

## KRÁTKÁ SDĚLENÍ

**Možnosti ovplyvnenia liberácie alaptidu z dermálnych polotuhých liekov**

ŠIMUNKOVÁ V., VITKOVÁ Z., POTÚČKOVÁ M., TICHÝ E.

Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie

Došlo 6. října 2008 / Přijato 20. října 2008

## SÚHRN

**Možnosti ovplyvnenia liberácie alaptidu z dermálnych polotuhých liekov**

Príspevok sa zaoberá skúmaním vplyvu bežne používaných humektantov glycerolu (GL) a propylénglykolu (PG) na liberáciu alaptidu (ALA) z 3% (m/m) chitosanových (CHIT) hydrogélů v porovnaní s liberáciou alaptidu (ALA) z krému. Obsah GL a PG v jednotlivých hydrogélůch bol 5 %, 10 %, 15 % (m/m). Alaptid je regeneračne pôsobiaci syntetický derivát prolyl-leucyl-glycin amidu, zatiaľ používaný vo veterinárnej medicíne. Jeho obsah v skúmaných hydrogélůch a kréme bol 1 % (m/m). Experimenty boli vykonané *in vitro* v temperovanej permeačnej aparátúre. Množstvo uvoľneného ALA bolo merané spektrofotometricky pri 212 nm, po 14. dňoch od prípravy jednotlivých chitosanových hydrogélů a krému. ALA sa uvoľnil v nasledovných množstvách: 14,06 % sa uvoľnilo z krému; 36,54 % z hydrogélů s obsahom 5 % GL (m/m); 37,85 % z hydrogélů s 5 % PG (m/m); 38,37 % z hydrogélů bez obsahu GL a PG; 40,71 % z hydrogélů s obsahom 15 % GL (m/m); 41,21 % z hydrogélů s 10 % GL (m/m); 42,72 % ALA sa uvoľnilo z hydrogélů s 10 % PG (m/m); 43,78 % z hydrogélů s 15 % PG (m/m). V závere možno usúdiť, že prítomnosť GL a PG malo vplyv na liberáciu ALA z dermálnych polotuhých liekov.

**Kľúčové slová:** alaptid – liberácia – chitosan – glycerol – propylénglykol

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 275–277

## SUMMARY

**Possible effects on the liberation of alaptid from dermal semisolid preparations**

The paper examines the effects of routinely used humectants of glycerol (GL) and propylene glycol (PG) on the liberation of alaptid (ALA) from 3% (m/m) chitosan (CHIT) hydrogels in comparison with the liberation of alaptid (ALA) from cream. The contents of GL and PG in the individual hydrogels were 5%, 10%, 15% (m/m). Alaptid is a regeneratively acting synthetic derivative of prolyl-leucyl-glycin amide, which is for the time being used in veterinary medicine. Its content in the hydrogels and cream under study was 1% (m/m). The experiments were performed *in vitro* in a tempered permeating apparatus. The amount of the released ALA was measured spectrophotometrically at 212nm, 14 day after the preparation of the individual chitosan hydrogels and cream. ALA was liberated in the following amounts: 14.06% was released from cream; 36.54% from hydrogel containing 5% GL (m/m); 37.85% from hydrogel with 5% PG (m/m); 38.37% from hydrogel not containing GL and PG; 40.71% from hydrogel containing 15% GL (m/m); 41.21% from hydrogel with 10% GL (m/m); 42.72% ALA was released from hydrogel with 10% PG (m/m); 43.78% from hydrogel with 15% PG (m/m). It can be concluded that the presence of GL and PG exerted effects on liberation of ALA from dermal semisolid preparations.

**Key words:** alaptid – liberation – chitosan – glycerol – propylene glycol

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 275–277

Má

**Adresa pro korespondenci:**

Mgr. Veronika Šimunková  
Katedra galenickej farmácie FaF UK  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: simunkova@fpharm.uniba.sk

## Úvod

Dermálne polotuhé lieky, medzi ktoré patria aj hydrogély a krémy, patria v súčasnosti kvôli jednoduchej aplikácii a malým nežiaducim účinkom k rozšíreným liekovým formám a sú stále študovanou a rozvíjajúcou sa oblasťou farmácie. Táto práca bola zameraná na sledovanie vplyvu polyolov (glycerolu a propylénglykolu) na liberáciu alaptidu z 3 % (m/m) chitosanových hydrogélů v porovnaní s liberáciou alaptidu (ALA) z krému. Obsah glycerolu (GL) a propylénglykolu (PG) v jednotlivých hydrogélůch bol 5 %, 10 %, 15 % (m/m). Alaptid je netoxický, syntetický derivát prolyl-leucyl-glycin amidu<sup>1)</sup>, doposiaľ používaný vo veterinárnej medicíne. Pri systémovom podaní vykazuje u pokusných zvierat anti-parkinsonské a nootropické účinky<sup>2)</sup>, pri lokálnom dermálnom podaní stimuluje rast granulačného tkaniva, má regeneračné a epitelizačné účinky<sup>3)</sup>. Obsah alaptidu vo všetkých skúmaných hydrogélůch a krému bol 1 % (m/m). GL a PG použité v tejto práci, sú bežne používané enhancery a humektanty, majú aj mierne konzervačné účinky.

