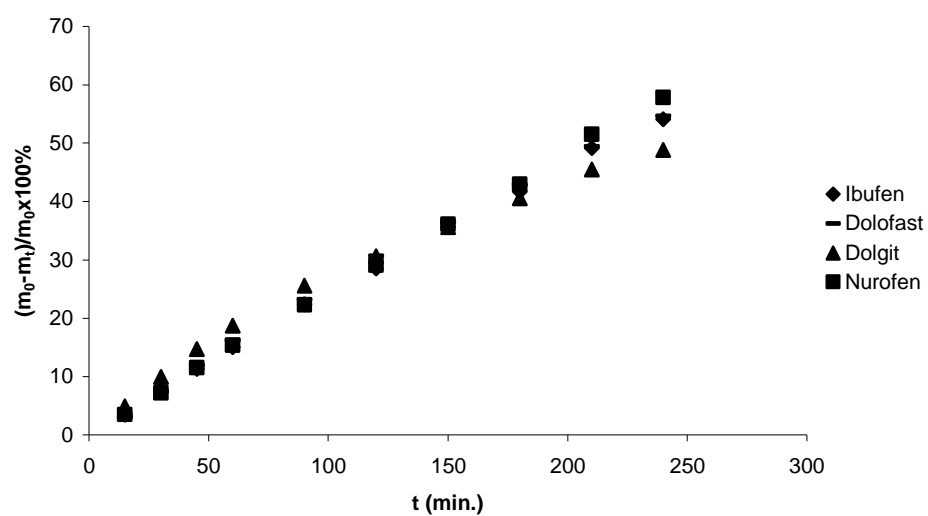
Table IV. Regression equations describing the kinetics and order of ibuprofen diffusion process through artificial phase boundary of Visking type

| Produkt farmaceutyczny Pharmaceutical product | Zależność funkcji Function dependence | Typ równania Type of equation | Współczynniki równania regresji Regression equation coefficient | | Współczynnik korelacji Correlation coefficient r | P (j.u.) P (c.u.) |
|--|--|----------------------------------|--|------------------------|--|----------------------|
| | | | a | b | | |
| <i>Ibufen</i> | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ | 17,8055 | 0,1775 | 0,9633 | 9098,3 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,4803 | 0,5531 | 0,9924 | |
| | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ | 6,1270 | 0,0662 | 0,9673 | 3367,1 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | $-2,2679\cdot 10^{-3}$ | 0,5715 | 0,9934 | |
| | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ | 0,9386 | -6,6236 | 0,9673 | 203,8 |
| | | $1/y=a+b\cdot x$ | 1,0589 | $9,2600\cdot 10^{-4}$ | 0,9839 | |
| <i>Dolofast</i> | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ | 16,5075 | 0,2966 | 0,9866 | 12222,9 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,4473 | 0,6235 | 0,9982 | |
| | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ | 0,9839 | 0,0611 | 0,9868 | 2112,1 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | 1,0130 | 0,8673 | 0,9916 | |
| | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ | 2,0429 | $-6,1186\cdot 10^{-4}$ | 0,9869 | 203,9 |
| | | $1/y=a+b\cdot x$ | -0,2933 | $7,3168\cdot 10^{-4}$ | 0,9929 | |
| <i>Dolgit</i> | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ | 2,0429 | 0,0186 | 0,9630 | 175,8 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | -0,2933 | 0,4589 | 0,9954 | |
| | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ | -0,2109 | $7,9245\cdot 10^{-3}$ | 0,9929 | 175,3 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | -3,3313 | 1,5216 | 0,9734 | |
| | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ | 1,0019 | $-7,8781\cdot 10^{-5}$ | 0,9924 | 223,2 |
| | | $1/y=a+b\cdot x$ | 0,9979 | $8,0186\cdot 10^{-5}$ | 0,9930 | |
| <i>Nurofen</i> | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ | 25,3212 | 0,3845 | 0,9728 | 16749,2 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,6298 | 0,6032 | 0,9905 | |
| | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ | 0,7683 | 0,0496 | 0,9904 | 1595,8 |
| | | $\log y=a+b\cdot\log x$ | -1,0484 | 0,9104 | 0,9954 | |
| | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ | 0,9922 | $-4,9675\cdot 10^{-4}$ | 0,9905 | 209,0 |
| | | $1/y=a+b\cdot x$ | 1,0055 | $5,6877\cdot 10^{-4}$ | 0,9930 | |

