

WPLYW WYBRANYCH POLIMERÓW ANIONOWYCH NA ODCZYN WODNYCH ROZTWORÓW TRIETANOLOAMINY

Witold Musiał, Aleksander Kubis

Zakład Technologii Postaci Leku Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Jednym z proponowanych podejść do leczenia i profilaktyki trądziku, jest wiązanie wolnych kwasów tłuszczowych w postaci mydeł z alkoholoaminami. Ze względu na możliwe działanie drażniące alkoholoamin, związane ze stosunkowo wysokim odczynem ich wodnych roztworów, proponuje się wiązanie alkoholoamin w kompleksy z polimerami kwasowymi. Jedną z lepiej poznanych alkoholoamin jest trietanolamina. Do jej zobojętniania zastosowano Carbopole, Eudragity, kwas alginowy i pektynę. Podczas zobojętniania rozproszonych polimerów roztworem trietanolaminy, można zaobserwować różnice w przebiegu krzywej zobojętniania pomiędzy poszczególnymi związkami makrocząsteczkowymi. Odczyn roztworu trietanolaminy o stężeniu 0,1 mol/l wynosi 10,51, natomiast po całkowitym zobojętnieniu polimerami anionowymi, takimi jak Carbopole, Eudragity, kwas alginowy i pektyna, przyjmuje wartości pH od 3,88 dla układu zobojętnianego kwasem alginowym do ok. 8,50 dla układu zobojętnianego Eudragitem S-100. Związanie trietanolaminy z polimerami anionowymi w postaci kompleksów prowadzi do obniżenia jej odczynu, przy czym można znaleźć zakres pH, w którym preparat zawierający polimer i trietanolaminę, będzie miał odczyn odpowiadający odczynowi fizjologicznemu skóry.

Słowa kluczowe: trądzik, pH, polimery anionowe, trietanolamina, łój skórny

WSTĘP

Jednym z proponowanych podejść do leczenia i profilaktyki trądziku, jest wiązanie wolnych kwasów tłuszczowych w postaci mydeł z alkoholoaminami [1-5]. Alkoholoaminy, dyfundując do przewodów gruczołów łojowych, tworząc mydła aminowe, zmieniają lipofilowe właściwości łoju na hydrofilowe. W wyniku wiązania wody przez powstające mydła, łój skórny zwiększa swoją objętość. Powodowałoby to jego ewakuację z przewodów łojowych, czyli ich oczyszczenie wraz z jednoczesnym usunięciem bakterii. Wiązanie wolnych kwasów tłuszczowych powinno łagodzić ich działanie drażniące na nabłonek przewodu łojowego, zapobiegając jego rogowaceniu. Ze względu na możliwe działanie drażniące alkoholoamin, związane ze stosunkowo wysokim odczynem ich wodnych roztworów, proponuje się ich wiązanie w kompleksy z polimerami kwasowymi.

Jedną z lepiej poznanych alkoholoamin jest trietanolamina. W krajach anglosaskich często jako składnik miejscowo działających kremów lub maści stosuje się salicylan trietanolaminy w ilości 10% [6]. Na polskim rynku pojawił się ostatnio preparat o charakterze żelu karbopolowego z mleczanem etakrydyny, do podawania na rany i błony śluzowe, zawierający jako substancję pomocniczą trietanolaminę [7]. Trietanolaminę wykorzystano także w żelu przeciwtrądzikowym z klindamycyną, przeznaczonym do podawania na zmienioną chorobowo skórę [8]. Trietanolamina jest również stosowana w

postaci boromleczanu jako środek przeciwgrzybiczy w weterynarii [9], a aktywność przeciwgrzybiczą trietanolaminy i innych alkoholoamin potwierdzają badania Barana i Witka [10]. Polimery jonowe mają szerokie zastosowanie jako substancje przedłużające działanie leku oraz jako substancje do wytwarzania postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu. Wśród polimerów badanych i wykorzystywanych w preparatyce farmaceutycznej pod kątem wiązania substancji leczniczych, są między innymi polimery kwasu akrylowego – Carbopole, polimery i kopolimery kwasu metakrylowego – Eudragity oraz polimery pochodzenia naturalnego takie jak kwas alginowy czy pektyna.