Všetky experimenty boli vykonané *in vitro* v temperovanej permeačnej aparatúre. Množstvo uvoľneného ALA sa meralo spektrofotometrickou metódou pri 212 nm, po 14. dňoch od prípravy jednotlivých chitosanových hydrogélů a krému. Na základe zistených výsledkov možno predpokladať, že skúmané chitosanové hydrogély s rôznymi koncentraciami GL a PG sú z hľadiska liberácie ALA vhodnejšou liekovou formou ako krém.

## POKUSNA ČASŤ

### Použité chemikálie

Alaptid – Cyklo[L-alanyl-1-amino-1-cyklopentankarbonyl] v mikronizovanej forme (VUFB-15754); chitosan – stredná molekulová hmotnosť (Sigma - Aldrich, USA); glycerol 85% (Lachema, CZ); propylénglykol (Interpharm, SR); konzervant Sepicide HB® (Seppic ADINOP CO., LTD); chlorid sodný (Inerpharm, SR), kyselina mliečna (Interpharm, SR); metylparabén (Merck, SR); propylparabén (Merck, SR); permeačná celofánová

membrána (EKOZ s.r.o.,SR); čistená voda (Katedra galenickej farmácie, Bratislava, SR)

### Použité prístroje

Permeačná aparatúra vyrobená na katedre galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, SR; Spektrofotometer – Philips Pye Unicam 8625 UV/VIS Ltd., (Cambridge, GB)

### Zloženie hydrogélů

Keďže chitosan gélovatíe len pri kyslom pH, ako disperzné prostredie na prípravu príslušných hydrogélů bola použitá 1% (m/m) kyselina mliečna. Liečivo ALA bolo použité vo všetkých hydrogélůch v 1% koncentrácii (m/m). Polyoly (GL a PG) sa v hydrogélůch nachádzali v 5 %, 10 % a 15 % (m/m) koncentrácii. Pre porovnanie bol pripravený aj chitosanový hydrogél 3 % bez obsahu GL a PG. Blanky príslušných hydrogélů boli pripravené bez obsahu ALA. Hydrogély sa skladovali v tme, 14 dní pri laboratórnej teplote.

### Zloženie krému

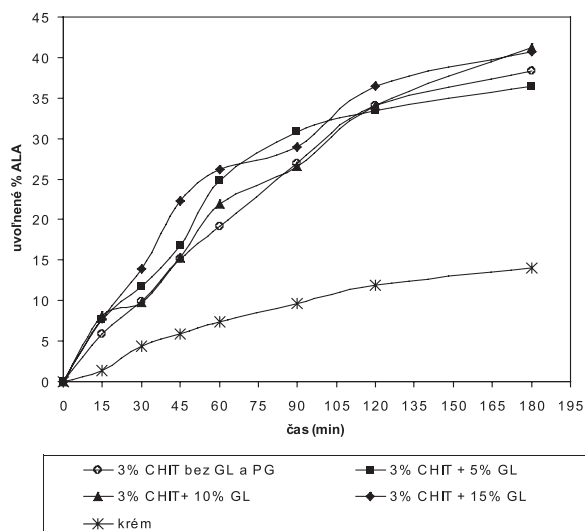
Krém bol pripravený v nasledovnom zložení: Polysorbat 60 5 % (m/m), cetylstearylalkohol 5 % (m/m), tekutý parafín 15 % (m/m), PG 5 % (m/m), ALA 1% (m/m), metylparabén 0,2 % (m/m), propylparabén 0,04 % (m/m), čistená voda 68,76 % (m/m) na 100 g krému. Blank bol pripravený bez obsahu ALA. Pripravené krémy sa skladovali v tme, 14 dní pri laboratórnej teplote.

