

MARIA SZCZEŚNIAK^{A-D}, MONIKA GASZTYCH^{B-D}, JANUSZ PLUTA^{E, F}

Wpływ składu podłoża na właściwości żeli wykonanych na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy

Effect of the Medium Composition on the Properties of Gels Based on Sodium Carboxymethylcellulose

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. Sól sodowa karboksymetylocelulozy jest podłożem hydrożelowym stosowanym w technologii postaci leku do otrzymywania opatrunków na skórę, żeli stomatologicznych i leków do oczu.

Cel pracy. Badanie składu podłoża hydrofilowego złożonego z soli sodowej karboksymetylocelulozy i substancji pomocniczych na właściwości hydrożeli z 1% hydrokortyzonu.

Materiał i metody. Materiałem do badań była sól sodowa karboksymetylocelulozy, hydrokortyzon, Tween 20, etanol 760 g/l, glikol propylenowy-1,2, N,N-dimetyloacetamid oraz *aqua purificata* FP IX. Lepkość dynamiczną wyznaczono metodą opisaną w poprzedniej publikacji [9]. Konsystencję żeli: twardość i spoistość badano testem TPA. Badanie uwalniania hydrokortyzonu przeprowadzono według FP IX aparatem łopatkowym. Ilość leku oznaczano metodą spektrofotometryczną.

Wyniki. Opatrunki hydrożelowe wykazują właściwości tiksotropowe, są cieczami nienewtonowskimi. Dodatek zwiększających się ilości procentowych substancji pomocniczych wpływa na zmniejszenie wartości naprężenia ścinającego. W porównaniu do żelu odniesienia badane żele charakteryzują się większą spoistością, wykazują mniejszą twardość w obecności 1% etanolu, Tweenu 20 oraz większą w pozostałych przypadkach. Substancje pomocnicze dodane do żelu wpływają na przyspieszenie procesu uwalniania w obecności DMA i przedłużenie z GP-1,2, etanolem i Tweenem 20. Proces przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu.

Wnioski. Badane żele wykazują w obecności etanolu, GP-1,2, DMA, Tweenu 20 większe naprężenie ścinające niż preparaty kontrolne. Hydrożele na podłożu z solą sodową karboksymetylocelulozy charakteryzują się mniejszą twardością i większą spoistością. Proces uwalniania substancji leczniczej przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu (**Polim. Med.** 2013, 43, 4, 235–239).

Słowa kluczowe: dostępność farmaceutyczna, konsystencja, hydrokortyzon, hydrożel.

Abstract

Background. Sodium carboxymethylcellulose is a hydrogel substrate used in the Drug Formulation Technology to produce skin dressings, dental gels and the ophthalmic drugs.

Objectives. To study the hydrophilic medium composition based on the sodium carboxymethylcellulose and excipients on the properties of hydrogels with 1% hydrocortisone.

Materials and Methods. Sodium carboxymethylcellulose, hydrocortisone, Tween 20, Ethanol 760 g/l, propylene glycol-1,2, N,N-dimethylacetamide, aqua purificata P Ph 9th. The dynamic viscosity were determined by the method described in a previous publication [9]. The test of the consistence: the hardness and cohesiveness of the hydrogels were tested by TPA test. Hydrocortisone release experiment was performed according to PPh 9th by the paddle apparatus. The amount of drug was determined by spectrophotometry method.

Results. Hydrogel dressings show thixotropic properties, they are non-Newtonian fluids. The addition of increasing amounts of excipients reduces the shear stress. Compared to the control formulations, tested hydrogels are more cohesive, have a lower hardness with addition of 1% of Ethanol, Tween 20 and higher in other cases. Pharmaceutical availability of hydrocortisone follows the first order kinetics. Excipients added to the gels are speeding up the process in the presence of DMA, but are extending process with propylene glycol-1,2, Ethanol and Tween 20.

Conclusions. Tested hydrogels in the presence of Ethanol, GP-1,2, DMA, Tween 20 exhibit higher shear stress than the control formulations. Hydrogels based on the Na-carboxymethylcellulose are less hard and more cohesive. The drug release follows the first order kinetics (*Polim. Med.* 2013, 43, 4, 235–239).

Key words: pharmaceutical availability consistence, hydrocortisone, hydrogels.

Karboksymetyloceluloza jest stosowana jako nośnik substancji leczniczych do otrzymywania postaci leku do podawania doustnego, zewnętrznego i pozajelitowego.

