

Agnieszka BIELICKA^{1*}, Marek WIŚNIEWSKI¹, Artur P. TERZYK¹, Piotr A. GAUDEN¹
Sylwester FURMANIAK¹, Piotr KOWALCZYK²

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, Zespół Fizykochemii
Materiałów Węglowych, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń

²Uniwersytet Technologiczny w Curtin, Wydział Chemii, Instytut Nanotechnologii
P.O. Box U1987, Perth, WA 6845, Australia

*e-mail: agapa@chem.umk.pl

Materiały węglowe jako nośniki leków - wykorzystanie nowatorskiej metody HMD (hot-melt deposition) w syntezie układów kontrolowanego uwalniania paracetamolu

Metoda „hot-melt deposition” (HMD) cieszy się coraz większym zainteresowaniem, o czym świadczą liczne prace dotyczące preparatyki nośników leków otrzymywanych na bazie polimerów. Osadzanie leków metodą HMD ma na celu rozproszenie medykamentu w homogeniczny sposób w stosowanej matrycy. Metoda ta umożliwia wykorzystanie trudno lub słabo rozpuszczalnych leków w preparowanych układach uwalniania leków. Przedstawione wyniki systematycznych badań adsorpcji paracetamolu na zamkniętych, komercyjnie dostępnych i niemodyfikowanych nanorurkach węglowych, a także wybranych węglach aktywnych z wykorzystaniem analizy termicznej, adsorpcji metodą statyczną i dynamiczną, symulacji metodą dynamiki molekularnej pozwoliły potwierdzić, iż paracetamol w przestrzeniach międzyrurkowych i w porach węgla aktywnych występuje w postaci nanoagregatów. W niniejszej pracy przedstawiono także wyniki badań osadzania paracetamolu na wybranych materiałach węglowych metodą HMD poprzez wygrzewanie w wysokich temperaturach. Zastosowanie powyższej metodyki umożliwiło otrzymanie nowego rodzaju nośnika leku. Nowe układy charakteryzowały się różną szybkością procesu uwalniania medykamentu, która zależała od typu węglowej matrycy i parametrów procesu. Metoda „hot-melt” okazuje się perspektywiczną metodą otrzymywania nowych skutecznych i efektywnych układów uwalniania leków z wykorzystaniem nanorurek węglowych jako nośników.

Słowa kluczowe: nanorurki węglowe, węgiel aktywny, paracetamol, hot-melt deposition

Wstęp

Metoda termicznego osadzania leków znana jest w literaturze i określana jako „hot-melt deposition” HMD [1-4]. Proces HMD stosowany jest szeroko w celu otrzymania układów uwalniania leków („drug delivery system”). Powyższa metoda umożliwia zastosowanie leków trudno rozpuszczalnych, których stosowanie do tej pory było ograniczone [5]. Jednym z takich medykamentów jest paracetamol, środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, występujący w postaci trzech form polimorficznych (o malejącej stabilności i temperaturze topnienia w kolejności odpowiednio: Forma I, II i III). Jest on doskonałym modelowym lekiem stosowanym

w celu oceny stabilności i homogeniczności rozproszenia leku w matrycy [1, 6]. Zastosowanie odpowiedniego materiału jako nośnika oraz odpowiedniej metody ulokowania w nim leku umożliwia powstanie efektywnego systemu kontrolowanego uwalniania. Stosowanie takich układów w praktyce wpływa na poprawę biodostępności leku, pozwala zredukować obecność efektów ubocznych, wydłuża czas jego obecności i działania w organizmie [7]. Dlatego celem pracy jest opracowanie nowych efektywnych układów uwalniania paracetamolu z materiałów węglowych wykorzystanych jako stały nośnik. W syntezie ww. układów zastosowano nowatorską metodę HMD.

