

FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF PROPRANOLOL HYDROGEL WITH SODIUM ALGINATE FOR THE TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMA

Katerina Arsovska

PZU Bela Farm, Negotino, North Macedonia, katerina.331s@student.ugd.edu.mk

Marjan Dzevaroski

Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia,

marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk

Abstract: This study focuses on the development and characterization of a sodium alginate hydrogel as a topical formulation for release of propranolol hydrochloride (PPL HCl). Our research indicates that local or transdermal drug administration is a viable alternative to oral administration, especially for drugs like oral propranolol, which undergoes first-pass metabolism. The primary objective of this study was to formulate a product for the local delivery of propranolol hydrochloride for the treatment of infantile hemangioma, exhibiting favorable physicochemical properties. It was conducted in two phases: preformulation and formulation. In the preformulation phase, initial gel formulations were developed with different concentrations of propranolol hydrochloride (1%; 1.5%; 2%; 3%) gelled at various temperatures and stirring rates. The results demonstrated that high preparation temperatures disrupted the gel structure, whereas gradual and controlled gelation led to mechanically more stable gels. The inclusion of CaCl_2 in the matrix improved the mechanical properties and consistency of the hydrogels. Gel structure degradation (syneresis) was observed after the addition of propranolol hydrochloride, necessitating the use of a buffer in further formulation development. Buffer systems (NaOH and NaHCO_3) regulated the pH value of the medium, leading to improved mechanical properties of the gel structure while also exhibiting surfactant-like effects. They did not interact with the active substance and contributed to nearly identical physicochemical characteristics in the formulation analyses. In the formulation phase, two optimized formulations were developed with 2% sodium alginate and 1% propranolol hydrochloride, where the pH value was adjusted to physiological values (6.98 and 7.04) by adding NaOH and NaHCO_3 . The analyses demonstrated pH stability over 14 days, good spreadability, maintained texture, and appropriate microbiological purity. Spectrophotometric analysis confirmed the presence and stability of propranolol hydrochloride within the hydrogel matrix. Due to the observed higher absorption in the gel where NaOH was used as a buffer (pH 7.04) compared to the other with NaHCO_3 (pH 6.98), we concluded that this formulation potentially exhibits better stability or a different interaction of propranolol with the gel matrix depending on the pH value of the system.

Keywords: propranolol hydrochloride, sodium alginate, hydrogel, topical formulation

ФОРМУЛАЦИЈА И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА НА ХИДРОГЕЛ ПРОПРАНОЛОЛ СО НАТРИУМ АЛГИНАТ ЗА ТРЕТМАН НА ИНФАНТИЛЕН ХЕМАНГИОМ

Катерина Арсовска

ПЗУ Бела Фарм, Неготино, Северна Македонија, katerina.331s@student.ugd.edu.mk

Марјан Џефароски

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Северна Македонија,

marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk

Резиме: Трудот се фокусира на развој и карактеризација на натриум-алгинатен хидрогел како топикална формулација за ослободување на пропранолол хидрохлорид (PPL HCl). Со ова истражување покажавме дека локално или трансдермално аплицирање на лекот е добра алтернатива за оралната апликација, особено за оние лекови кои што подлежат на метаболизам при прв премин, како што е оралниот пропранолол. Главната цел на оваа студија беше да се формулира препарат за локална испорака на пропранолол хидрохлорид за третман на инфантилен хемангиом, кој покажува добри физичко-хемиски својства. Беше спроведена во две фази: предформулациски и формулациски дел. Во предформулациската фаза беа развиени почетни гел формулации со различни концентрации на пропранолол хидрохлорид (1%; 1.5%; 2%; 3%) гелирани на различна температура и различна брзина на мешање. Резултатите покажаа дека висока температура на подготовка предизвикува нарушување на гел структурата, додека постепена и контролирана гелификација

