

Hydrożele w recepturze aptecznej leków dermatologicznych

Bianka Jacyna¹, Bartosz Maciejewski¹, Małgorzata Sznitowska¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: malgorzata.sznitowska@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.01.23

Zaakceptowano: 2020.01.31

Opublikowano: 2020.02.15

DOI

10.32383/farmpol118356

ORCID

Bianka Jacyna (ORCID iD: 0000-0001-7614-7904)

Bartosz Maciejewski (ORCID iD: 0000-0002-8195-9883)

Małgorzata Sznitowska (ORCID iD: 0000-0003-0866-0452)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Hydrogels – compounded dermatological preparations

Hydrogels are a physicochemical system in which an aqueous phase is gelled with a certain gelling polymer. They can make a good alternative to conventional lipophilic or absorption ointment bases, especially if the medicine should be administered to mucosa, because the gelling polymers interact with a mucose what results in mucoadhesion. The use of a hydrogel is preferred to lipophilic ointments in severe inflammations, exudative wounds, acne, oily skin or when the application area on the skin is hairy. Hydrogels also provide a cooling sensation on the skin, when water evaporates and this process is endothermic. Hydrogels are relatively popular also in a compounding practice in other countries, such as USA, where various types of commercially-made hydrogel bases are available. Despite the fact that hydrogels are accepted by law as compounded dosage forms, in Poland they have not been prepared in pharmacies because neither such bases nor suitable polymers are formally registered excipients for drug compounding, and the registration procedure is similar to the one for drug products authorization. The article describes hydrogels as there are first such materials available for pharmacists who are involved in compounding practice. Three gel-forming polymers: methylcellulose, hypromellose and hydroxyethylcellulose and hydrogel bases dedicated for drug compounding are characterized. Several examples of preparations with various active substances are presented and methods of their preparations are proposed. A dermatological base, Celugel, composed of hydroxyethylcellulose and recently registered in Poland for pharmacy compounding is also presented. Special attention is given to methods of hydrogel preparation, depending on the solubility profile of a certain type of polymer. Stability of the compounded hydrogels is discussed, especially regarding microbiological quality and the presence of preservatives. The benefits of these formulations are indicated including a relatively low cost of the hydrogel bases resulting from a low content of the polymers.

Keywords: dermatology, hydrogel, ointment, compounding.

© Farm Pol, 2020, 76(1): 57–62

Charakterystyka i zastosowanie hydrożeli

Jednym z rodzajów preparatów stosowanych na skórę są hydrożele (żele hydrofilowe) – powstałe preparaty do podania zarówno na skórę, jak również na błony śluzowe lub na rany. Mogą być też wprowadzane do jam ciała. Zgodnie z definicją Farmakopei Europejskiej (oraz odpowiadającej jej Farmakopei Polskiej), hydrożele to najczęściej mieszanina wody z glicerolem lub glikolem propylenowym żelowana za pomocą odpowiednich polimerów. Stosowane polimery to pochodne celulozy i karbomery, rzadziej poloksamery lub skrobia. Jako hydrożele klasyfikowane są także dyspersje wodne nieorganicznych substancji, jak np. krzemiany magnezowo-glinowe, ale mają one bardzo małe praktyczne znaczenie i nie będą omawiane w tym artykule.

Hydrożele stanowią atrakcyjną alternatywę dla podłoży lipofilowych oraz absorpcyjnych (maści, kremów), jak również mają szereg zalet aplikacyjnych, m.in. nie pozostawiają tłustego filmu na skórze po aplikacji, są łatwo zmywalne wodą, a przede wszystkim wykazują mukoadhezję [1]. W przeciwieństwie do maści, hydrożele są podłożem z wyboru np. w leczeniu oparzeń, zmian wysiękowych czy też w trądziku. Znajdują również zastosowanie w przypadku konieczności aplikacji substancji leczniczej na owłosioną skórę głowy. Ciekawym, nowym zastosowaniem hydrożeli jest podanie doustne – w tej formie mogą być podawane leki pediatryczne, jako alternatywa syropów. Ponadto z polimerów żelujących można sporządzać roztwory o zwiększonej lepkości – jako nowoczesne fazy rozpraszające dla zawiesin doustnych.