1. Metodyka badań

1.1. Przygotowania próbek

Do badań wybrano cztery materiały węglowe. Pierwszą grupę stanowiły jednościenne nanorurki węglowe A-0 (Nanostructured and Amorphous Materials, Nanoamor, Houston, TX, USA) i dwuścienne nanorurki węglowe H-2 (Helix Material Solutions (Richardson, TX, USA)). Drugą grupę adsorbentów, zastosowanych jako układ odniesienia, stanowiły mikroporowaty węgiel D55/2 (Carbo-Tech, Essen, Deutschland) oraz mikro-mezoporowaty PICA HP (PICA Carbon, Australia). Materiały węglowe w pierwszym etapie nasycano roztworem paracetamolu. Naważkę 0,5 g adsorbentu umieszczono w 100 ml etanolowego roztworu paracetamolu 0,7 M. Całość mieszano przez 7 dni, a następnie w drugim etapie sączono, przepłukując niewielką ilością wody destylowanej (10 ml). Uzyskany materiał węglowy suszono w 333 K przez 8 h. W kolejnym etapie badane materiały wygrzewano w temperaturze 453 i 473 K przez 6 h. Materiały węglowe oznaczono następująco: X_par_T, gdzie X odnosi się do nazwy materiału węglowego, zaś T to temperatura prowadzonego procesu wygrzewania.

1.2. Desorpcja metodą przepływową

Przeprowadzono serię badań adsorpcyjno-desorpcyjnych z zastosowaniem układu przepływowego (zbudowanego zgodnie z wymogami Farmakopei Polska [8]), podłączonego *on-line* ze spektrofotometrem UV-Vis ($\lambda = 244,6$ nm). Masa naważki wynosiła ok. 20 mg. Jako eluent zastosowano wodę destylowaną. Szybkość przepływu wynosiła 200 ml/h.

1.3. Desorpcja w wodzie i etanolu

W celu wyznaczenia maksymalnej ilości uwolnionego/zdesorbowanego leku materiał węglowy (10 mg) umieszczono w 100 ml wody lub etanolu i ogrzewano w temperaturze odpowiednio 353 i 348 K przez 5 dni. Stężenie uwolnionego do roztworu paracetamolu określono za pomocą spektrofotometru UV-Vis. Próbkę

oznaczono odpowiednio $X_{\text{par}_T_{\text{des}_w}}$ lub $X_{\text{par}_T_{\text{des}_{\text{et}}}}$, gdzie „w” odnosi się do desorpcji w wodzie, natomiast „et” w etanolu.

1.4. Wykonane analizy

Niskotemperaturowe izotermy adsorpcji azotu (77 K) mierzono za pomocą przyrządu ASAP 2010 (Micromeritics, Norcross, GA, USA). Na podstawie izoterm wyznaczono pole powierzchni właściwej metodą Brunauera-Emmetta-Tellera (BET).

Zdjęcia HRTEM wykonano za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego produkcji FEI Europe, model Tecnai F20 X-Twin. Próbkę nanorurek węglowych rozproszono w chloroformie i naniesiono na siateczkę pomiarową.