води до механички постабилни гелови. Вклучувањето на CaCl_2 во матриксот доведе до подобрување на механичките својства и конзистентноста на хидрогелите. Нарушена гел структура (синереза) беше добиена после додавање на пропранолол хидрохлорид, што ја наложи потребата од пуфер во натамошниот развој на формулацијата. Пуферските системи (NaOH и NaHCO_3) ја регулираат pH вредноста на средината и доведуваат до подобрени механички својства на гел структурата, покажувајќи и сурфактантно дејство. Истите не доведуваат до интеракција со активната супстанција и допринесуваат за добивање на скоро исти физичко-хемиски карактеристики при анализа на формулациите. Во формулациската фаза беа развиени две оптимизирани формулации со 2% натриум-алгинат и 1% пропранолол хидрохлорид, при што pH вредноста беше прилагодена на физиолошките вредности (6.98 и 7.04) со додавање на NaOH и NaHCO_3 . Анализите покажаа стабилност на pH вредноста во текот на 14 дена, способност за добро размачкување, одржана текстура и соодветна микробиолошка чистота. Спектрофотометриската анализа потврди присуство и стабилност на пропранолол хидрохлорид во хидрогелниот матрикс. Поради забележаната повисока апсорпција кај гелот каде што како пуфер е користен NaOH (pH вредност 7.04), во споредба со оној каде што е употребен NaHCO_3 (pH вредност 6.98), заклучивме дека оваа формулација има потенцијално подобра стабилност или различна интеракција на пропранололот со матрицата на гелот, во зависност од pH вредноста на средината.

Клучни зборови: пропранолол хидрохлорид, натриум-алгинат, хидрогел, топикална формулација.

1. ВОВЕД

Инфантилните хемангиоми (ИХ) се еден од најчестите тумори кои може да се јават во раното детство и се бенигни и почести кај девојчињата и предвремено родените бебиња. ИХ се развиваат во рок од 1 недела по раѓањето и брзо растат на приближно 3-6 месечна возраст (фаза на пролиферација). Многу ИХ спонтано involуираат на приближно 1 и 5-годишна возраст (фаза на involуција) и потоа се решаваат на или по 5-годишна возраст (фаза на резолуција). Приближно 24% од случаите на ИХ предизвикуваат компликации. Главните компликации вклучуваат улцерации, визуелни нарушувања и опструкција на дишните патишта. Пациентите со такви компликации бараат третман, вклучувајќи системска терапија (Tan, Guo, & Wang, 2021). Во моментот, оралните формулации на пропранол се одобрени како фармацевтски дозирани форми во Јапонија, САД и други земји ширум светот и се користат како третман од прва линија за ИХ кои се поврзани со ризик од дисфункција и естетски проблеми. Иако оралната терапија со пропранолол е високо ефективна, таа предизвикува системски несакани ефекти, како што се бронхоспазам, брадикардија, хипотензија, хипогликемија и нарушувања на спиењето (Fu, Zou, Wu, & et al., 2022). Топикалните формулации овозможуваат поголема безбедност, меѓутоа кожата делува како бариера против микро и макромолекули при локална апликација поради малата пропустливост за таквите супстанции, и тоа главно се случува од страна на stratum corneum (Pünnel & Lunter, 2021). Бидејќи не се комерцијално достапни топикални формулации на пропранолол, таквите формулации може да се подготват во болници и аптеки и да се применат на пациенти за да се задоволат различни медицински потреби во клинички услови. Затоа, идентификувавме едноставен метод за подготовка на топикални формулации на пропранолол со помошни средства кои се лесно достапни во болниците и аптеките. Хидрогелите се вкрстено поврзани хидрофилни полимери кои бабрат во вода и органски растворувачи, но не се раствораат во нив (Priya et al., 2024). Оваа студија беше фокусирана на развој на локална примена на пропранолол хидрохлорид гел. Предизвикот на изработка на стабилна формулација се сведува на тоа што алгинатот е pH-зависен од средината и во зависност од pH на средината покажува различни својства (Lima et al., 2018). Пропранолол хидрохлорид бидејќи е исто така лек зависен од pH, зголемувањето или намалувањето на pH вредноста на растворот може да влијае на ефикасноста на локалната апликација на (PPL HCl) гелот (Venkatachalam, 2021; National Center for Biotechnology Information, 2025). Ако количината на нејонизиран лек е зголемена, тогаш тоа може да ја подобри пропустливоста на лекот, а тоа може да се постигне со менување на pH вредноста на системот за испорака на лекови (Hadgraft и Valenta, 2000).

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во овој труд беа користени сите неопходни материјали и инструменти достапни во лабораториите на Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип за подготовка на формулациите на хидрогелот со пропранолол хидрохлорид (PPL HCl) и спроведување на анализите. Испитувањето на микробиолошката чистота на хидрогелите беше извршено во Центарот за јавно здравје – Штип, Северна Македонија, согласно USP фармакопејската монографија „Микробиолошко испитување на нестерилни производи“, додаток 62 (Ratajczak et al., 2015).