Sporządzony na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy hydrożel o właściwościach bioadhezyjnych umożliwia podanie leku na drodze donosowej, zapewnia przedłużony czas kontaktu i wchłonięcie większej ilości substancji leczniczej przez błonę śluzową nosa [1]. Hydrożele na bazie tego polimeru są stosowane w leczeniu zespołu suchego oka, chroniąc przed podrażnieniem i wysuszeniem [2]. W postaci żelu jest nośnikiem dla flurbiprofenu podawanego podskórnie, zapewniając przedłużone uwalnianie substancji leczniczej [3]. Karboksymetyloceluloza jest stosowana do otrzymywania hydrożeli z ZnO oraz jako nośnik nanocząsteczek srebra używanych jako skuteczne środki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne [4, 5]. Do sporządzania opatrunków adhezyjnych aplikowanych na skórę, na rany martwicze i owrzodzenia jest stosowana w połączeniu z glikolem propylenowym i pektyną [6, 7]. Jest składnikiem maści, past oraz kremów ochronnych przeznaczonych na skórę rąk [8].

Celem pracy były badania składu podłoża hydrofilowego złożonego z soli sodowej karboksymetylocelulozy i substancji pomocniczych na właściwości hydrożeli z 1% hydrokortyzonu.

Materiał i metody

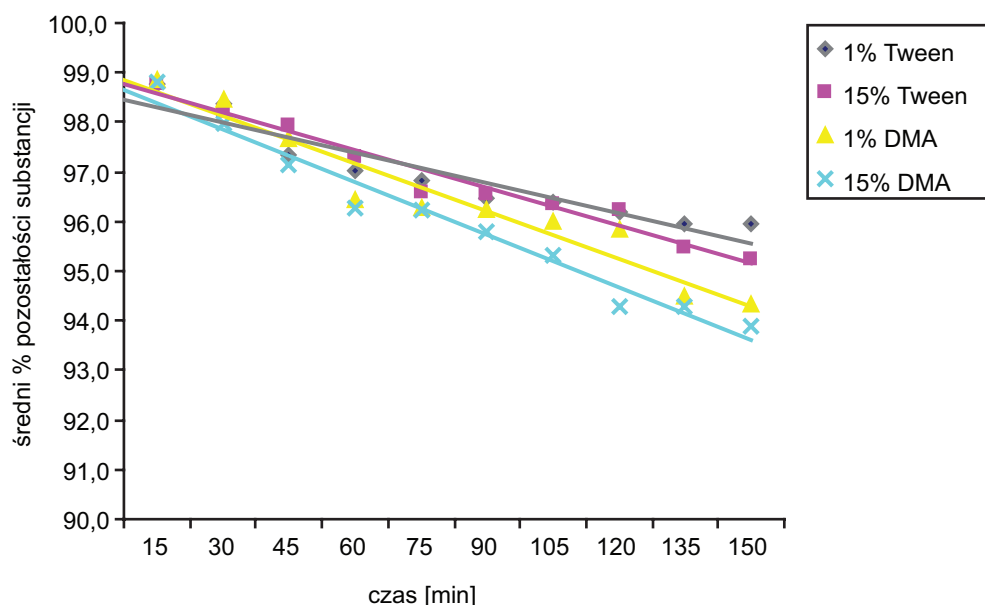
Materiałem do badań były: karboksymetyloceluloza Na-salt (Serva, Feinbiochemica), N,N-dimetyloacetamid (Sigma-Aldrich GmbH), glikol propylenowy-1,2 (Sigma-Aldrich GmbH), Tween 20 (Sigma-Aldrich GmbH), *aqua purificata*, etanol 760 g/l, hydrokortyzon (Farm-Impex SP.J. Gliwice, Polska).

Hydrożele 4% z soli sodowej karboksymetylocelulozy sporządzono z dodatkiem wzrastających stężeń Tweenu 20, etanolu 760 g/l, N,N-dimetyloacetamidu, glikolu propylenowego-1,2 i 1% substancji leczniczej.

Badanie dostępności farmaceutycznej hydrokortyzonu – proces uwalniania z żelu hydrofilowego oraz oznaczenie zawartości substancji leczniczej przeprowadzono metodą według Farmakopei Polskiej IX. Analizę statystyczną wyników wykonano, używając programu STATISTICA. Wyniki badań zamieszczono w tabeli 1 i na ryc 1.