Tabela V. Równania regresji opisujące kinetykę i rzędowość procesu dyfuzji ibuprofenu przez naturalną granicę faz – skórę okołosutkową

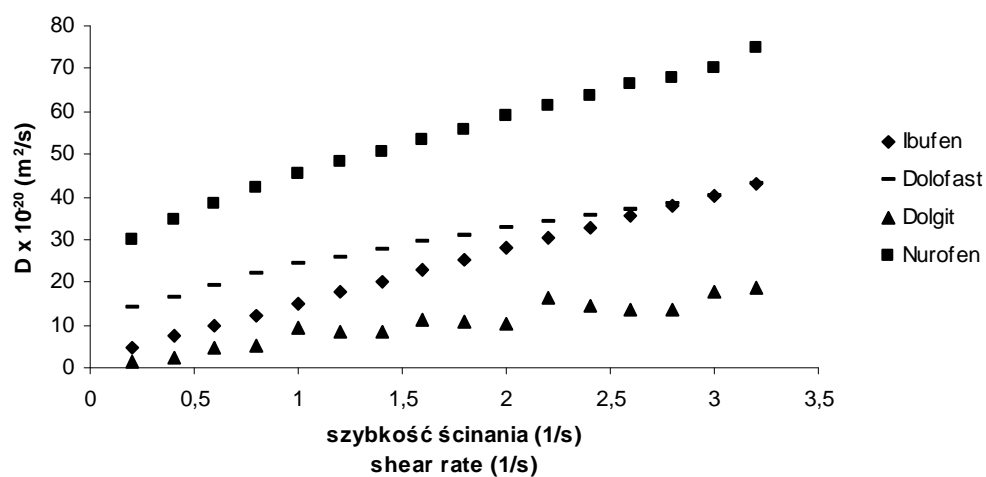
Table V. Regression equations describing the kinetics and order of the process of ibuprofen diffusion through natural phase boundary

| Produkt Product | Parametry granicy faz Phase boundary parameters | Zależność funkcji Function dependence | Typ równania Type of equation | Współczynniki równania regresji Regression equation coefficient | | Współczynnik korelacji Correlation coefficient r | P (j.u.) P (c.u.) |
|--------------------|--|--|-------------------------------------|--|--|--|----------------------|
| | | | | a | b | | |
| Ibufen | h(s)=1,12- 1,22 mm; stopień hydratacji degree of hydration =58,16% | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 1,2265 -0,4768 | 0,1269 0,8149 | 0,9981 0,9938 | 3910,7 |
| | | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,1486 -1,3524 | 0,0331 0,9466 | 0,9965 0,9875 | 982,9 |
| | | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ $1/y=a+b\cdot x$ | 0,9996 0,9992 | $-3,3769\cdot 10^{-4}$ $3,6703\cdot 10^{-4}$ | 0,9948 0,9959 | |
| Dolofast | h(s)=1,18- 1,26 mm; stopień hydratacji degree of hydration =56,96% | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | -0,1238 -1,1581 | 0,0753 1,0126 | 0,9990 0,9992 | 2132,3 |
| | | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | -0,2864 -3,3607 | 0,0100 1,5593 | 0,9851 0,9912 | 155,44 |
| | | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ $1/y=a+b\cdot x$ | 1,0024 0,9974 | $-9,4596\cdot 10^{-5}$ $9,6463\cdot 10^{-5}$ | 0,9790 0,9818 | |
| Dolgit | h(s)=1,15- 1,36 mm; stopień hydratacji degree of hydration =57,49% | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 2,2299 -0,2543 | 0,0214 0,4636 | 0,9673 0,9976 | 1115,5 |
| | | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 2,0782 -0,0846 | 0,0125 0,3167 | 0,9339 0,9526 | 826,3 |
| | | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ $1/y=a+b\cdot x$ | 0,9793 1,0210 | $-1,2024\cdot 10^{-4}$ $1,2867\cdot 10^{-4}$ | 0,9475 0,9503 | |
| Nurofen | h(s)=1,15- 1,33 mm; stopień hydratacji degree of hydration =58,45% | $\Delta\lambda = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,8619 -0,4135 | 0,2030 0,8719 | 0,9987 0,9904 | 6017,5 |
| | | $Q = f(t)$ | $y=a+bx$ $\log y=a+b\cdot\log x$ | 0,5643 0,0717 | 0,0245 $3,3998\cdot 10^{-3}$ | 0,9924 0,9924 | 829,8 |
| | | $(c_0-c_t)/c_0=f(t)$ | $y=a+bx$ $1/y=a+b\cdot x$ | 0,9940 -0,0024 | $-2,3786\cdot 10^{-4}$ $-1,0725\cdot 10^{-4}$ | 0,9861 0,9848 | |