2.1 Материјали

Пропранолол хидрохлорид микронизиран ($C_{16}H_{22}ClNO_2$) Ph.Eur. како активна супстанција беше обезбеден од фармацевтската компанија Галеника а.д., Белград, Србија. Натриум алгинат ($NaC_6H_7O_6$), кој служи како главен полимер за формирање на хидрогелот е обезбеден од Интерхем Скопје, производител Carl Roth GmbH (Art.-Nr. 9180.1). Калциум хлорид ($CaCl_2$) беше користен за подобрување на гел структурата, обезбеден од Факултетот за Медицински Науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип (Kemika, EC-br 233-140-8, CAS-br. 10043-52-4). Натриум хидрогенкарбонат ($NaHCO_3$) и натриум хидроксид ($NaOH$) служеа за регулирање на pH вредноста и како сурфактанти за дополнителна стабилност на формулацијата. За подготовка на растворите и медиумите беше користена дејонизирана вода, исто така произведена во Лабораторијата за Радиофармација на Факултетот за Медицински Науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип. За определување и мерење на карактеристиките на гелот, користени се инструменти за анализа во лабораторијата.

2.2. Методи при развој на формулацијата, предформулациски и формулациски

2.2.1. Предформулациски дел

За добивање на стабилна формулација направени се повеќе развојни формулации (предформулации) во кои е разгледано влијанието на температурата, додавање на $CaCl_2$ за подобрување на гел структурата, pH на средината.

2.2.1.1 Испитување на влијание на температурата во формулација на хидрогел формулација

Хидрогелот беше подготвен според следниот протокол: постапката за формулација на гелот (PPL HCl) беше проследена со директен гелирачки метод (Zhou et al., 2015). За да се подготви (PPL HCl) хидрогел, прво се приготви растворот за гелирање. Агенсот за гелирање Na-алгинат (во концентрации од 1; 1,5; 2; 3 % w/w) беше додаден во чаша (100 ml) со вода (45 % w/w) со континуирано мешање на магнетната мешалка со топлотна плоча (Tt на која се работи 90-100 °C) и се остава 24 часа или повеќе за да дојде до бабрење.

2.2.1.2 Испитување на влијание на $CaCl_2$ јони врз механичките својства на хидрогел на собна температура Изработени се четири формулации каде агенсот за гелирање Na-алгинат, повторно (во концентрации од 1; 1,5; 2; 3 %, w/w) беше додаден во чаша (100 ml) со вода (45 g, w/w) со континуирано мешање на магнетната мешалка со топлотна плоча (Tt на која се работи е 25°C). Во секој од растворите се додава $CaCl_2$ 0,9 g (% m/v) со континуирано мешање околу 20 до 30 минути и се остава 24 часа или повеќе за да дојде до бабрење. Овој метод беше повторен за да се подготват четирите различни концентрации на Na-алгинат гелот.

2.2.2 Формулациски дел

2.2.2.1 Изработка на формулација на алгинат хидрогел со пропранолол HCL со додавање на NaOH и $NaHCO_3$ за регулирање на pH средината на раствор на пропранолол HCL

Формулација (гел 1) Na-алгинат во концентрација од 2 g (% w/w) беше додаден во чаша со вода (85 g, w/w) со континуирано мешање на магнетна мешалка со топлотна плоча (Tt на која се работи 25°C) и се остава 24 часа или повеќе за да дојде до бабрење. pH вредноста на Na- алгинат е 6. Пропранолол HCl во концентрација од 1 g (% m/v) беше растворен во вода 14.6 g (% w/w). pH вредноста на PPL HCL раствор беше измерен 5.0. Кон овој раствор беа додадени 0,4 ml 0,01 M NaOH со постојано мерење на Ph до вредност 7.9. Во пропранолол растворот, со постепено и бавно мешање капка по капка се додава Na-алгинат, се до добивање на хомогена формулација.