Lepkość dynamiczną η wyznaczono na podstawie wartości naprężenia ścinającego metodą przedstawioną w publikacji [9]. Wyniki przedstawiono na ryc. 2.

Twardość i spoistość żeli badano analizatorem tekstury testem TPA [10]. Wyniki badań zamieszczono w tabeli 2 i na ryc 3.



Ryc.1. Wpływ Tweenu 20 i DMA na uwalnianie hydrokortyzonu z hydrożeli wykonanych na bazie 4% soli sodowej karboksymetylocelulozy

Fig.1. Influence of Tween 20 and DMA on pharmaceutical availability of hydrocortisone from 4% sodium carboxymethylcellulose

Tabela 1. Stała szybkości uwalniania hydrokortyzonu (K) z 4% żeli na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy**Table 1.** Hydrocortisone release rate constant (K) of 4% gels based on sodium carboxymethylcellulose

Nr żelu	Symbol	Stała szybkości uwalniania [h^{-1}]	Odchylenie standardowe	r (x, y)	r^2	t	P
1.	4% Na-KMC + 1% et.	0,0168	0,031974	0,94144	0,886324	2,792304	0,218931
2.	4% Na-KMC + 15% et.	0,0221	0,031974	0,99764	0,995297	-14,5478	0,043692
3.	4% Na-KMC + 1% GP-1,2	0,0296	0,031974	0,98798	0,976107	-6,39160	0,098802
4.	4% Na-KMC + 15% GP-1,2	0,0222	0,031974	0,99842	0,996850	17,79006	0,035748
5.	4% Na-KMC + 1% T	0,0202	0,031974	0,95389	0,909911	3,178075	0,194072
6.	4% Na-KMC + 15% T	0,0254	0,031974	0,98410	0,968453	-5,54061	0,113677
7.	4% Na-KMC + 1% DMA	0,0319	0,031974	0,81394	0,662507	1,401078	0,394631
8.	4% Na-KMC + 15% DMA	0,0356	0,031974	0,99895	0,997916	21,88507	0,029069
9.	4% Na-KMC	0,0284	0,071380	0,09041	0,008174	0,181564	0,864754

Na-KMC – sól sodowa karboksymetylocelulozy, T 20 – Tween 20, et. – Etanol, DMA – N,N-dimetyloacetamid, GP – glikol propylenowy-1,2.

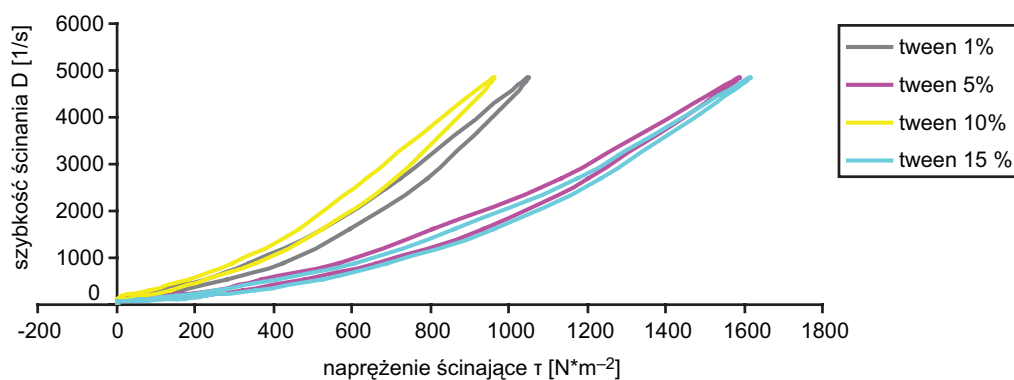
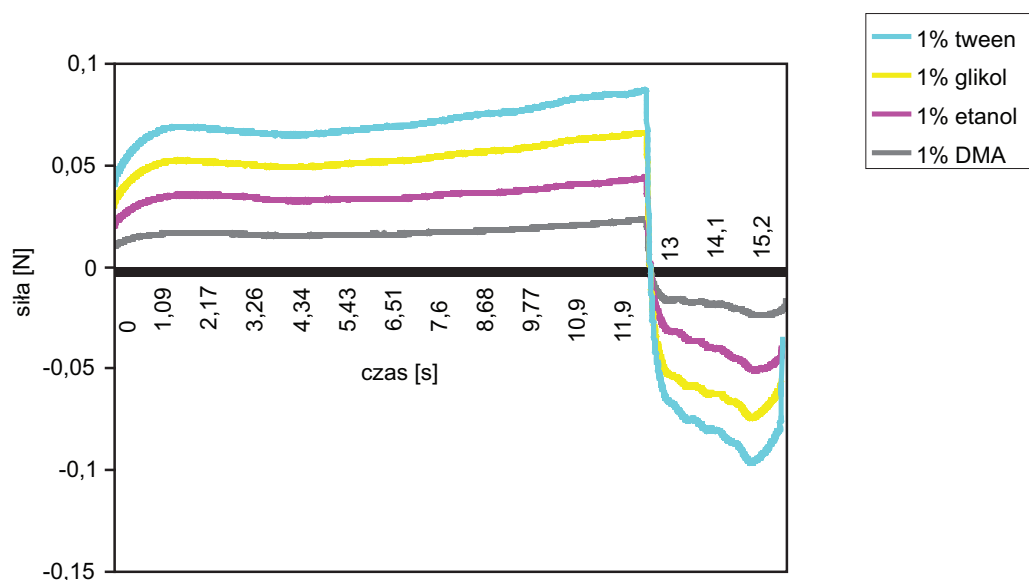
**Ryc. 2.** Wpływ Tweenu 20 na właściwości reologiczne żelu z 4% soli sodowej karboksymetylocelulozy**Fig. 2.** Flow curves of hydrogels contains Tween 20**Ryc. 3.** Wpływ 1% Tweenu 20, 1% etanolu, 1% N,N-dimetyloacetamidu, 1% glikolu propylenowego-1,2 na konsystencję hydrożelu na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy**Fig. 3.** Influence of 1% Tween20, 1% ethanol, N,N-dimethyloacetamide, propylene glycol-1,2, on consistency hydrogels on the basis sodium carboxymethylcellulose