Po aplikacji hydrożelu na skórę następuje parowanie wody, z czego wynikają kolejne efekty: odczuwalny jest efekt chłodzący (parowanie jest zjawiskiem endotermicznym), a pozostała błonka suchego filmu ma zdolność chłonięcia wysięku. Pacjent stosujący hydrożel na skórę przesuszoną może w wyniku tych zjawisk odczuć jednak dalszy efekt wysuszający. Mimo że woda w hydrożelu stanowi czasami ponad 95% masy, to forma ta nie da działania nawilżającego. Aby wysychanie hydrożelu po aplikacji lub w pojemniku podczas przechowywania było mniej gwałtowne, dodaje się do niego glicerol jako substancję pomocniczą.

Wśród preparatów handlowych w formie hydrożelu bardzo popularne są produkty zawierające NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (diklofenak, naproksen, ibuprofen), substancje przeciwobrzękowe (np. octanowinian glinu) czy też heparynę. Popularne są również żele do stosowania w jamie ustnej, np. w przypadku infekcji, stanu zapalnego, przy łagodzeniu bólu (np. podczas ząbkowania u niemowląt).

Typ podłoża, w jakim podana zostaje substancja lecznicza ma duże znaczenie dla jej uwalniania,

a w konsekwencji wchłaniania i osiągnięcia efektu terapeutycznego. Nie jest jednak łatwe jednoznaczne określenie, które podłoże jest najkorzystniejsze dla danej substancji leczniczej. Z reguły można uznać, że substancje lipofilowe będą łatwiej ulegały wchłanianiu z podłoży o charakterze hydrofilowym (np. hydrożeli) [2]. Najważniejszą rolę dla wchłaniania substancji leczniczych odgrywa jednak obecność glicerolu, glikolu propylenowego lub etanolu, będących promotorami wchłaniania (sorpcji) [3]. Substancje te często są dodawane do hydrożeli, a ich funkcje są także technologiczne i aplikacyjne: glicerol w stężeniach do 30% zapobiega szybkiemu wysychaniu hydrożelu, a etanol stanowi rozpuszczalnik substancji czynnych i pełni rolę środka konserwującego (w stężeniach wyższych niż 10%).

Niewątpliwą zaletą hydrożeli jest wysoka trwałość formy fizycznej. Substancja lecznicza rozpuszczalna w wodzie lub w mieszaninie wody z etanolem może występować w żelu w formie rozpuszczonej, tworząc układ jednofazowy. Natomiast substancje nierozpuszczalne można łatwo wprowadzić do żelu w postaci zawiesiny, zwykle bez ryzyka sedimentacji, gdyż lepkość podłoża żelowego jest duża.

Trwałość hydrożeli ogranicza jednak ich podatność na zanieczyszczenie mikrobiologiczne. Obecność wody sprawia, że są one bardzo korzystnym środowiskiem dla rozwoju mikroorganizmów. Nie bez znaczenia jest też fakt, że polimery, szczególnie pochodzenia naturalnego (np. żelatyna, agar), stanowią doskonałą pożywkę dla pewnych rodzajów bakterii. Dlatego zaleca się stosowanie w hydrożelach środków konserwujących. W przypadku hydrożeli recepturowych, większość preparatów nie będzie zawierała dodatku substancji konserwujących, stąd ich trwałość po sporządzeniu powinna być określana najwyżej na 7 dni.

Gotowe podłoża hydrożelowe proponowane do receptury aptecznej mogą już zawierać środki konserwujące. Przykładem tego mogą być podłoża powszechnie używane w USA, m.in. Methylcellulose Gel 1% (Fagron, St. Paul, MN, USA), zawierający oprócz polimeru żelującego substancje buforujące oraz konserwujące. Również wprowadzone aktualnie do receptury podłoże Celugel (Actifarm) zawiera kwas sorbowy jako środek konserwujący.

