

VPLYV KONCENTRÁCIE POLYMÉRU NA REOLOGICKÉ VLASTNOSTI HYDROGÉLOV CARBOPOLU® 980 S OBSAHOM TRIMEKAÍNÍUMCHLORIDU

ŠUBOVÁ M., VITKOVÁ Z., CIRBUSOVÁ E., ERŐS I.1, KÓNYA M.¹

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra galenickej farmácie

¹SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Maďarsko

SÚHRN

Vplyv koncentrácie polyméru na reologické vlastnosti hydrogélů Carbopolu® 980 s obsahom trimekaíniumchloridu

Reologické vlastnosti majú vplyv na výrobné procesy, stabilitu i aplikovateľnosť liekovej formy, taktiež na biologickú dostupnosť liečiva. Predmetom štúdia tejto práce je sledovanie vplyvu koncentrácie Carbopolu® 980 na reologické vlastnosti hydrogélů bez a s obsahom trimekaíniumchloridu, po dobu 2, 7 a 14 dní od ich prípravy. Na základe vyhodnotenia zmien štruktúrnej viskozity v závislosti od doby merania sa dospelo k záveru, že pre formuláciu trimekaíniumchloridu do dermálnej liekovej formy je vhodná 0,5% a 1,2% koncentrácia Carbopolu® 980.

K l ú č o v é s l o v á: Carbopol® 980 – trimekaíniumchlorid – hydrogély – reologické vlastnosti

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 96–99

SUMMARY

Effect of Polymer Concentration on Rheological Properties of Carbopol® 980 Hydrogels Containing Trimecainium Chloride

Rheological properties exert influence on the manufacturing processes, stability and usability of a dosage form as well as the biological availability of an active ingredient. The present paper examines the effect of Carbopol® 980 concentration on rheological properties of hydrogels with and without trimecainium chloride for a period of 2, 7, and 14 days after their preparation. On the basis of an evaluation of the changes in structural viscosity in dependence on the period of measurement, it has been concluded that for formulation of trimecainium chloride to a dermal dosage form, Carbopol® 980 concentrations of 0.5 and 1.2 % are suitable.

K e y w o r d s: Carbopol® 980 – trimecainium chloride – hydrogels – rheological properties

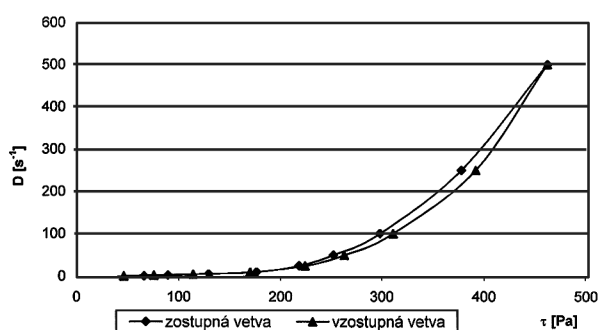
Čes. slov. Farm., 2005; 54, 96–99

Má

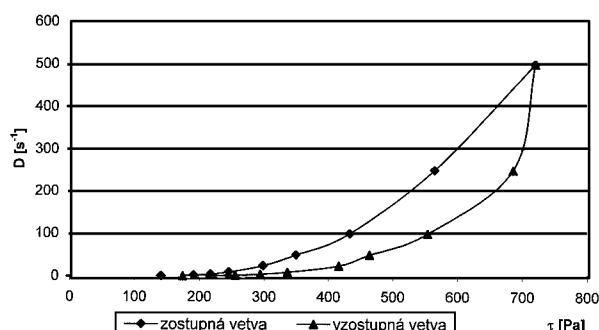
Úvod

Hydrogély ako topické lieky určené na dermálnu aplikáciu majú v dermatoterapii za úlohu chrániť povrch kože alebo umožniť liečivu prítomnému v lieku prejsť sa lokálnym či systémovým účinkom. Terapeutický účinok nezávisí len od vlastností a koncentrácie liečiva, ale aj od jeho liberácie z hydrogélů a tá následne od jeho viskozity. Viskozita aplikovaného hydrogélů musí byť taká, aby sa dobre nanášal a po nanesení neroztekal. Na zabezpečenie tejto podmienky sa využíva tixotropia hydrogélů.

Hydrogély majú uplatnenie hlavne v terapii reumatických ochorení, varixov, hemoroidov a pod. V terapii bolesti majú dôležitú úlohu lokálne anestetiká, ktoré prechodne blokujú vznik a vedenie vzruchu v zrušivých tkanivách, pričom nemajú vplyv na vedomie pacienta. V príspevku použitým modelovým liečivom s lokálne anestetickým účinkom je trimekaíniumchlorid. Trimekaín je vlastnosťami podobný lidokaínu. Používa sa ako povrchové, infiltračné a zvodné anestetikum. Lokálneanestetická účinnosť lidokaínu a trimekaínu, aj ich ďalšie farmakodynamické a toxikologické vlastnosti sú veľmi podobné ¹⁾.