Tabela 2. Wpływ zmiennych stężeń Tweenu 20, etanolu, N,N-dimetyloacetamidu na konsystencję żeli wykonanych z 4% soli sodowej karboksymetylocelulozy

Tabela 2. Influence of Tween 20, ethanol, N,N-dimethyloacetamide, propylene glycol-1,2, on consistency hydrogels on the basis sodium carboxymethylcellulose

Symbol żelu	Po 24 h od przygotowania		Po 7 dniach od przygotowania	
	twardość [N]	spoistość	twardość [N]	spoistość
4% KMC + 1% DMA	23,60	0,2694	28,8	0,2143
4% KMC + 1% et.	20,30	0,2763	25,2	0,2820
4% KMC + 1% GP-1,2	22,50	0,2747	32,8	0,2344
4% KMC + 1% Tween 20	20,90	0,2477	25,7	0,2800
4% KMC + 15% DMA	27,80	0,3138	41,9	0,2974
4% KMC + 15% et.	28,30	0,3173	49,2	0,3126
4% KMC + 15% GP-1,2	36,60	0,3199	54,4	0,2928
4% KMC + 15% Tween 20	37,90	0,2885	38,8	0,2786
4% KMC	25,10	0,2773	26,4	0,2750

Wyniki i omówienie

Badano wpływ podłoża hydrofilowego z soli sodowej karboksymetylocelulozy zawierającego 1% hydrokortyzonu na dostępność farmaceutyczną w zależności od zastosowanego składu.

Proces uwalniania substancji leczniczej z hydrożeli analizowano według modelu kinetyki I rzędu, co przedstawiono w tabeli 1 oraz na wykresie 1. Zwiększenie stężenia substancji pomocniczych dodawanych do 4% żelu z soli sodowej karboksymetylocelulozy wpływa na zwiększenie średniej ilości uwolnionego hydrokortyzonu. W porównaniu z żelem odniesienia stwierdzono przyspieszenie procesu uwalniania dla żeli zawierających DMA oraz spowolnienie w obecności dodatku Tweenu 20, etanolu i glikolu propylenowego-1,2. Wyniki oznaczeń uwalniania hydrokortyzonu w odniesieniu do grup kontrolnych analizowano testem jednorodności wariancji Browna-Forsythe'a. Wykonano analizę liniową regresji i korelacji. W celu porównania wyników zastosowano test parametryczny ANOVA.