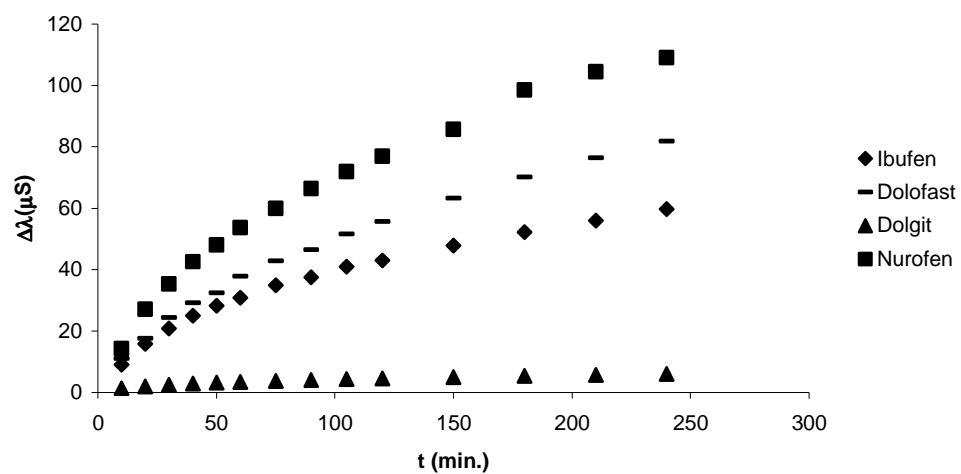
Ryc. 1. Szybkość utraty lotnych składowych z preparatów w temp. 37°C

Fig. 1. The rate of volatile components loss from preparations at temp. 37°C



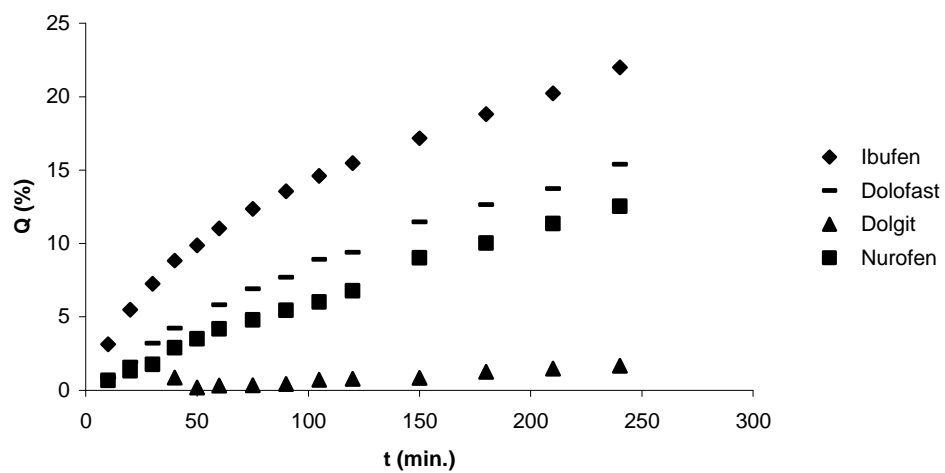
Ryc. 2. Przebieg zależności między wyliczonym współczynnikiem dyfuzji a szybkością ścinania przed ekspozycją preparatów