Hydrożele mogą być wyjaławiane w autoklawie, jednakże przy tym procesie może dochodzić do pewnej utraty ich lepkości, co należy brać pod uwagę chcąc sporządzić bardziej lepki żel.

Dostępność surowców – polimerów żelujących

Ze względu na prostą procedurę przygotowania i wiele możliwych zastosowań, hydrożele powinny być wprowadzane do praktyki klinicznej zarówno przez środowiska lekarskie, jak i aptekarskie, czego

przykładem może być wysoko rozwinięta receptura hydrożeli w USA [4]. Ponieważ nie było do tej pory wprowadzonych do obrotu w Polsce polimerów żelujących jako surowców do receptury aptecznej, preparaty w formie hydrożeli praktycznie nie były wykonywane. Farmaceuta może przygotować lek recepturowy tylko z surowca dopuszczonego do użycia na podstawie dokumentacji złożonej w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przez producenta lub dostawcę substancji (podmiot odpowiedzialny). Dokumentacja jest obszerna i proces rejestracji surowca (uzyskania zezwolenia na dopuszczenie do obrotu) jest czasochłonny. Chociaż rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. (Dz.U. 2012, poz. 1259) zezwala na wykonywanie żelu jako formy leku recepturowego refundowanego, to jednak nie były do tej pory dostępne odpowiednie surowce. W tej sytuacji farmaceuta mógł tylko z dostępnych surowców wykonać jedno podłoże żelowe – masę glicerynową (tabela 1), która jednak nie jest atrakcyjna aplikacyjnie i nie była popularna. Warto wspomnieć, że niektórzy farmaceuci, w sytuacji potrzeby wykonania żelu, stosowali jako podłoże żel do ultrasonografii (wyrób medyczny).

Szeroko używanymi substancjami żelującymi w recepturze światowej (i w lekach gotowych) są przede wszystkim pochodne celulozy, które zostaną omówione w dalszej części artykułu. Poza tymi popularnymi polimerami są poloksamery oraz karbomery. Polimery mogą być zakupywane do apteki jako substancje do dyspergowania w wodzie albo jako sporządzone już z nich podłoża żelowe. W USA dostępne są również „zestawy” do sporządzania hydrożeli recepturowych, składające się z substancji czynnych, rozpuszczalników oraz podłoża (np. First Hydrocortisone, Curtis Pharma, Wilmington, MA, USA) [5].

Jak wskazano powyżej dopuszczenie do obrotu surowców do receptury aptecznej jest czasochłonne i kosztochłonne, a w świetle dotychczasowego

Tabela 1. Skład masy glicerolowej (FP VI) – przykład tradycyjnego podłoża hydrożelowego.

Table 1. Composition of the glycerol ointment (FP VI) – an example of a traditional hydrogel base.

Składnik	Ilość
Skrobia pszeniczna	10,0 cz.
Woda oczyszczona	15,0 cz.
Glicerol 86%	90,0 cz.
Etanol 95%	1,0 cz.
Parahydroksybenzoesan metylu	0,2 cz.

niewielkiego zainteresowania środowisk lekarskich żelami recepturowymi, producenci/dostawcy nie widzieli na nie zapotrzebowania i nie podejmowali trudu rejestracji surowców farmaceutycznych (w innych krajach zezwolenie na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane). Mając nadzieję, że ta sytuacja zmieni się już wkrótce (czego dowodem jest pierwsze dopuszczone do obrotu w grudniu 2019 r. podłoże Celugel), opisujemy poniżej pochodne celulozy jako substancje żelujące, które są przydatne w dermatologicznych lekach recepturowych.