Формулација (гел 2) Na-алгинат во концентрација од 2 g (% w/w) беше додаден во чаша со вода (85 g, w/w) со континуирано мешање на магнетна мешалка со топлотна плоча (Tt на која се работи 25°C, се остава 24 часа или повеќе за да дојде до бабрење. pH вредноста на Na-алгинат хидрогел е 6. Пропранолол HCl во концентрација од 1g (% m/v) беше растворен во вода 14.6 g (% w/w). pH вредноста на PPL HCL растворот беше измерен и изнесува 5.0. Кон овој раствор беа додадени 0,4 ml 0,01 M $NaHCO_3$.

3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Предформулациски дел: Првите 4 развојни (PPL HCl) гел формулации беа со различни концентрации (1; 1.5; 2; 3 %), на изглед речиси бистри, со белуздава боја, вискозни и хомогени. Нарушената гел конзистенција се должи на високата температура и брзината на гелирање, која ги намалува механичките својства на гелот при што настанува распаѓање на алгинатот (Ramdhan et al., 2019; Savić Gajić et al., 2023). Во фаза 2 од предформулацискиот дел - вторите четири формулации беа изработени со истите концентрации на Na-алгинат и PPL HCl како во фаза 1 и на кој им беше додаден $CaCl_2$, веќе беа со солидни механички својства, убава гел конзистенција со белуздава боја, меки на допир. Кај сите формулации беше измерена pH вредност на средината. pH вредноста на развиените (PPL HCl) гелови беше измерена и истите беа од 5.08 до 6.089. Намалувањето на pH вредноста под 4 предизвикува таложење на алгинат биополимерот. Во нашиот случај растворот на пропранолол HCl има слабо кисели својства, со додавање на 1% пропранол HCl раствор кон

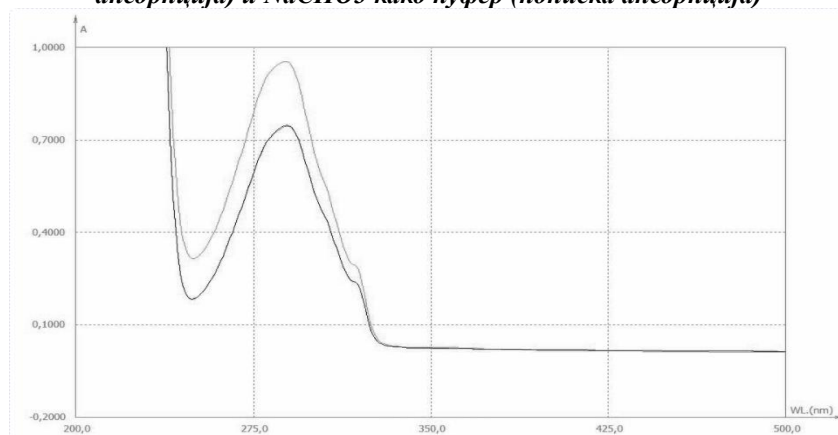
алгинатниот матрикс рН вредноста на алгинатниот матрикс се намалува, а тоа доведе до појава на белузлави конци-алгинатни биополимери (процес познат како синереза) (Ramdhan et al., 2019).

Формулациски дел: Изработени се две формулации на хидрогел со концентрација на Na-алгинат 2% и пропранолол 1% (сооднос на концентрации кои во преформулациите дадоа гел формулации со најдобри физички карактеристики). Во пропранолол растворот пред да се додаде во алгинатниот матрикс, соодветно се додадени како пуфери NaOH и NaHCO_3 . Формулација 1 - со додавање на NaOH во пропранолол раствор добиена е крајна вредност на формулацијата со рН вредност 7.04. Формулација 2 - со додавање на NaHCO_3 добиена е крајна вредност на формулацијата со рН вредност 6.98. Пропранолол хидрохлорид (PnCl) е слаба база со $\text{pK}_a \approx 9.5$, што значи дека во раствор ќе постои во јонизирана (катјонска) форма на пониска од оваа рН вредност и во нејонизирана форма на повисока рН вредност од pK_a . Поради запазување на рН вредноста на кожата и бидејќи се работи за топикална апликација, изработените формулации со рН вредност 6.98 и 7.04 покажаа стабилна структура.

Врз основа на спроведените три последователни микробиолошки анализи на примероците на 0, 7 и 14 дена утврдено е дека истите одговараат на фармакопејските барања за вкупен број на бактерии и квасци и мувли. Беше анализирана стабилноста на пропранололот во хидрогел формулацијата преку анализа на UV-VIS спектрите на примероците (Na-алгинатен гел со Propranolol HCl, користејќи NaOH и NaHCO_3 како пуферски системи) на 0-ти, 7-ми и 14-ти ден од изработката.