MATERIAŁY I METODY

Materiały

Tris-(2-hydroksyetylo)-amina (trietanolamina, TEA) (Sigma – Aldrich), polimery kwasu akrylowego poprzecznie sieciowane pentaerytrytolem: Carbopol 934P®, Carbopol 971P® i Carbopol 980® (BF Goodrich, Niemcy), kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego: Eudragit L-100®, Eudragit L-100-55® i Eudragit S-100® (Roehm, Niemcy), kwas alginowy z *Macrocystis pyrifera* (Sigma – Aldrich), pektyna z owoców cytrusowych (Sigma – Aldrich), woda demineralizowana i podwójnie destylowana.

Metody

Wyznaczanie równoważników molowych badanych polimerów anionowych

Równoważnik molowy polimeru kwasowego, a więc masę polimeru w gramach wiążącą 1 mol mocnej zasady, można obliczyć na podstawie miareczkowania tego polimeru w układzie wodnym za pomocą mianowanego roztworu mocnej zasady np. wodorotlenku sodu. Normy farmakopealne europejskie i amerykańskie podają metody oznaczeń zawartości grup kwasowych w takich polikwasach jak Carbopole i Eudragity oraz kwas alginowy i pektyna. Wyznaczenie równoważników pozwala przewidywać punkt końcowy miareczkowania innymi substancjami o charakterze zasad oraz ilość substancji zasadowej, konieczną do zobojętnienia grup kwasowych polimeru.

Oznaczenie równoważników molowych Carbopoli

W badaniach Carbopoli postępowanie to prowadzono analogicznie jak Barreiro i wsp.[11] oraz French i wsp. [12] Oznaczenia zawartości grup karboksylowych oraz wyliczenia równoważnika molowego Carbopoli, dokonano według metody zawartej w Farmakopei Europejskiej IV. Odważano dokładnie 0,120 g polimeru i rozpraszano w 400 ml wody mieszając intensywnie przez 15 min za pomocą mieszadła magnetycznego. Następnie miareczkowano 0,2 mol/l roztworem wodorotlenku sodu, a PKM wyznaczano potencjometrycznie, za pomocą elektrody kombinowanej.

Zbliżając się do przewidywanego PKM zwiększano dokładność pomiaru, stosując mniejsze objętości roztworu zasady. Po każdej porcji 0,2 mol/l roztworu wodorotlenku sodowego, mieszano zawartość zlewki przez 1 min. Jeden mililitr roztworu 0,2 mol/l wodorotlenku sodowego odpowiadał 9,0 mg grup karboksylowych (COOH) [13].

Oznaczenie równoważników molowych Eudragitów

Oznaczenia reszt kwasu metakrylowego w Eudragitach oraz wyliczenia na ich podstawie równoważników molowych polimeru, dokonano według Farmakopei Europejskiej IV. 1,000 g polimeru kwasu metakrylowego rozpuszczano w mieszaninie 40 ml wody i 60 ml 2-propanolu. Mieszaninę miareczkowano za pomocą 0,5 mol/l roztworu wodorotlenku sodowego. Punkt końcowy miareczkowania określano na podstawie zmiany barwy wskaźnika – fenoloftaleiny. 1 ml 0,5 mol/l roztworu wodorotlenku sodu odpowiadał 43,05 mg reszt kwasu metakrylowego ($C_4H_6O_2$) [14].

Oznaczenie równoważnika molowego kwasu alginowego

Oznaczenie zawartości grup karboksylowych w kwasie alginowym przeprowadzono według Farmakopei Europejskiej IV. Dokładnie zważone 0,2500 g kwasu alginowego rozpraszano w 25 ml wody, a następnie dodawano 25 ml 0,1 mol/l roztworu wodorotlenku sodu. Nadmiar wodorotlenku sodu odmiareczkowano 0,1 mol/l kwasem solnym w obecności fenoloftaleiny jako wskaźnika. Jeden mililitr 0,1 mol/l roztworu wodorotlenku sodu odpowiadał 4,502 mg grup karboksylowych ($COOH$) [15].