Pochodne celulozy

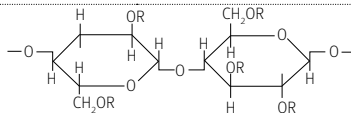
Najczęściej w hydrożelach zastosowanie znajdują hydrofilowe pochodne celulozy, rozpuszczalne lub pęczniejące w wodzie. Można do nich zaliczyć półsyntetyczne związki powstałe w wyniku reakcji eteryfikacji cząsteczki celulozy, takie jak: metyloceluloza (MC), hydroksypropylceluloza (HPC), hydroksypropylmetyloceluloza (hypromelozą, HPMC), hydroksyetyloceluloza (HEC) oraz sól sodowa karboksymetylocelulozy (karmelozą sodową, CMC-Na). Porównanie aplikacyjnych właściwości najpopularniejszych pochodnych celulozy tworzących hydrozele przedstawiono w tabeli 2.

Żele na bazie eterów celulozy charakteryzują się wysoką stabilnością, neutralnością biologiczną

Tabela 2. Wzór strukturalny i zestawienie wybranych właściwości polimerów żelujących pochodnych celulozy [6, 7].

Table 2. Structural formula and comparison of selected properties of cellulose derivative gelling polymers [6, 7].

	HPMC	MC	HPC	HEC	CMC-Na
Podstawnik	H lub CH ₃ lub CH ₂ CH(OH)CH ₃	H lub CH ₃	H lub CH ₂ CH(OH)CH ₃	H lub CH ₂ CH ₂ OH	H lub CH ₂ COONa
Nazwa farmakopealna	Hypromelozą	Metyloceluloza	Hydroksypropylceluloza	Hydroksyetyloceluloza	Karmelozą sodową
Nazwy handlowe	Pharmacoat, Metolose (SH, SR), Vivapharm	Metolose (SM)	Klucel	Natrosol	Carboxymethylcellulose sodium
Charakter	Niejonowy	Niejonowy	Niejonowy	Niejonowy	Anionowy
Sposób rozpuszczania	Dyspergowanie na gorąco, następnie rozpuszczanie i żelowanie na zimno	Dyspergowanie na gorąco, następnie rozpuszczanie i żelowanie na zimno	Dyspergowanie na gorąco, następnie rozpuszczanie i żelowanie na zimno	Na zimno lub na ciepło	Na zimno lub na ciepło



i przejrzystością. Na skórze, po odparowaniu wody, tworzy się błonka polimeru i z tego powodu pacjenci mogą zgłaszać nieprzyjemne odczucia „ciągnięcia” skóry, spowodowane różnicą w elastyczności skóry i powstałego polimerowego filmu [6, 8]. Przynajmniej częściowo taki efekt eliminuje dodatek glicerolu, który pełni rolę plastyfikatora.

Wszystkie zestawy w tabeli 2 substancje występują w formie białego lub żółtawego proszku, nie wykazując żadnych wizualnych różnic. Fizykochemiczne różnice między tymi substancjami stają się widoczne przede wszystkim podczas otrzymywania hydrożeli. Dodatkowo nie bez znaczenia jest fakt, że dostępne są różne typy (odmiany handlowe) pochodnych celulozy, różniące się masą molową czy też stopniem podstawienia – co przekłada się m.in. na lepkość powstającego hydrożelu. Warto mieć na uwadze fakt, że użycie odmiany polimeru o wyższej lepkości może wiązać się z koniecznością obniżenia stężenia polimeru w preparacie, aby uzyskać pożądaną konsystencję (patrz: „Sporządzanie hydrożeli w recepturze aptecznej”). Nie bez znaczenia również pozostaje fakt, że karmeloza sodowa, jako jedyna żelująca pochodna celulozy, jest polimerem anionowym, w związku z tym może wykazywać niezgodności z substancjami o charakterze kationowym, prowadzące do zmiany lepkości i wytrącenia polimeru [9]. Wprawdzie w odniesieniu do wszystkich pochodnych celulozy wymienia się niezgodności z solami, parabenami czy substancjami utleniającymi, ale w praktyce takie niezgodności raczej nie występują, szczególnie przy roztworach mniej stężonych.

Pod wpływem wysokiego lub niskiego pH, wysokiej temperatury lub w wyniku rozwoju mikroorganizmów polimery ulegają częściowej degradacji, co skutkuje zmniejszeniem lepkości ich roztworów [7]. Enzymy katalizujące takie reakcje mogą być produkowane przez wiele gatunków bakterii lub grzybów występujących powszechnie w środowisku. Dlatego w hydrożelach, które mają być przechowywane przez dłuższy czas, zalecany jest dodatek środków konserwujących [10].