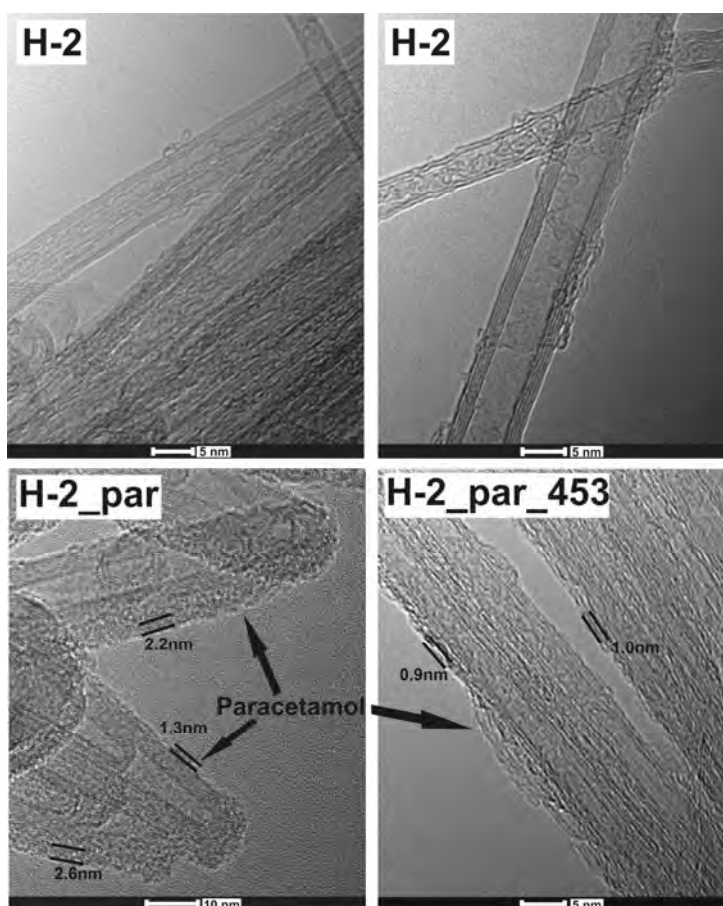
2. Omówienie wyników

Niskotemperaturowa izoterma azotu, według klasyfikacji IUPAC, to izoterma I typu dla materiału węglowego D55/2, charakterystyczna dla węgla mikroporowatych. Dla próbki PICA obserwujemy natomiast izotermę IV typu. Widoczna jest również pętla histerezy, która potwierdza obecność mezoporów. Dla nanorurek węglowych obserwowane są izotermy typu IV, świadczące o mezoporowatym charakterze badanych materiałów. Obliczone wartości pól powierzchni są następujące: dla nanorurek węglowych A-0 - 1170 m²/g, H-2 - 602 m²/g, dla węgla PICA - 1240 m²/g, a D55/2 - 716 m²/g [9, 10].

Wykonane zdjęcia HRTEM dowodzą, iż paracetamol adsorbuje się na powierzchni nanorurek węglowych, tworząc nanoagregaty (rys. 1). Utworzone warstwy paracetamolu osiągają grubość ok. 2 nm (H-2_{par}). Wygrzewanie badanych materiałów węglowych w wysokiej temperaturze prowadzi do zniszczenia utworzonych nanoagregatów i ich redystrybucji, co powoduje, iż cząsteczki leku silnie adsorbują się na ściankach nanorurek węglowych (H-2_{par_453}). Grubość warstwy paracetamolu ulega zmniejszeniu do ok. 1 nm. Efekt tworzenia nanoagregatów paracetamolu na powierzchni i w przestrzeniach pomiędzy nanorurkami węglowymi potwierdziły wyniki symulacji komputerowych wykonanych metodą MD. Przeprowadzone badania potwierdziły również niestabilność termiczną nanoagregatów, które ulegają całkowitemu zniszczeniu w temperaturze 573 K [4].