Badania reologiczne żeli wykazały ich korzystne właściwości aplikacyjne. Żele wykazują właściwości tiksotropowe, należą do układów nienewtonowskich, (ryc. 2). W porównaniu z preparatami odniesienia badane formułacje zawierające etanol, glikol propylenowy-1,2, DMA lub Tween 20 charakteryzują się większymi wartościami naprężenia ścinającego. Najwyższą wartość naprężenia ścinającego wynoszącą 3499,17 N/m² oraz najdłuższy czas uwalniania stwierdzono w obec-

ności dodatku do żelu 1% etanolu. Najmniejsze naprężenie wynoszące 991,67 N/m² stwierdzono dla preparatu z 1% DMA. Po 7 dniach przechowywania wartości naprężenia ścinającego zwiększyły się we wszystkich badanych przypadkach.

Przeprowadzona analiza tekstury badanych hydrożeli w porównaniu do żeli odniesienia wykazała ich mniejszą twardość przy 1% dodatku substancji pomocniczych oraz większą w obecności 15%, co przedstawiono na ryc. 3. Siła nacisku zwiększała się po 7 dniach od sporządzenia żeli w każdym przypadku. Z badanych formułacji największą spoistością charakteryzuje się hydrożel z dodatkiem 15% GP-1,2, najmniejszą wartość uzyskano dla preparatu z 1% Tweenu 20. Spoistość żeli zmniejsza się w czasie 7-dniowego przechowywania.

W zależności od składu uzyskano żele o zróżnicowanych wskaźnikach fizykochemicznych i szybkości uwalniania. Z badanych żeli najkorzystniejszymi właściwościami charakteryzują się żele sporządzone z dodatkiem DMA.

Podsumowując, należy stwierdzić, że żele zawierające w swoim składzie glikol propylenowy-1,2, Tween 20, DMA i etanol wpływają na zwiększenie naprężenia ścinającego wraz ze wzrostem ich stężenia. Hydrożele składające się z 4% soli Na-KMC wykazują większą spoistość i twardość w zależności od stężenia substancji pomocniczych. W porównaniu z żelem odniesienia wykazano przyspieszenie procesu uwalniania dla żeli zawierających DMA. Wyniki badań są istotne statystycznie.

Piśmiennictwo

- [1] Bertram U., Bodmeier R.: *In situ* gelling, bioadhesive nasal inserts for extended delivery: *in vitro* charakterization of a new nasal dosage form. Eur. J. Pharm. Sci. 2006, 27, 62–71.
- [2] Winnicka K.: Leki okulistyczne w aptece – nowe technologie. Gazeta Farmaceutyczna 2008, 7, 30–32.

- [3] **Fang J.Y., Hwang T.L., Leu Y.L.:** Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *Int. J. Pharm.* 2003, 250, 313–325.
- [4] **Hashem M., Sharaf S., Abd El-Hady M.M., Hebeish A.:** Synthesis and characterization of novel carboxymethylcellulose hydrogels and carboxymethylcellulose-hydrogel-ZnO-nanocomposites. *Carbohydr. Polym.* 2013, 95, 421.
- [5] **De Moura M.R., Aouada F.A., Mattoso L.H.C., Zucolotto V.:** Hybrid nanocomposites containing carboxymethylcellulose and silver nanoparticles. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2013, 3, 1946–1950.
- [6] **Szewczyk M.T., Cwajda J.:** Opatrunki nowej generacji. *Zakażenia* 2005, 5, 94–100.
- [7] **Biali-Wąs K., Pielichowski K.:** Polimerowe opatrunki hydrożelowe dla zastosowań biomedycznych. *Czasopismo Tech.* 2011, 10, 39–52.
- [8] **Kurpiowska J., Lewkowicz J.:** Hydrofilowe środki ochrony skóry – nowe rozwiązania. *Bezpieczeństwo pracy* 2006, 12, 20–22.
- [9] **Szcześniak M., Pluta J.:** Wpływ substancji hydrofilizujących na właściwości hydrożeli sporządzonych na Carbopolu. *Polim. Med.* 2011, 41, 27–32.
- [10] **Szcześniak M., Pluta J.:** Wpływ wybranych substancji pomocniczych na właściwości żeli na bazie Carbopolu 934P. *Polim. Med.* 2013, 43, 29–34.

Adres do korespondencji:

Maria Szcześniak
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211 A
50-556 Wrocław
tel.: 71 784 03 15
e-mail: maria.szczeniak@am.wroc.pl

Konflikt interesów: nie występuje.

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.09.2013 r.

Po recenzji: 4.11.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 14.11.2013 r.

Received: 25.09.2013

Revised: 4.11.2013

Accepted: 14.11.2013