Obr. 1. Toková krivka 0,5% hydrogélů Carbopolu® 980
D – rýchlostný spád, τ – tangenciálne napätie



Obr. 2. Toková krivka 1,5% hydrogélů Carbopolu® 980
D – rýchlostný spád, τ – tangenciálne napätie

Predmetom štúdia tejto práce sú rôzne koncentrované hydrogély Carbopolu® 980 bez a s obsahom trimekáiniumchloridu. Carbopol® je firemný názov pre polyméry kyseliny polyakrylovej. Sú to tuhé aniónové polyméry tejto kyseliny. Polyakryláty sú biele prášky, vo vode takmer nerozpustné. Ich disperzie vo vode majú pH okolo 3 a viskozitu približne rovnakú ako voda. Napučiavanie polyakrylátu je úspešné len vtedy, ak voľné karboxy skupiny sa prevedú pomocou alkálií na formu soli. Po dosiahnutí pH 6–7 dochádza k vytvoreniu vysoko viskózneho gélu ²⁾. pH nad 10 vedie k zráteniu gélovej štruktúry. K zníženiu viskozity dochádza pridaním NaCl do disperzie.

Polyakrylátové gély sú stále, ale musia sa chrániť konzervačnou prísadou v dostatočnej koncentrácii ³⁾. Tieto gély sa tvoria už pri veľmi nízkej koncentrácii, kedy obsah polyakrylátu v prípravku nepresahuje 1 %. U Carbopolov® ani väčšie množstvá etanolu nevedú k vyvlokovaniu hydrogélů ²⁾.

Vo farmaceutickej praxi sa využíva niekoľko typov Carbopolov®. Carbopol® 980 slúži na výrobu transparentných gélových základov, ktoré majú atraktívny vzhľad

a na koži nezanechávajú zistiteľný zvyšok. Vďaka svojim tokovým vlastnostiam sa Carbopol® 980 využíva ako nosič pre rôzne liečivá (inkorporácia nikotínu do adhezívnej liekovej formy, nosič liečiv v gynekológii) ^{4–6)}.

POKUSNÁ ČASŤ

Použité modelové liečivo, pomocné látky

Trimekáiniumchlorid – kvality ČL 97 ⁷⁾; Carbopol® 980 (Medika, o.p., Výroba liečivých prípravkov, Bratislava, SR, ŠÚKL 2636 – B/89); Trietanolamín – čistý (Lachema, a.s., Brno, ČR).

Použité prístroje

Analytické váhy (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Švajčiarsko; dodal ARID, Brno, ČR); elektrická miešačka (VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen, Nemecko); pH-meter (Metrohm Ltd., Švajčiarsko); viskozimeter (PAAR Physica MC 1 Rheometer, USA).

Príprava hydrogélů

Príprava hydrogélů bez modelového liečiva

Do čistej vody sa postupne pridával Carbopol® 980 (0,5; 0,8; 1,0; 1,2 a 1,5 váh. %) za stáleho miešania elektrickou miešačkou. Vytvorená disperzia sa neutralizovala 10% roztokom trietanolamínu na pH v rozmedzí 6–7 a miešala až do vzniku rovnorodej zmesi – hydrogélů. Vzorky sa uchovávali pri teplote do 5 °C.

Príprava hydrogélů s modelovým liečivom

Navážka trimekáiniumchloridu (0,1 g) sa rozpustila v čistej vode. Do roztoku sa za stáleho miešania postupne pridávala navážka Carbopolu® 980 (0,5 g; 0,8 g; 1,0 g; 1,2 g a 1,5 g). Vytvorená disperzia sa neutralizovala 10% roztokom trietanolamínu na pH v rozmedzí 6–7. Dovážila sa čistená voda na 100 g hotového gélu a gél sa zhomogenizoval. Vzorky sa uchovávali pri teplote do 5 °C.

Metódy hodnotenia

Meranie pH

Hodnoty pH hydrogélů sa merali prostredníctvom sklenenej elektródy – pH-metrom Metrohm.

Stanovenie reologických vlastností

Reologické vlastnosti hydrogélů bez a s prísadou modelového liečiva sa stanovili na rotačnom viskozimetri PAAR PHYSICA odmerným systémom Z3 DIN a Z4 DIN pri konštantnej teplote 25±0,2 °C po 2, 7 a 14 dňoch od prípravy hydrogélů.