Fig. 2. The course of the dependence between the calculated diffusion coefficient and shear rate before exposure of the preparations



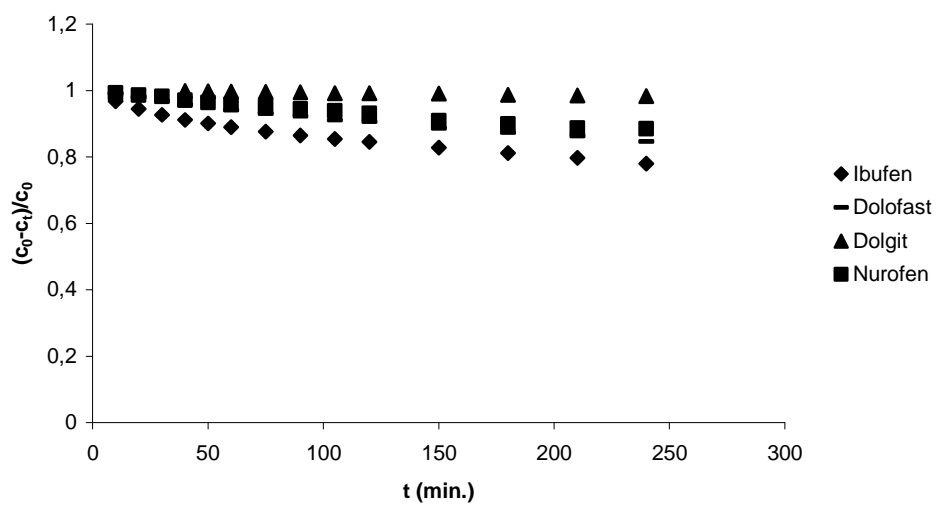
Ryc. 3. Przebieg zależności między przewodnictwem elektrycznym modelowego płynu biorczego a czasem podczas dyfuzji środka leczniczego z hydrożeli przez Visking

Fig. 3. The course of the dependence between electric conductivity of model dialysis fluid and the time of therapeutic agent diffusion from hydrogels through Visking



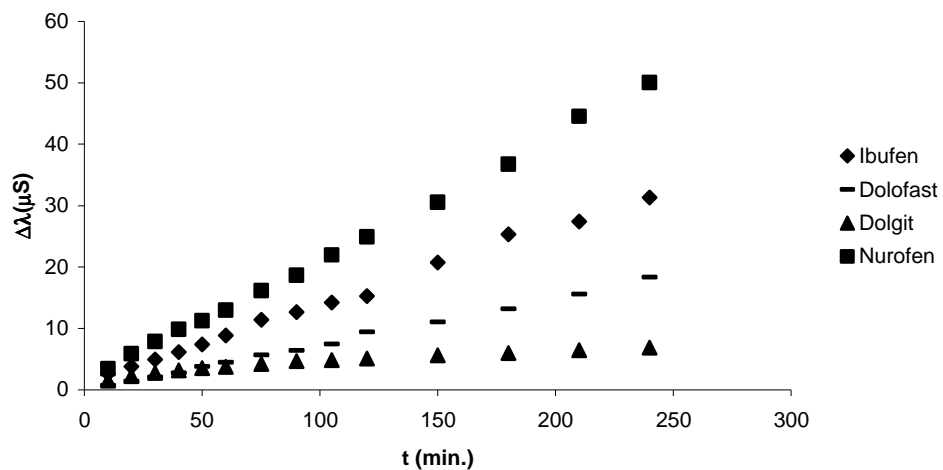
Ryc. 4. Przebieg zależności między dostępnością farmaceutyczną ibuprofenu a czasem (wymiana masy przez Visking) w temp. 37⁰C

Fig. 4. The course of the dependence between ibuprofen pharmaceutical availability and time (mass exchange through Viscing) at 37⁰C