### Liberácia a stanovenie obsahu liečiva

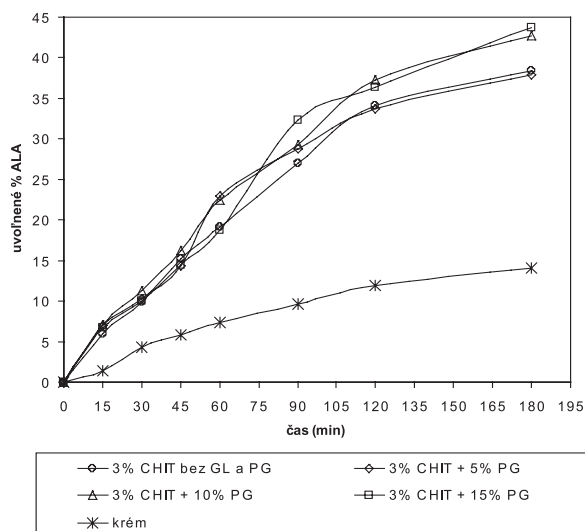
Uvoľňovanie ALA z 3% chitosanových hydrogélů a krému prebiehalo v 6. paralelných komôrkach. Každá komôrka obsahovala 3 g gélu alebo krému (na strane donora) a 20 ml fyziologického roztoku (0,9% NaCl m/m) na strane akceptora. Aparatúra bola počas celého experimentu temperovaná na teplotu 37 °C ± 1 °C. Odbery vzoriek sa robili v časovom rozsahu 3 hodiny, konkrétne po 15., 30., 45., 60., 90., 120. a 180. minúte od začiatku liberácie. Vzorky sa po odbere ihneď zriedili čistenou vodou a spektrofotometricky sa zmerali pri 212 nm oproti blanku.

Tab. 1. Percentuálne množstvá uvoľneného ALA z krému a hydrogélů bez obsahu GL a PG a s ich obsahom. Merané po 14. dňoch skladovania

Čas (min)	3% CHIT bez GL a PG	3% CHIT + 5% GL	3% CHIT + 10% GL	3% CHIT + 15% GL	3% CHIT + 5% PG	3% CHIT + 10% PG	3% CHIT + 15% PG	krém
15	5,94	7,59	8,15	7,72	7,01	7,14	6,75	1,38
30	9,94	11,83	9,75	13,86	10,31	11,23	10,07	4,34
45	15,21	16,74	15,31	22,35	14,34	16,20	14,46	5,85
60	19,19	24,80	22,00	26,16	22,92	22,47	18,81	7,39
90	26,94	30,90	26,60	28,95	28,79	29,23	32,29	9,62
120	34,07	33,42	34,13	36,44	33,71	37,33	36,35	11,96
180	38,37	36,54	41,21	40,71	37,85	42,72	43,78	14,06



Obr. 1. Liberačný profil ALA z 3% chitosanových hydrogélů bez a s obsahem GL v porovnaní s liberáciou ALA z krému



Obr. 2. Liberačný profil ALA z 3% chitosanových hydrogélů bez a s obsahom PG v porovnaní s liberáciou ALA z krému

## VÝSLEDKY

Uvoľnené množstvá ALA z príslušných druhov 3% chitosanových hydrogélů a krému sú vyjadrené v percentách a uvedené v tabuľke 1. Grafický priebeh liberácie ALA z jednotlivých druhov chitosanových hydrogélů bez a s obsahom GL v porovnaní s liberáciou ALA z krému znázorňuje obrázok 1 a grafický priebeh liberácie ALA z jednotlivých druhov chitosanových hydrogélů bez a s obsahom PG v porovnaní s liberáciou ALA z krému znázorňuje obrázok 2.

Najmenšie množstvo ALA (14,06 %) sa po 14 dňoch skladovania uvoľnilo z krému. Z 3% chitosanových hydrogélů sa uvoľnili väčšie množstvá, pričom najväčšie množstvo ALA sa po 14. dňoch skladovania uvoľnilo z chitosanového hydrogélů s obsahom 15 % PG (43,78 %), najmenšie množstvo ALA sa uvoľnilo z chitosanového hydrogélů s obsahom 5 % GL (36,54 %) a 5 % PG (37,85 %). Z ostatných druhov hydrogélů sa

ALA uvoľnil v nasledovných množstvách: 38,37 % z hydrogélů bez obsahu GL a PG; 40,71 % z hydrogélů s obsahom 15 % GL; 41,21% z hydrogélů s 10 % GL a 42,72 % ALA sa uvoľnilo z hydrogélů s 10 % PG.

Z uvedených výsledkov vyplýva, že glycerol a propylén-glykol mali vplyv na liberáciu ALA len, ak sa nachádzali v hydrogélůch vo vyšších koncentráciách, ako 5 % (m/m).

Tento výskum bol podporený grantom Univerzity Komenského UK 104/2008, grantom VEGA 1/0320/08 a grantom FaF UK 11/2008.

## LITERATÚRA

1. Nedvídková, J. et al.: Endocr. Res., 1994; 20(1), 39–46.
2. Lapka, R.: J. Pharm. Pharmacol., 1991; 43(12), 874–876.
3. [http://www.bioveta.sk/sortiment\\_dermatologika\\_alaptid.html](http://www.bioveta.sk/sortiment_dermatologika_alaptid.html) [cit. 2008-09-12]