

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Štúdium lokálnych anestetík – časť 191* Optimalizácia zloženia hydrogéllov z hľadiska tokových vlastností pre trimekaín a terbinafín

HERDOVÁ P.¹, VITKOVÁ Z.¹, ČIŽMÁRIK J.²

¹Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie

²Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 7. prosince 2009 / Prijato 18. ledna 2010

SÚHRN

Štúdium lokálnych anestetík – časť 191**Optimalizácia zloženia hydrogéllov z hľadiska tokových vlastností pre trimekaín a terbinafín**

Predmetom štúdia je formulácia lokálneho anestetika – trimekaín a antimykotika – terbinafín do hydrogéllov s optimálnymi tokovými vlastnosťami. Ako gélotvorné látky boli vybrané deriváty celulózy: hydroxyetylcelulóza a hydroxypropylcelulóza. Hodnotili sa vzorky pripravené v rôznych kombináciach a koncentráciach tak, aby bola viskozita hydrogéllov čo najvhodnejšia s ohľadom na použitie. Na základe hodnotenia reologických vlastností sa ako vhodný gélotvorný základ pre lokálne anestetikum trimekaín osvedčila kombinácia 1% trimekaín a 2% hydroxyetylcelulóza, pre antimykotikum terbinafín to bola kombinácia 1% terbinafín a 3% hydroxypropylcelulóza.

Kľúčové slová: terbinafín – trimekaín – deriváty celulózy – hydrogély – viskozita

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 31–33

SUMMARY

Studies on local anaesthetics: Part 191**Optimization of the composition of hydrogels from the standpoint of flow properties for trimecaine and terbinafine**

The study was concerned with the formulation of the local anaesthetic agent trimecaine and the antimycotic agent terbinafine into hydrogels possessing the optimal flow properties. The gelling agents were the cellulose derivatives hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. The evaluation included the samples in various combinations and concentrations prepared in such a way to produce the most suitable hydrogel viscosity with regard to the intended use. On the basis of the evaluation of the rheological properties, the suitable gelling base for the local anaesthetic trimecaine proved to be the combination of 1% trimecaine and 2% hydroxyethyl cellulose, and for the antimycotic terbinafine, the combination of 1% terbinafine and 3% hydroxypropyl cellulose.

Key words: terbinafine – trimecaine – cellulose derivatives – hydrogels – viscosity

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 31–33

Má

*Časť 190: Farm. Obzor, 2009; 78, 129–133.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. RNDr. Jozef Čižmárik, PhD.

Katedra farmaceutickej chémie FaF UK

Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: cizmarik@fpharm.uniba.sk

Úvod

Hydrogély ako dermálne polotuhé lieky majú v dermatológii úlohu chrániť povrch kože a umožniť liečivu v ňom obsiahnutému sa prejavíť miestnym či systémovým účinkom. Je známe, že terapeutický účinok nezávisí len od liečiva, ale aj od zloženia liekovej formy. Smerodajná je liberácia z hydrogélu a tá následne závisí od jeho viskozity.

Viskozita aplikovaného hydrogélu musí byť vhodná z hľadiska aplikácie, aby sa neroztekala. Na zabezpečenie tejto podmienky sa využívajú tixotropné sústavy.

V príspevku sa optimalizuje zloženie hydrogélův, ktorých účinnými látkami sú: trimekaín zo skupiny lokálnych anestetík a terbinafín zo skupiny antimykotík.

Terbinafín (TB) je alylamínové fungistatické až fungicídne antimykotikum s relatívne širokým antimykotickým spektrom. Jeho mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy ergosterolu nezávisle od cytochrómu P-450 (inhibuje skvaléneoxidázu); má výhodné farmakokinetické vlastnosti (dlhý biologický polčas) a veľmi dobrý prienik do tukového tkaniva, koži a nechtov, do ostatných tkanív preniká nedostatočne. Biotransformovaný je v pečeni¹⁾.

Trimekaín (TM), ktorý je účinnou látkou Mesocain gélu, patrí do skupiny lokálnych anestetík amidového typu so stredne dlhým účinkom²⁾.