Zagadnienia związane z wyborem odpowiedniej odmiany polimeru oraz sporządzaniem hydrożeli opisane są szerzej w dalszej części artykułu (patrz: „Sporządzanie hydrożeli w recepturze aptecznej”).

Metyloceluloza

Przygotowanie hydrożelu z metylocelulozy wymaga dyspergowania polimeru powoli w gorącej wodzie, a następnie schłodzenia (przez dodanie zimnej wody lub pozostawienie w lodówce) do momentu uzyskania klarownego roztworu. Temperatura jest bardzo ważna dla sporządzania preparatów na bazie metylocelulozy, gdyż w zimnej wodzie substancja ta jest nierozpuszczalna, a jedynie tworzy nieprzejrzystą dyspersję [6, 7, 10]. Podczas

przechowywania hydrożelu z metylocelulozy może nastąpić wytrącanie osadu, w wyniku zbyt wysokiej temperatury przechowywania. Dlatego też dobrym rozwiązaniem wydaje się używanie gotowego podłoża hydrożelowego, dostępnego np. w USA. Podłoże to oprócz polimeru żelującego zawiera substancje buforujące i środki konserwujące, gwarantujące zwiększoną stabilność.

Zgodnie z charakterystyką substancji recepturowych firmy Fagron (oddział USA) dostępne są metylocelulozy o lepkości 1500 cPs [11]. Taki polimer umożliwia uzyskanie odpowiedniej konsystencji preparatu w stężeniu 1–2%. Kwestia doboru odpowiedniej odmiany polimeru oraz wyjaśnienie oznaczeń lepkości zostało zawarte w kolejnej sekcji niniejszego artykułu.

Hypromeloza

To półsyntetyczna niejonowa pochodna celulozy. Jest białym, żółtawobiałym lub szarawobiałym proszkiem, lub granulatem o silnych właściwościach higroskopijnych. Podobnie jak metyloceluloza wykazuje właściwości termozelujące – praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie gorącej, ale w zimnej wodzie tworzy roztwór koloidalny i żeluje. Aby uzyskać homogenny żel, należy dyspergować polimer w gorącej wodzie, a następnie dyspersję ochłodzić, tak jak podano przy opisie metylocelulozy. Można również sporządzać żełe w temperaturze pokojowej, pod warunkiem wcześniejszego zmieszania proszku hypromelozy z innymi substancjami w postaci proszku lub dyspergując najpierw w niewielkiej ilości rozpuszczalnika organicznego (np. etanol lub glikol propylenowy w stosunku 1:5 lub 1:8) [10]. Roztwory wodne hypromelozy charakteryzują się większą klarownością aniżeli roztwory metylocelulozy, dlatego też chętniej jest ona stosowana w preparatach ocznych (kroplach, żelach). Lepkość 2% roztworu HPMC w temperaturze 20°C w zależności od typu mieści się w przedziale 2,4–135800 mPa s, przy pH wynoszącym 5,0–8,0. Roztwór lub żel po wyschnięciu tworzy na powierzchni skóry tzw. „błonkę” [10, 12].

Hydroksyetyloceluloza

HEC jest rozpuszczalna w wodzie zarówno na zimno, jak i na ciepło. Rozpraszane w wodzie cząstki szybko ulegają zwilżeniu i szybko następuje rozpuszczenie i żelowanie podczas mieszania dyspersji. HEC jest substancją łatwą do użycia i niesprawiającą trudności podczas przygotowywania hydrożeli. Jest to substancja niejonowa dzięki czemu jest zgodna z większością API i surfaktantami, niezależnie od ładunku ich cząsteczek [7].

Żele z HEC są stabilne w szerokim zakresie pH (od 2 do 12), ponadto są odporne na cykliczne

zamrażanie-rozmrażanie, autoklawowanie oraz wysoką temperaturę przechowywania.