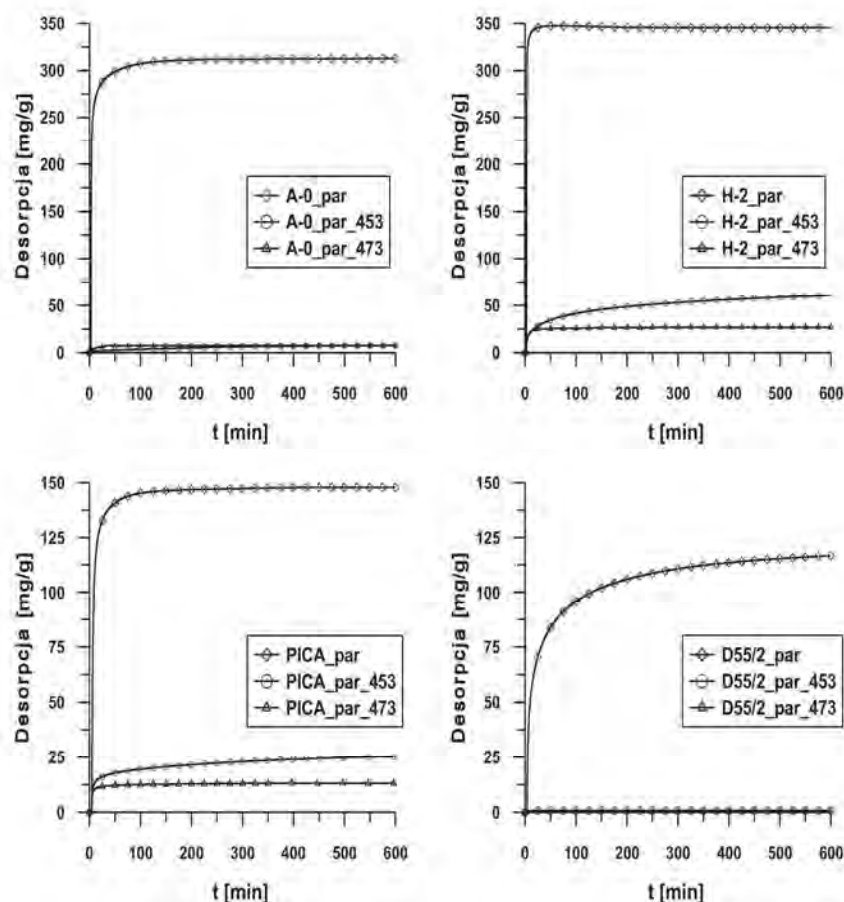
Uzyskane wyniki badań desorpcji w układzie przepływowym wykazały, iż wygrzewanie materiałów węglowych z zaadsorbowanym paracetamolem w wysokich temperaturach prowadzi do powstania nowych układów o specyficznych właściwościach. Zastosowana metodyka umożliwia otrzymanie układów uwalniania leków o zróżnicowanej szybkości desorpcji (rys. 2). Szybkość procesu desorpcji paracetamolu jest znacznie mniejsza w przypadku układów wygrzewanych w wysokich temperaturach. Natomiast ilość uwolnionego leku zależała od rodzaju zastosowanego materiału węglowego. Nanorurki węglowe uwalniają znacznie więcej (trzykrotnie więcej) paracetamolu niż badane węgle. Mikroporowaty węgiel D55/2 uwalnia paracetamol w niewielkiej ilości, jak również bardzo powoli. Na

uwagę zasługuje materiał mezoporowaty PICA, który po procesie wygrzewania również uwalnia znaczne ilości leku. Wygrzewanie materiałów węglowych w 453 i 473 K powoduje spadek ilości uwolnionego paracetamolu w procesie desorpcji, jak również znaczne zmniejszenie szybkości procesu uwalniania. Interesujące jest także to, iż próbki wygrzewane w 453 K uwalniają więcej paracetamolu niż te przygotowane w 473 K, co jest szczególnie obserwowane w przypadku nanorurek węglowych. Ilość uwalnianego paracetamolu oznaczona w roztworze etanolu świadczy o tym, iż lek w metodzie przepływowej, jak również w metodzie statycznej prowadzonej w roztworze wodnym nie zostaje uwolniony całkowicie. Część leku pozostaje na materiale węglowym, ponieważ jego desorpcja jest bardzo powolna. Może to wynikać ze słabej rozpuszczalności paracetamolu w wodzie. Rozpuszczalność paracetamolu w etanolu jest znacznie większa niż w wodzie, dlatego ilość uwolnionego leku jest większa.



Rys. 1. Zdjęcia HRTEM nanorurek węglowych: wyjściowych (H-2), nasyconych paracetamolem (H-2_par) i wygrzewanych w 453 K (H-2_par_453)

Fig. 1. High-resolution TEM images of carbon nanotubes: raw samples (H-2), saturated with paracetamol (H-2_par) and samples heated at 453 K (H-2_par_453)