Pri výrobe lieku Mesocain gél sa používa ako gélotvorná látka-hydroxyetylcelulóza (Hydroxyethylcellulosum, HEC) po chemickej stránke je to 2-hydroxyetyléter celulózy, biely, žltobiely alebo sivobiely prášok alebo granuly, dobre rozpustný vo vriacej a studenej vode na koloidný roztok, prakticky nerozpustný v acetóne, v liehu 96 %, v éteri a v toluéne. Viskozita slizov sa nemení ani dlhším státím. Znášajú sa s mnohými soľami, nie však so síranmi, sú inkompatibilné s trieslovinou a ichtamolom. Silné kyseliny a alkálie ich rozkladajú. Môžu obsahovať do 15 % etanolu. Nie je vhodné kombinovať ich s metylcelulózou a s polyvinylalkoholom. Slizy sú vhodné na stabilizovanie suspenzií a emulzií, možno ich využiť pri obalovaní tabliet³⁾. Gély pripravené z HEC sa používajú ako základ pri výrobe Mesocain gélu, ktorý sa používa ako lubrikačný gél na zlepšenie kĺzavosti zavádzajúcich cievok a prevenciu bolesti pri inštrumentálnom urologickom vyšetrení.

Hydroxypropylcelulóza (Hydroxypropylcellulosum, HPC) je biely alebo žltobiely prášok alebo granuly, po vysušení hygroskopická, dobre rozpustná vo vode do 38 °C, etanole, metanole a v propylénglykole, mierne rozpustná alebo ťažko rozpustná v acetóne v závislosti od stupňa substitúcie. Prakticky nerozpustná je v horúcej vode, etylénglykole a v toluéne. Hydrogély pripravené z hydroxypropylcelulózy sú citlivé na teplotu, napučávajú pri nízkej teplote a vyššie teploty môžu spôsobiť rozrušenie gélovej štruktúry. Zdanlivá viskozita gélov sa zvyšuje so zvyšujúcou sa molekulovou hmotnosťou a koncentráciou polyméru. Hydroxypropylcelulóza je schopná tvoriť i čisté alkoholové gély, čo ju predurčuje k formulácii gélov s účinnými látkami, ktoré nie sú rozpustné vo vode, ale v etanole. Primárne je využívaná pri

formulácii tabliet, ako látka zvyšujúca viskozitu, alebo ako umelé slzy³⁾.

Predmetom štúdia tejto práce sú rôzne koncentrované hydrogély derivátov celulózy. Vo farmaceutickej praxi sa využíva ich široká škála o rozdielnej koncentrácii. Cieľom je pripraviť transparentné hydrogély s liečivami zo skupiny lokálnych anestetík a antimykotík s optimálnymi tokovými vlastnosťami. Vďaka svojim tokovým vlastnostiam sa deriváty celulózy – HEC a HPC využívajú v dermatológii, stomatológii, gynecológii atď.

POKUSNÁ ČASŤ

Zloženie hydrogélův

3% HPC + 1% TB, 2% HEC + 1% TB
3% HPC + 1% TM, 2% HEC + 1% TM

Hodnotenie tokových vlastností

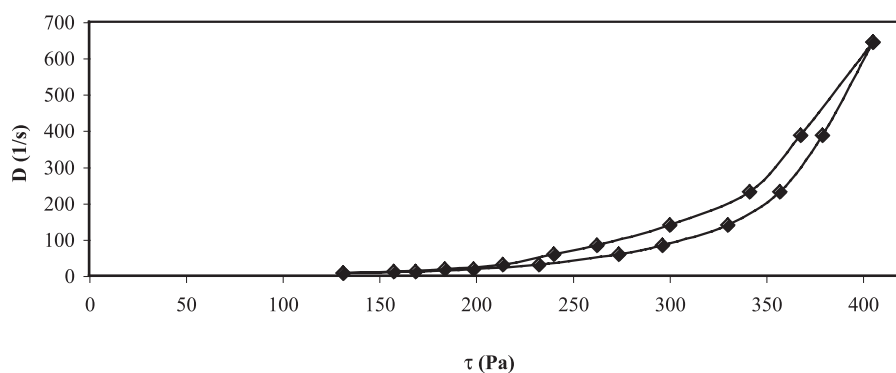
Stanovenie reologických vlastností hydrogélův sa realizovalo na útvare Kontroly kvality v Zentiva, a.s. Hlohovec s použitím rotačného viskozimetra. Pri teplote 20 ± 0,1 °C sa každých 10 sekúnd zaznamenávali hodnoty pre viskozitu, tangenciálne napätie a rýchlostný gradient. Vyhodnotila sa minimálna, maximálna a priemerná hodnota viskozity. Na základe závislosti tangenciálneho napätia a rýchlostného gradientu sa stanovili reologické krivky pre hydrogély s HEC, HPC.