HEC, podobnie jak inne polimery, występuje w wielu odmianach handlowych, różniących się między sobą stopniem podstawienia oraz masą molową, co skutkuje różną lepkością uzyskiwanego hydrożelu (10). W USA hydroksyetylocelulozą dostępną w formie surowca do receptury jest odmiana 5000 cPs [11].

Sporządzanie hydrożeli w recepturze aptecznej

Sporządzanie hydrożelu z pochodnych celulozy zawsze polega na stopniowym dodawaniu odważonego polimeru do intensywnie mieszanej cieczy, którą chcemy poddać żelowaniu. Cieczą taką może być przygotowany wcześniej roztwór substancji czynnej w wodzie (z ewentualnym dodatkiem glicerolu, innych współrozpuszczalników lub buforów). Poza metylocelulozą i hydroksypropylocelulozą, które należy rozpraszać na gorąco, wszystkie pozostałe pochodne celulozy mogą być sporządzane na zimno, chociaż ogrzewanie zwykle sprzyja skróceniu czasu rozpuszczania zwilżonych cząstek polimeru.

Przykładowe podłoże hydrożelowe z HEC (6):

Hydroksyetyloceluloza 10000	2,5 g
Glicerol 85%	10,0 g
Woda oczyszczona	87,5 g

Sporządzenie powyższego hydrożelu w warunkach recepturowych polega na powolnym rozpraszaniu polimeru w mieszanej (np. za pomocą bagietki) cieczy, będącej połączeniem wody i glicerolu.

Przykładowy skład hydrożelu z hypromelozy z lidokainą (7):

Lidokainy chlorowodorek	2 g
Fosforan disodowy dwunastowodny	0,1 g
Glicerol (85%)	20 g
Hypromeloza (4000 mPas)	3 g
Metylu parahydroksybenzoosan	0,0875 g
Propylu parahydroksybenzoosan	0,0125 g
Woda oczyszczona	74,8 g

Wykonanie

Do ok. 2/3 przepisanej ilości wody dodać glicerol, następnie ogrzać i na ciepło rozpuszczać parabeny. W otrzymanym roztworze rozpuścić fosforan disodowy oraz chlorowodorek lidokainy, następnie odstawić w celu schłodzenia (w temp. pokojowej). W pozostałej części wody (ok. 1/3 przepisanej ilości) na gorąco dyspergować hypromelozę. Następnie dodać przygotowany wcześniej wodno-glicerolowy roztwór substancji czynnej, całość dokładnie wymieszać i odstawić w temperaturze pokojowej w celu sklarowania.

Przy doborze stężenia polimeru należy zwrócić uwagę na lepkość roztworu wodnego określonej przez producenta dla poszczególnych typów polimerów. Lepkość jest podana w certyfikacie analitycznym i na etykiecie oraz wskazane jest stężenie roztworu, dla którego zmierzono ten parametr. Najczęściej określa się wartość lepkości dla roztworu wodnego o stężeniu polimeru w zakresie 1–5% (w temperaturze 20°C) i wyraża się w [mPas] lub [cPs], przy czym 1 mPas = 1 cPs. Dobierając odmianę handlową polimeru o odpowiedniej lepkości oraz jego stężenie w roztworze, można uzyskać pożądaną konsystencję otrzymanego preparatu. Dobierając właściwą odmianę polimeru i stężenie należy kierować się dostępnymi danymi literaturowymi oraz, niejednokrotnie, własnym doświadczeniem. Przykładowo, odmiany karmelozy sodowej odpowiednie do sporządzenia hydrożelu to te o lepkościach 1500–3000 cPs (dla 1% roztworu) [1]. W przypadku hypromelozy optymalne właściwości dają odmiany o lepkości 4000 cPs (pomiar dla roztworu o stężeniu 2%) [7, 10], natomiast w przypadku HEC będą to odmiany średnio i wysoko lepkie (ok. 500–10000 cPs dla 1% roztworu) (6). Najczęściej, pochodne celulozy w niższych stężeniach (0,25–2,5%) mogą być używane jako składniki zwiększające lepkość oraz stabilizujące w zawiesinach i emulsjach, również do użytku wewnętrznego (zawiesiny doustne). W preparatach dermatologicznych najczęściej używane są w stężeniach ok. 2–6%, przy czym częściej stosowane są stężenia z dolnej granicy tego zakresu.