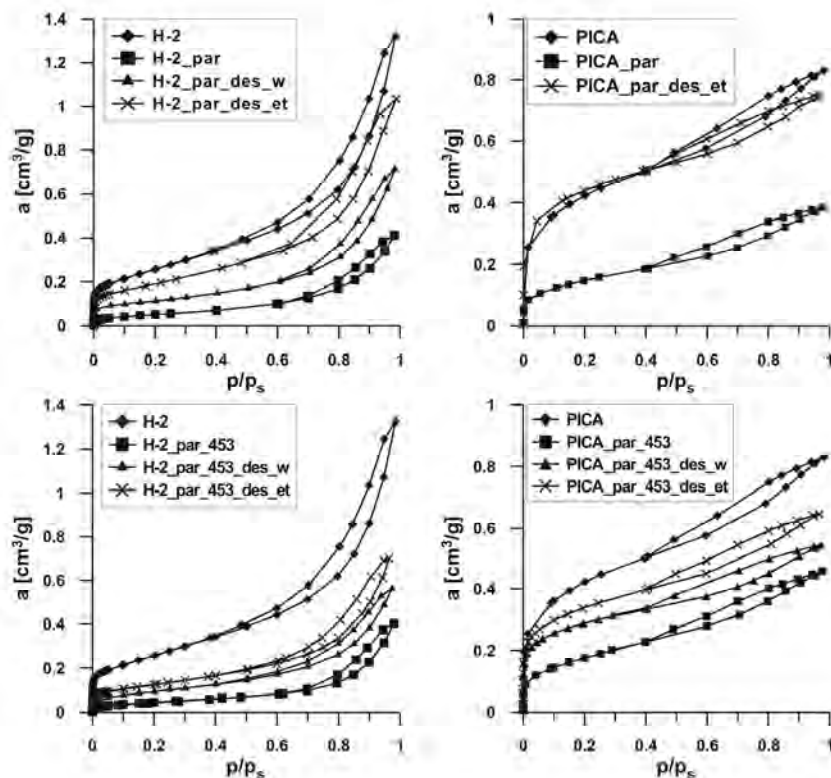


Rys. 2. Krzywe kinetyczne procesu desorpcji paracetamolu z nanorurek węglowych A-0 i H-2 oraz węgla aktywnych PICA i D55/2

Fig. 2. Kinetics of paracetamol desorption from studied carbon nanotubes A-0 and H-2 and carbon materials PICA and D55/2

Izotermy adsorpcji azotu zmierzono dla wszystkich materiałów węglowych: wyjściowych, nasyconych paracetamolem, po procesie HMD oraz po desorpcji w wodzie i etanolu. Jak można stwierdzić, izotermy po procesie adsorpcji paracetamolu i wygrzewania wskazują na mniejszą wartość adsorpcji. Po procesie desorpcji w etanolu, gdzie uwolniona zostaje największa ilość paracetamolu, wartość adsorpcji azotu jest większa niż po desorpcji w wodzie. Taka sytuacja obserwowana jest dla obu nanorurek węglowych A-0 i H-2 (rys. 3). W przypadku węgla PICA nie są zauważalne zmiany w kształcie otrzymanych izoterm adsorpcji poza progresywnymi zmianami wartości adsorpcji. Dla mikroporowatego węgla D55/2 obserwowany jest drastyczny spadek objętości mikroporów po zastosowaniu procesu wygrzewania HMD. Fakt ten może wynikać z efektu blokowania mikroporów, podczas gdy w przypadku węgla PICA po zajęciu przez cząsteczki leku małych

porów następuje stopniowe zapełnianie mezoporów, co uwidacznia się poprzez łagodny spadek objętości mezoporów.



Rys. 3. Niskotemperaturowe izotermy adsorpcji azotu dla nanorurek węglowych H-2 i węgla PICA: wyjściowych, nasyconych paracetamolem, wygrzewanych w temperaturze 453 K oraz desorbowanych w wodzie i etanolu

Fig. 3. Nitrogen adsorption isotherms for the carbon nanotubes H-2 and activated carbons PICA: raw samples, saturated with paracetamol, samples heated at 453 K and immersed in water or ethanol

Wnioski

Wyniki symulacji metodą dynamiki molekularnej oraz systematyczne badania adsorpcji statycznej i dynamicznej prowadzone na komercyjnie dostępnych, niemodyfikowanych i zamkniętych nanorurkach węglowych potwierdziły fakt tworzenia przez cząsteczki paracetamolu nanoagregatów w przestrzeniach występujących pomiędzy sąsiadującymi nanorurkami i w porach węgla aktywnych. Wygrzewanie materiałów węglowych z zaadsorbowanym lekiem w wysokich temperaturach prowadzi do powstania układu (nośnik-lek) o zmiennych właściwościach. W świetle przedstawionych badań nanorurki węglowe okazały się bardzo

obiecującym materiałem, który z powodzeniem może być wykorzystany jako adsorbent i nośnik leków. Uzyskane układy charakteryzują się zmienną szybkością uwalniania medykamentu w zależności od zastosowanego materiału węglowego, a także parametrów procesu. Spośród węgla lepsze właściwości wykazywał materiał węglowy z większym udziałem mezoporów w strukturze porowatej.