Merací prístroj

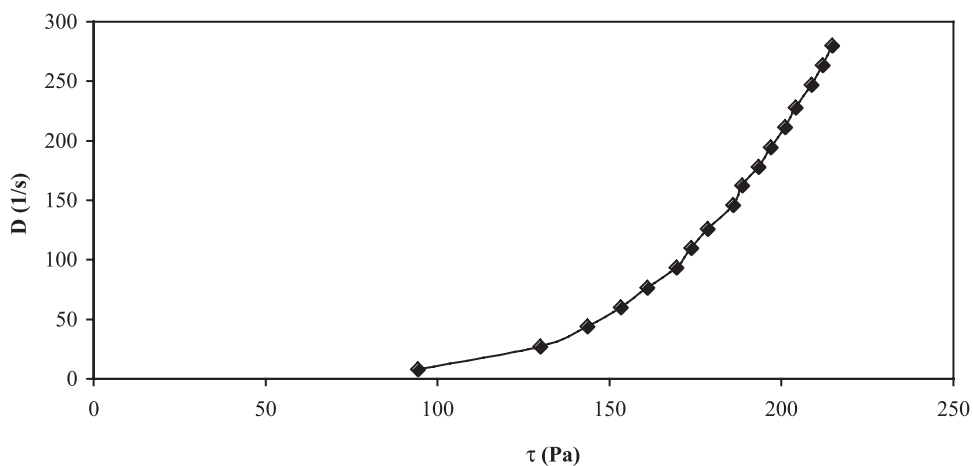
Viskozimeter Rotovisko HAAKE RV20 (Fisons GmbH, Nemecko).

VÝSLEDKY

Toková krivka (obr. 1) poukazuje na to, že hydrogél s 1% TB + 3% HPC tvorí nenevtonovskú sústavu a má charakter tixotropný s časovo závislým tokom – reverzibilne izotermnou premenou. Minimálna hodnota viskozity hydrogélu bola 629 mPas, maximálna hodnota viskozity 20370 mPas. Deformované tixotropné sústavy nadobudnú po určitom čase tzv. čase regenerácie, bez zmeny teploty, opäť svoje pôvodné vlastnosti, aké mali pred deformáciou. Tixotropia je z hľadiska dermálnej aplikácie výhodná. Zabezpečuje kinetickú stabilitu, liečivo v menšej miere sedimentuje a po nanesení na pokožku a jemnom masírovaní tlakom dochádza k premene gélu na sól. Tým sa liečivo môže rýchlejšie uvoľniť z liekovej formy a ľahšie penetruje pokožkou na miesto pôsobenia. Hydrogél s obsahom 1% TB + 2% HEC vykazoval charakter plastickej sústavy s časovo nezávislým tokom. Plastickejšia látka začala tiecť až po prekročení urči-



Obr. 1. Reologická krivka hydrogélú 3% HPC + 1% TB



Obr. 2. Reologická krivka hydrogélú 2% HEC + 1% TM

tej hodnoty tangenciálneho napätia, tzv. hraničného napätia. Toková krivka sa odvetvuje od osi τ pri istej hodnote $\tau > 0$, pri hodnotách nižších mala sústava vlastností elastickeho telesa. Minimálna hodnota viskozity, ktorú hydrogél dosiahol bola 314 mPas, maximálna hodnota 3492 mPas.

Priebeh tokových kriviek hydrogélú s obsahom 1% TM s gélotvornými látkami HEC a HPC potvrdil, že sa jedná o plastický systém. Hydrogél na báze HEC (obr. 2) vykazoval široké rozpätie hraničných hodnôt viskozity (min. hodnota 770,2 mPas a maximálna hodnota 13 670 mPas). V poslednom prípade sa hodnotil hydrogél s HPC, ktorého viskozita dosahovala nižšie hodnoty v porovnaní s hydrogélom s HEC (min. hodnota 566,5 mPas a maximálna hodnota 7128 mPas).

Zistilo sa, že na prípravu hydrogélú s obsahom 1% TB je najvhodnejšia gélotvorná látka 3% HPC. V prípade

hydrogélú s obsahom 1% TM dosahoval gél optimálnejšie tokové vlastnosti pri použití 2% HEC.

Výskum bol podporený grantom VEGA č. 1/0320/08 a č. 1/0326/10.

LITERATÚRA

1. AISLP – terbinafinum, Mikro-verzia AISLP – SR 2009.1 pre MS Windows.
2. **Mincová, M.:** Technologický reglement – Mesocain gél. závod Zentiva, a.s., Hlohovec, 2002, 11 s.
3. **Rowe, R. C., Sheskey, P. J.:** Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London: The pharmaceutical press 2006; s. 918.