Dobierając odpowiedni typ (odmianę handlową) oraz stężenie polimeru należy mieć na uwadze to, że zbyt niska lepkość utworzonego preparatu klasyfikuje go raczej jako płyn o zwiększonej lepkości, natomiast w przypadku uzyskania preparatu o zbyt dużej lepkości mogą pojawić się trudności z równomiernym rozprowadzeniem żelu w miejscu podania, jak również trudności z pobraniem dawki z opakowania [9].

Warto zwrócić uwagę, że do przygotowania 100 g żelu potrzeba zazwyczaj tylko ok. 2 g polimeru, co decyduje o niskim koszcie takiego podłoża. Pomimo relatywnie wyższego kosztu surowców (przykładowo: HEC ok. 450 PLN netto/1 kg odmiany średniolepkiej (Sigma Aldrich) vs Wazelina biała ok. 90 PLN netto/1 kg (Fagron – dane na 3.01.2020 r.) ich bardzo małe zużycie powoduje, że hydrożel jest formą często bardziej ekonomiczną niż maść czy krem (z 1 kg HEC można sporządzić nawet 50 kg hydrożelu, natomiast 1 kg wazeliny wystarczy do sporządzenia jedynie 3–4 kg maści).

Wykonanie hydrożelu jest prostsze i szybsze, jeżeli dostępne jest już gotowe podłoże stanowiące roztwór polimeru o odpowiedniej lepkości. Takie podłoża, zawierające różne polimery

żelujące, oferowane są w USA czy w innych krajach pod nazwami handlowymi Versa Base Gel (PCCA, Houston, TX, USA), Carbomer Gel (Letco Medical, Wayne, PA, USA), Adaptaderm Gel (Freedom Pharmaceuticals, Broken Arrow, OK, USA), czy też wspomniany wcześniej Mehlcellulose Gel 1%, produkowany przez różne firmy. Wykonanie leku polega na zmieszaniu w moździerzu substancji leczniczej z podłożem, ewentualnie po wcześniejszym rozpuszczeniu substancji w wodzie lub etanolu.

W Polsce zostało zarejestrowane przez firmę Actifarm pierwsze hydrożelowe podłoże recepturowe o nazwie Celugel. Jest to roztwór hydroksyetylocelulozy (HEC 10000) z dodatkiem glicerolu. Jego pH wynosi 4,5–6,0. Lepkość tego podłoża jest stosunkowo mała i do celów dermatologicznych nie powinno być ono rozcieńczane. Jeżeli trzeba dodać roztwór substancji leczniczej, to ilość dodanego rozpuszczalnika nie powinna raczej przekraczać 5–10%, by zbyt nie upłynniać tego podłoża. Celugel zawiera środek konserwujący (kwas sorbinowy i sorbinian potasu w stężeniach po ok. 0,1%), a więc sporządzony na tym podłożu preparat może mieć dłuższy termin przydatności do użycia, nawet 30 dni (jeżeli trwałość fizykochemiczna na to pozwala). Należy jednak pamiętać, że środki konserwujące nie będą tak skuteczne, jeżeli podłoże będzie znacząco rozcieńczone przez dodatek roztworu substancji leczniczej lub gdy pH sporządzanego preparatu będzie obojętne lub alkaliczne. Podłoże to może być stosowane także jako składnik fazy rozpraszającej w zawiesinach doustnych, ale takie preparaty nie są tematem niniejszego artykułu.

Hydrożel z anestetyką (zawiesina):

Anaesthesin	3,0
Celugel	ad 100,0
M.f. gel.	

Wykonanie

Rozetrzeć w moździerzu anestetykę, dodać niewielką ilość podłoża Celugel i rozcierając sporządzić koncentrat zawiesiny. Porcjami dodawać pozostałą część podłoża.