Podziękowanie

Praca jest finansowana z grantu NCN DEC-2011/01/B/ST5/01192 (M.W., A.P.T., P.A.G.).

Literatura

- [1] Qi S., Gryczke A., Belton P., Craig D.Q.M., Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis, *Internat. J. Pharmac.* 2008, 354, 158-167.
- [2] Crowley M.M., Hang F., Repka M.A., Thumma S., Upadhye S.B., Battu S.K., McGinity J.W., Martin Ch., Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007, 33, 909-926.
- [3] Repka M.A., Battu S.K., Upadhye S.B., Thumma S., Crowley M.M., Hang F., Martin Ch., McGinity J.W., Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007, 33, 1043-1057.
- [4] Terzyk A.P., Pacholczyk A., Wiśniewski M., Gauden P.A., Enhanced adsorption of paracetamol on closed carbon nanotubes by formation of nanoaggregates: Carbon nanotubes as potential materials in hot-melt drug deposition-experiment and simulation, *J. Colloid Interface Sci.* 2012, 376, 209-216.
- [5] Breitenbach J., Melt extrusion: from process to drug delivery technology, *Europ. J. Pharmac. Biopharmac.* 2002, 54, 107-117.
- [6] Zimmermann B., Baranovic G., Thermal analysis of paracetamol polymorphs by FT-IR spectroscopies, *J. Pharmac. Biomed. Anal.* 2011, 54, 295-302.
- [7] Pacholczyk A.M., Terzyk A.P., Wiśniewski M., Perspektywy zastosowania nowych nanomateriałów węglowych w kontrolowanym uwalnianiu leków, *Wiadomości Chemiczne* 2010, 64, 1-2, 23-44.
- [8] *Farmakopea Polska VIII, Vol. I, PZWL, Warszawa 2008.*
- [9] Gauden P.A., Terzyk A.P., Ćwiertnia M.S., Rychlicki G., Newcombe G., Kowalczyk P., Benzene adsorption on carbonaceous materials: The influence of pore structure on the state of the adsorbate, *Appl. Surface Sci.* 2006, 253, 2525-2539.
- [10] Terzyk A.P., Gauden P.A., Rychlicki G., Corrected thermodynamic description of adsorption via formalism of the theory of volume filling of micropores, *J. Colloid Interface Sci.* 2006, 298, 66-73.

Carbon Materials as Drug Carriers - the Use of Innovative Method of HMD (Hot-Melt Deposition) in the Synthesis of New Drug Delivery Systems of Paracetamol

A method called hot-melt deposition (HMD) has increasingly been reported in the pharmaceutical literature as a means of preparing of polymer drug deliver vehicles. HMD has been widely applied to disperse drugs in a matrix down to the molecular level. This tech-

nology gives new hope to the glass or solid solution approach as a delivery system for poorly soluble drugs. We discussed the results of systematic studies of paracetamol adsorption on closed, commercially available, unmodified carbon nanotubes and some active carbons. The results of thermal analysis, static and dynamic adsorption measurements, and molecular dynamics simulation lead to suggestion about the formation of paracetamol nanoaggregates in the interstitial spaces between nanotubes and in the pores in active carbons. Next we illustrate that the behavior of adsorbed paracetamol during heating leads to the creation of a new drug delivery system. This new system has different rate of drug deposition which depends of the type of applied carbons matrix as well as the parameters of process. Moreover, we show that the creation of nanoaggregates can be successfully applied in new drug delivery vehicles. Summing up, it should be pointed out that carbon nanotubes can be very promising materials for preparation of new drug delivery systems.

Keywords: carbon nanotubes, activated carbon, paracetamol, hot-melt deposition