Oznaczenie równoważnika molowego pektyny

Farmakopea Europejska IV nie podaje przepisu na oznaczanie zawartości kwasu galakturonowego, grup metoksyloowych, względnie grup karboksylowych w pektynie. Według Farmakopei Stanów Zjednoczonych XXIII można te wartości oznaczyć poprzez miareczkowanie rozpuszczonej pektyny 0,5 mol/l wodorotlenkiem sodu. Wyróżnia się tutaj miareczkowanie wstępne (initial titer), w którym dochodzi do zobojętnienia wolnych grup karboksylowych. Następnie w ciągu 15 min. przeprowadza się hydrolizę estrowo związanych grup metoksy 20,0 ml 0,5 mol/l wodorotlenkiem sodowym, który zobojętnia się później 20,0 ml 0,5 mol/l kwasem solnym.

Drugi etap miareczkowania (saponification titer) 0,5 mol/l wodorotlenkiem sodowym, wskazuje zawartość grup metoksyloowych w badanej próbce. W celu wyznaczenia masy równoważnikowej opartej na zawartości wolnych grup karboksylowych w pektynie, wykonano tzw. miareczkowanie wstępne (initial titer) i na jego podstawie obliczano równoważnik molowy pektyny. Każdy mililitr 0,5 mol/l roztworu wodorotlenku sodowego odpowiadał 97,07 mg reszty kwasu galakturonowego ($C_6H_{10}O_7$) [16].

Oznaczanie wpływu polimerów anionowych na odczyn roztworu trietanolaminy

Oddziaływania pomiędzy protonami, a makrocząsteczkami mają bardzo złożony charakter. Polikwas metakrylowy o masie cząsteczkowej 139 tys., zbliżony strukturą do badanych polimerów kwasowych, posiada ok. 1600 miejsc wiązania protonów [17]. Stąd reakcje zobojętniania polimerów anionowych można rozważać wg Rossottiego, „kompensując złożoność układu poprzez uproszczenie sposobu ujęcia” [18]. Jak podano we wstępie roztwory badanych polimerów anionowych stanowią skomplikowane układy, które można jednak traktować jak roztwory polielektrolitów i próbować np. wyznaczyć ich kwasową stałą dysocjacji jako prostą funkcję odczynu i stopnia dysocjacji, zależnego od rozwinięcia cząsteczki polimeru w układzie wodnym [19].

Metoda miareczkowania potencjometrycznego była stosowana przez wielu autorów, w celu badania zjawisk zachodzących pomiędzy makrocząsteczką i związaną z nią substancją leczniczą [20]. Metoda ta może być stosowana w przypadku badań wodnych preparatów

żelowych, zawierających połączenia polielektrolitów z różnymi substancjami leczniczymi o charakterze przeciwjónów. Dodatkową jej zaletą jest fakt, że obecność wody w układzie nie stanowi przeszkody w prowadzenia pomiarów. Crea i wsp. wykazali metodą miareczkowania pH-metrycznego wiązanie polimerów anionowych, takich jak kwas poliakrylowy i kwas polisulfonowy z diaminami [21].

Zmiany odczynu trietanolaminy wyznaczano na podstawie danych z pięciokrotnego miareczkowania potencjometrycznego czystej, odgazowanej wody za pomocą 0,1 mol/l roztworu trietanolaminy. Zmiany odczynu roztworów polimerów, wyznaczano na podstawie danych z pięciokrotnego miareczkowania pehametrycznego rozproszeń polimerów 0,1 mol/l roztworem trietanolaminy. Naważkę polimeru rozpraszano w wodzie i miareczkowano roztworem trietanolaminy. Pomiarów odczynu dokonano przy użyciu potencjometru pH 302 (Hanna Instruments, USA) z elektrodą zespoloną ESAgP-301 W (Eurosensor, Polska), z dokładnością do 0,01 jednostki pH.