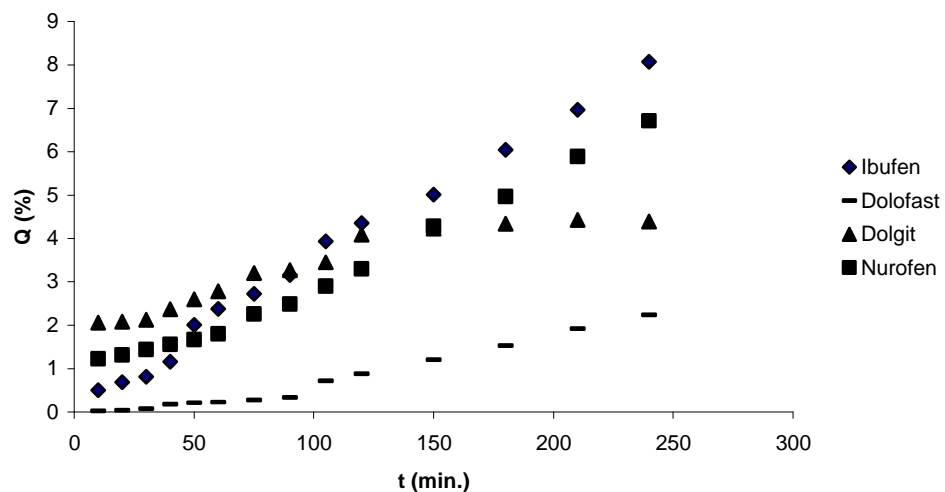
Ryc. 5. Przebieg zależności między zawartością ibuprofenu w niszy dializacyjnej $(c_0 - c_t)/c_0$ a czasem ekspozycji t , podczas procesu wymiany masy przez Visking w temp. 37°C

Fig. 5. The course of the dependence between the content of ibuprofen in dialysis niche $(c_0 - c_t)/c_0$ and the time of exposure t during the process of mass exchange through Visking at 37°C .



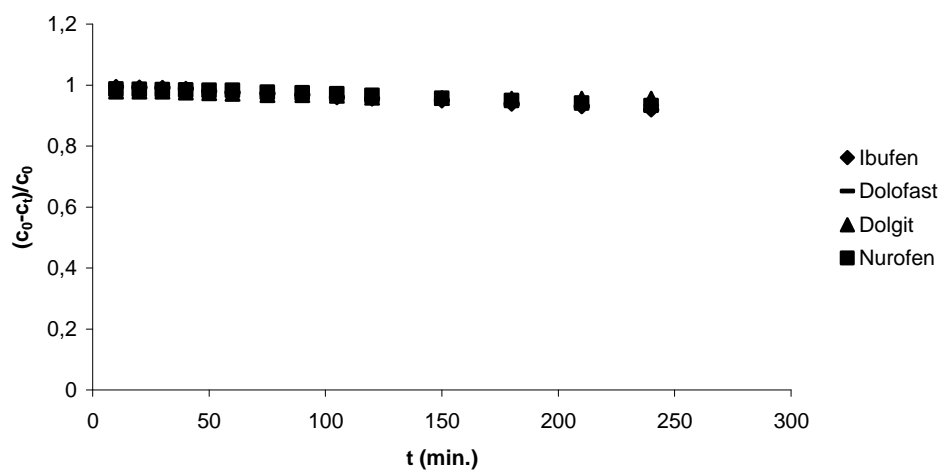
Ryc. 6. Przebieg zależności między przewodnictwem elektrycznym modelowego płynu biorczego a czasem, podczas dyfuzji środka leczniczego z hydrożeli przez skórę okołosutkową

Fig. 6. The course of the dependence between electric conduction of model dialysis fluid and the time of therapeutic agent diffusion from hydrogels through perimastoid dermis



Ryc. 7. Przebieg zależności między dostępnością farmaceutyczną ibuprofenu wyliczoną dla procesu wymiany masy przez skórę okołosutkową w temp. 37°C

Fig. 7. The course of dependence between ibuprofen pharmaceutical availability calculated for the process of mass exchange through perimastoid dermis at 37°C



Ryc. 8. Przebieg zależności między zawartością ibuprofenu w niszy dializacyjnej $(c_0 - c_t)/c_0$ a czasem ekspozycji t , podczas procesu wymiany masy przez skórę okołosutkową w temp. 37°C

Fig. 8. The course of dependence between ibuprofen content in dialysis niche $(c_0 - c_t)/c_0$ and exposure time t during the process of mass exchange through perimastoid dermis at 37°C