Добиените резултати покажуваат дека хидрогелот со натриум алгинат, во зависност од применетиот пуферски систем, има различни нивоа на апсорпција. Поточно, забележана е повисока апсорпција кај гелот каде што како пуфер е користен NaOH, во споредба со оној каде што е употребен NaHCO_3 . Ова може да укажува на потенцијално подобра стабилност или различна интеракција на пропранололот со матрицата на гелот, во зависност од рН вредноста на средината (слика 1).

Слика 1: UV-VIS спектар на пропранолол хидрохлорид Na-алгинатен гел со NaOH како пуфер (повисока апсорпција) и NaHCO_3 како пуфер (пониска апсорпција)



Извор: (Арсовска К., 2025)

Дополнително, добиените UV-VIS спектри покажуваат дека во текот на 14 дена не се забележани значајни поместувања на апсорпционите максимуми, што укажува на отсуство на хемиска деградација на пропранололот во хидрогелната матрица. Ова е значаен показател за физичко-хемиската стабилност на формулацијата, што ја потврдува нејзината потенцијална соодветност за долготрајна примена во третман на инфантилен хемангиом.

4. ЗАКЛУЧОК

Со ова истражување откривме дека локално или трансдермално аплицирање на лекот е добра алтернатива за оралната апликација, особено за оние орални лекови кои што подлежат на метаболизам при прв премин, како што е оралниот пропранолол.

Со оглед на фактот дека на пазарот не постои комерцијална гел формулација со PPL HCl, успеавме да развиеме 2 формулации за локална примена на 1% PPL HCl гел со 2% Na-алгинат со соодветен квалитет за лекување на инфантилен хемангиом, кои покажуваат добри физичко-хемиски својства и истите може да бидат предмет на понатамошно испитување за ин-витро ослободување на лековитата супстанција и нивната стабилност на подолг временски период.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Fu, R., Zou, Y., Wu, Z., & et al. (2022, October 27). Safety of oral propranolol for neonates with problematic infantile hemangioma: A study in an Asian population (Preprint, Version 1). Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2198524/v1>
- Hadgraft, J., & Valenta, C. (2000). pH, pK(a) and dermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 200(2), 243–247. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(00\)00402-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(00)00402-6)
- Lima, D. S., Tenório-Neto, E. T., Lima-Tenório, M. K., Guilherme, M. R., Scariot, D. B., Nakamura, C. V., ... Rubira, A. F. (2018). pH-responsive alginate-based hydrogels for protein delivery. *Journal of Molecular Liquids*, 262, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.04.002>
- Pünnel, L., & Lunter, D. (2021). Film-forming systems for dermal drug delivery. *Pharmaceutics*, 13(7), 932. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070932>
- Priya, A. S., Premanand, R., Ragupathi, I., Bhaviripudi, V. R., Aepuru, R., Kannan, K., & Shanmugaraj, K. (2024). Comprehensive review of hydrogel synthesis, characterization, and emerging applications. *Journal of Composites Science*, 8(11), 457. <https://doi.org/10.3390/jcs8110457>
- Ramdhani, T., Ching, S. H., Prakash, S., & Bhandari, B. R. (2019). Time dependent gelling properties of cuboid alginate gels made by external gelation method: Effects of alginate-CaCl₂ solution ratios and pH. *Food Hydrocolloids*.
- Ratajczak, M., Kubicka, M. M., Kamińska, D., Sawicka, P., & Długaszewska, J. (2015). Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 23(3), 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.015>
- Savić Gajić, I. M., Savić, I. M., & Svirčev, Z. (2023). Preparation and characterization of alginate hydrogels with high water-retaining capacity. *Polymers*, 15(12), 2592. <https://doi.org/10.3390/polym15122592>
- Tan, X., Guo, S., & Wang, C. (2021). Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 14, 1155–1163. <https://doi.org/10.2147/CCID.S332625>
- Venkatachalam, D. (2021). Development of pH-independent controlled release matrix tablets of propranolol HCL. *WJPR*. <https://doi.org/10.20959/wjpr20215-20361>
- Zhou, W., He, S., Yang, Y., Jian, D., Chen, X., & Ding, J. (2015). Formulation, characterization, and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(7), 1109–1119. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.931968>