W przypadku Carbopoli wykorzystano pomiary dokonane w trakcie ich miareczkowania metodą farmakopealną. Metodę farmakopealną zmodyfikowano w przypadku Eudragitów, poprzez zamianę zalecanej przez Farmakopeę Europejską mieszaniny wody i rozpuszczalnika organicznego – 2-propanolu na czystą wodę. Pozwoliło to na jednoznaczny odczyt pH w warunkach zbliżonych do układów przewidywanych do stosowania na skórę. Obecność 2-propanolu w miareczkowanej mieszaninie pozwala na natychmiastowe rozpuszczenie Eudragitu. W obecności samej tylko wody Eudragit rozpuszcza się po dodaniu kolejnych porcji titranta, podobnie jak kwas alginowy.

Otrzymane wyniki pomiarów poddano analizie wariancji (ANOVA), z zastosowaniem klasyfikacji prostej [22].

WYNIKI I DISKUSJA

Odczyn rozproszeń badanych polimerów

W tabeli 1 przedstawiono odczyn i przewodnictwo badanych polimerów w wodzie oraz odczyn wodnego roztworu 0,1 mol/l trietanolaminy. Carbopole z łatwością ulegały rozpuszczeniu w wodzie, nieznacznie pęczniejąc. Odczyn ich roztworów był zdecydowanie kwaśny i wynosił od 3,65 do 3,93. Zarówno Eudragity jak i kwas alginowy nie rozpuszczały się w wodzie, zaś odczyn roztworu nad osadem wynosił od 4,98 dla Eudragitu L-100 do 5,08 dla Eudragitu S-100. Odczyn roztworu nad osadem kwasu alginowego wynosił 3,34.

Tabela 1. Odczyn pH i przewodnictwo badanych polimerów w wodzie

Table 1. pH and conductivity of the investigated polymers in water

Polimer	Naważka ⁽¹⁾ [mg]	Woda [g]	pH
Carbopol 934	398,2	do 100,0	3,65
Carbopol 971	394,5	do 100,0	3,74
Carbopol 980	359,4	do 100,0	3,93
Eudragit L-100 ⁽²⁾	897,1	do 100,0	4,98
Eudragit L-100-55 ⁽²⁾	896,4	do 100,0	4,96
Eudragit S-100 ⁽²⁾	1514,0	do 100,0	5,08
Kwas alginowy ⁽²⁾	1163,8	do 100,0	3,34
Pektyna	2715,1	do 100,0	3,46
Trietanolamina	1149,0	do 100,0	10,51

- (1) Naważki polimerów odpowiadały 0,005 mola w przeliczeniu na zawartość grup karboksylowych
Weighed portions of polymers corresponded to 0.005 mole in conversion into the contact of carboxyl groups
- (2) Odczyn pH mierzony w roztworze nad osadem polimeru
PH of the solution above polymer sediment

Wpływ roztworu trietanolaminy na odczyn roztworów badanych polimerów kwasowych

Na rycinie przedstawiono wpływ dodatku trietanolaminy na odczyn wody oraz rozproszeń polimerów. Zmiany odczynu roztworu wodnego trietanolaminy wraz ze wzrostem jej stężenia zaznaczono na wykresie rombami. Po dodaniu 2 ml 0,1 mol/l roztworu trietanolaminy do 250 ml wody, odczyn gwałtownie wzrasta przyjmując wartości bliskie 9,50, a następnie nieznacznie zwiększa się wraz z dodawaniem kolejnych porcji roztworu trietanolaminy.

Podczas zobojętniania rozproszeń polimerów roztworem trietanolaminy, można zaobserwować różnice w przebiegu krzywej zobojętniania, pomiędzy poszczególnymi związkami makrocząsteczkowymi.