Hydrożel antyseptyczny (roztwór):

20% Sol. Chlorhexidini gluconici	1,0
Celugel	ad 100,0
M.f. gel.	

Wykonanie

Dodać roztwór glukonianu chlorheksydyny do podłoża Celugel i dokładnie wymieszać. Mieszanie obu składników najszybciej odbywa się w moździerzu. Ze względu na lepkość podłoża, uzyskanie homogennego preparatu przy mieszaniu składników w zlewce bagietką wymaga aż kilkanaście

minut. Można także wykonać preparat w Unguatore, stosując niskie obroty mieszadła i odstawiając żel w celu odpowietrzenia.

Podsumowanie

Hydrożele mogą stanowić atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnie stosowanych w recepturze aptecznej lipofilowych lub emulsyjnych podłoży maściowych. Korzystne jest ich stosowanie w przypadkach, w których użycie tradycyjnie obecnych w recepturze tłustych podłoży jest niewskazane lub nieprzyjemne dla pacjenta, np. w ostrych stanach zapalnych, zmianach wysiękowych, na rany, na skórę przetłuszczoną, trądzikową, na skórę owłosioną (np. głowy), a przede wszystkim na błony śluzowe. Ponadto, aplikacja niektórych substancji leczniczych w formie hydrożelu potencjalnie może poprawić ich wchłanianie w stosunku do formy maści, zwłaszcza, gdy obecny jest w nim etanol. Łatwość sporządzenia hydrożeli, szczególnie przy użyciu pochodnych celulozy, a także ich wysoka biogodność, niewielki potencjał uczulający, jak również estetyczny i nowoczesny wygląd, czynią hydrożele typem podłoża o potencjalnie wysokiej przydatności w warunkach receptury aptecznej. Dodatkowym atutem jest niski koszt wykonanego preparatu ze względu na zużycie małej ilości surowca (ze 100 g polimeru można sporządzić nawet 5 kg hydrożelu).

Piśmiennictwo

- Pietkiewicz J, Sznitowska M. Możliwość zamiany postaci maści lipofilowej na hydrożel recepturowy. *Terapia i Leki*. 2007; 1: 50–52.
- Sznitowska M, Kaliszan R. Biofarmacja. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2014.
- Cal K, Stefanowska J. Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę. *Farm Pol*. 2010; 66(7): 514–520.
- Marques-Marinho FD, Vianna-Soares CD. Cellulose and Its Derivatives Use in the Pharmaceutical Compounding Practice. W: Cellulose - Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications. Londyn: IntechOpen; 2013.
- FIRST - Hydrocorticosne (10% Hydrocortisone in Ultrasound Gel Compounding Kit). (online) 2019. Dostępny w Internecie: <https://cutispharma.com/products/topicals/hydrocortisone/> [dostęp 10.12.2019].
- Lein A, Oussoren C. Dermal. W: Bouwman-Boer, Fenton-May, Brun L. Practical Pharmaceutics. Cham [i in.]: Springer International Publishing; 2009.
- Bouwman R, Bateman R. Raw Materials. W: Bouwman-Boer, Fenton-May, Brun L. Practical Pharmaceutics. Cham [i in.]: Springer International Publishing; 2009.
- Mariotti JF, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. Ointments, pastes and gels. W: Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd ed. Londyn: Pharmaceutical Press; 2012.
- Sosnowska K. Hydrożele jako nowoczesna postać leku. *Gazeta Farmaceutyczna*. 2009; 2: 34–36.
- Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th ed. Londyn: Pharmaceutical Press 2009.
- Fagron (formerly Gallipot) MSDS search. (online) 2019. Dostępny w Internecie: https://secureweb.infotrac.net/msds/fagron_msds.aspx [dostęp 20.01.2020].
- Kubiak-Tomaszewska G, Tomaszewski P, Pachecka J. Hypromelozo w technologii farmaceutycznej kapsulek oraz innych dawkowanych postaci leku. *Pediatr Med Rodz*. 2011; 7(3): 271–276.