Najwyraźniejszy punkt końcowy miareczkowania (PKM), obserwuje się w przypadku polimerów pochodzenia naturalnego. pH roztworów tych polimerów zmienia się od ok. 3,5 do ok. 8,5. Początkowo przebieg zmian pH jest niemal równoległy do osi odciętych. Dopiero ok. pH 4,75 obserwuje się szybszy przyrost pH wraz z dodatkiem kolejnych porcji titranta, tj. roztworu trietanolaminy. Po osiągnięciu wartości ok. 7,50, wzrost pH staje się bardziej łagodny. PKM dla kwasu alginowego i pektyny oznacza się w zakresie pH od 4,75 do 7,50. Intensywny wzrost odczynu w zakresie 3,5-4,0, należy wiązać z rozpuszczeniem w wodzie niedysocjowanej frakcji kwasu alginowego i powstaniem jego soli trietanolamoniowej.

W przypadku Eudragitów początkowo zmiany pH zachodzą gwałtownie. Dodanie już 0,5 ml 0,1 mol/l roztworu trietanolaminy do rozproszeń Eudragitów L-100, L-100-55 i S-100, przyczynia się do wzrostu odczynu o ok. 2 jednostki pH. Przyrost ten jest spowodowany oddziaływaniem wolnych grup karboksylowych początkowo nie rozpuszczonego polimeru z trietanolaminą. W dalszym etapie zobojętniania, Eudragity charakteryzują się zdecydowanie łagodniejszym przebiegiem krzywej zobojętniania. PKM można identyfikować w zakresie pH od 7,0 do 8,0 dla Eudragitów serii L-100 i L-100-55, oraz w zakresie od 7,5 do 8,5 dla Eudragitu S-100, charakteryzującego się niższą od pozostałych zawartością grup karboksylowych.

Krzywa zobojętniania Carbopoli przebiega łagodnym łukiem, z PKM zaznaczonym ok. pH 7,5. Wartości pH wzrastają od ok. 3,5 do ok. 8,5.

Jak to przedstawiono w tabeli 1, pH 0,1 mol/l roztworu trietanolaminy zdecydowanie odbiega od odczynu fizjologicznego skóry, a nawet od pH obojętnego, przyjmując wartość ok. 10,51.

Związanie trietanolaminy z polimerami anionowymi w postaci kompleksów, prowadzi do obniżenia jej odczynu, co przedstawiono na rycinie. Jak widać z wykresu można znaleźć zakres pH, w którym preparat zawierający polimer i trietanolaminę będzie miał odczyn odpowiadający odczynowi fizjologicznemu skóry.

W celu potwierdzenia możliwości obniżenia odczynu trietanolaminy za pomocą polimerów anionowych sporządzono serię preparatów, w których zastosowano równomolowe ilości polimerów anionowych i trietanolaminy. Bezpośrednie pomiary pH otrzymanych preparatów, potwierdziły możliwość otrzymania układów o odczynie zbliżonym do obojętnego, oraz o odczynie fizjologicznym skóry. Odczyn poszczególnych preparatów przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wpływ polimeru buforującego na średni odczyn badanych preparatów, przy równomolowym stosunku polimeru anionowego i trietanolaminy

Table 2. The influence of a buffer polymer on mean pH of the investigated formulations with equimolar ratio of anionic polymer and triethanolamine

Polimer	Carbopol 934	Carbopol 971	Carbopol 980	Kwas alginowy	Eudragit L-100	Eudragit L-100-55	Eudragit S-100	Pektyna
PH	7,12	7,08	7,32	3,88	7,52	7,43	7,80	6,29

Odczyn roztworu trietanolaminy o stężeniu 0,1 mol/l wynosi 10,51, natomiast po całkowitym zobojętnieniu polimerami anionowymi, takimi jak Carbopole, Eudragity, kwas alginowy i pektyna, przyjmuje wartości pH od 3,88 dla układu zobojętnianego kwasem alginowym do 7,80 dla układu zobojętnianego Eudragitem S-100.

WNIOSKI

Polimery kwasowych, takie jak poprzecznie sieciowane pentaerytrytolem polimery kwasu akrylowego, tj. Carbopole 934, 971 i 980, kopolimery kwasu akrylowego, tj. Eudragity L-100, L-100-55 i S-100, oraz pektyna i kwas alginowy, mogą znaleźć zastosowanie jako czynniki buforujące trietanolaminę przeznaczoną do zastosowań dermatologicznych.

LITERATURA

- [1] Musiał W., Kubis A.: Aktywność trietanolaminy i trometamolu jako czynników penetrujących sztuczny łój skórny. Farm. Pol. (2000) ,56, 123-126.
- [2] Musiał W., Kubis A.: The activity of trometamol used as a factor penetrating artificial skin tallow, [w:] 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV/APGI, Berlin (2000), 679-680.
- [3] Kubis A., Musiał W.: Methacrylic acid-acrylic acid copolymers as factors buffering triethanolamine interacting with artificial skin sebum, [w:] 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV/APGI, Florence (2002), 1219-1220.
- [4] Kubis. A., Musiał W., Biul. Urz. Pat. P-345484 (2002), 17, 747.
- [5] Musiał W., Kubis A., Biul. Urz. Pat. P-345485 (2002) 17, 747.

- [6] Salicylic Acid Preparations, [w:] Drug Facts and Comparisons, Lippincott Company, St. Louis (1991), 2185.
- [7] Informacja producenta, Świadectwo Rejestracji MZ Nr 8956
- [8] Informacja producenta, Świadectwo Rejestracji MZ Nr 9238
- [9] Tierarzneimittel Kompendium der Schweiz, Institut für Veterinärpharmakologie und Toxikologie, Zürich (2001), 821.
- [10] Witek R., Kubis A., Nespiak A., Baran E.: Mykosen. A fungistatic effect of some aliphatic amines. (1979) 22, 352-358.
- [11] Barreiro-Iglesias R., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A.: J. Contr. Rel. Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. (2001), 77, 59-75.
- [12] French D. L., Himmelstein K. J., Mauger J. W.: J. Contr. Rel. Physicochemical aspects of controlled release of substituted benzoic and naphthoic acids from Carbopol® gels. (1995) 37, 281-289.
- [13] Carbomers, [w:] European Pharmacopoeia 4th Ed., Council of Europe, Strasbourg (2001), 557.
- [14] Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1), Methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer (1:1), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:2), [w:] European Pharmacopoeia 4th Ed., Council of Europe, Strasbourg (2001), 1549-1552.
- [15] Alginic acid, [w:] European Pharmacopoeia 4th Ed., Council of Europe, Strasbourg (2001), 604.
- [16] Pectin, [w:] The United States Pharmacopoeia 23rd Ed., The National Formulary 18th Ed., United States Convention, Rockville (1995), 1161-1162.
- [17] Marinsky J. A.: Coord. Chem. Rev. Ion binding in charged polymers. (1976), 19, 125.
- [18] Rossotti H.: The study of ionic equilibria, an introduction, Longmann, London (1978), 79.
- [19] Jonsson B., Lindmann B., Holmberg K., Kronberg B.: Polymers in Solution, [w:] Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions, John Wiley and Sons, Chichester (2001), 182-184.
- [20] Inczedy J.: Równowagi kompleksowania w chemii analitycznej, Warszawa (1979), 26-30, 68-75.
- [21] Crea F. et al.: Talanta. Binding of acrylic and sulphonic polyanions by open-chain polyammonium cations (2001) 53, 1241-1248.
- [22] Zimmermann I., Versuchsplanung und Auswertung, [w:] Pharmazeutische Technologie, Springer Verlag, Berlin-New York (1998), 30-118.

Adres autorów:

Zakład Technologii Postaci Leków
 Akademii Medycznej
 ul. Szewska 38/39, 50-139 Wrocław
 tel. (071) 784 0315
 e-mail: witold@bf.uni.wroc.pl