Tab. 1. Plochy hysteréznych slučiek [$\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$] carbopolových hydrogélů po 2, 7 a 14 dňoch od ich prípravy

Vzorka	2 dni	7 dní	14 dní
0,5% Car	1400,12	1191,27	1736,16
0,8% Car	2955,24	1832,95	2351,97
1,0% Car	5235,60	5683,09	1733,76
1,2% Car	5906,98	5248,05	8386,02
1,5% Car	25753,41	24574,07	26236,01
0,5% Car + 0,1% Trim	2396,41	2345,44	2480,31
0,8% Car + 0,1% Trim	5523,98	6531,28	7261,27
1,0% Car + 0,1% Trim	18077,60	12116,03	13819,14
1,2% Car + 0,1% Trim	10729,78	12270,10	12226,70
1,5% Car + 0,1% Trim	15721,97	31008,26	31118,82

Car – Carbopol® 980, Trim – trimekáiniumchlorid

Tab. 2. Štruktúrna viskozita (η_Q) carbopolových hydrogélů bez modelového liečiva po 2, 7 a 14 dňoch od ich prípravy

vzorka	η_Q (Pa.s)					
	2 dni	pri D=500 s ⁻¹		2 dni	pri D=1 s ⁻¹	
		7 dní	14 dní		7 dní	14 dní
0,5% Car	0,924	0,996	1,016	46,200	54,500	59,600
0,8% Car	0,912	1,238	1,178	72,100	81,100	96,600
1,0% Car	1,226	1,310	1,370	90,400	93,100	105,000
1,2% Car	1,524	1,414	1,356	109,000	112,000	149,000
1,5% Car	1,438	1,432	1,782	174,000	187,000	193,000

Car – Carbopol® 980, Trim – trimekaíniumchlorid, D – rýchlostný spád

Tab. 3. Štruktúrna viskozita (η_Q) carbopolových hydrogélů s modelovým liečivom po 2, 7 a 14 dňoch od ich prípravy

vzorka	η_Q (Pa.s)					
	2 dni	pri D=500 s ⁻¹		2 dni	pri D=1 s ⁻¹	
		7 dní	14 dní		7 dní	14 dní
0,5% Car						
+ 0,1% Trim	0,790	0,730	0,705	43,100	50,300	42,750
0,8% Car + 0,1% Trim	1,308	1,182	1,130	107,000	90,300	90,400
1,0% Car + 0,1% Trim	1,084	1,352	1,421	141,000	126,000	145,000
1,2% Car + 0,1% Trim	1,376	1,382	1,341	153,000	143,000	151,000
1,5% Car + 0,1% Trim	1,474	1,550	1,420	215,000	182,000	212,500

Car – Carbopol® 980, Trim – trimekaíniumchlorid, D – rýchlostný spád

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Kvalitu hydrogélů je dôležité posúdiť z hľadiska ich reologických vlastností, pretože aj tieto môžu ovplyvniť rýchlosť nástupu, intenzitu a čas trvania účinku liečiva. Cieľom práce bolo hodnotenie vplyvu koncentrácie Carbopolu® 980 (0,5; 0,8; 1,0; 1,2; 1,5 %) na reologické vlastností hydrogélů bez a s obsahom modelového liečiva po 2, 7 a 14 dňoch od ich prípravy a na základe výsledkov vybrať optimálnu koncentráciu Carbopolu® 980 pre formuláciu trimekaíniumchloridu do hydrogélů.

Toková krivka (obr. 1) poukazuje na to, že 0,5% hydrogély Carbopolu® 980 tvoria newtonské sústavy s časovo závislým tokom, s malou mierou tixotropie. Rovnaký charakter mali tokové krivky 0,8–1,2 % hydrogélů Carbopolu® 980. V prípade 1,5% hydrogélů Carbopolu® 980 (obr. 2) je plocha ohraničená vetvami tokovej krivky väčšia, čo poukazuje na väčšiu mieru tixotropie u týchto gélov, než v prípade uvedených menej koncentrovaných hydrogélů.

Ako miera tixotropie slúži plocha, ktorú ohraničujú obe vetvy hysteréznej slučky. Čím je táto plocha väčšia, tým má gél väčší sklon k deštrukcii vnútornej štruktúry a zníženiu viskozity pôsobením vonkajších síl. U carbopolových gélov bez modelového liečiva sa plochy hysteréznych slučiek po dobu 2–14 dní výrazne nelíšili pri koncentracii 0,5% a 1,5 % Carbopolu® 980 (tab. 1). Najmenšie plochy sa zaznamenali u 0,5% carbopolových gélov.

Plochy hysteréznych slučiek u gélov s obsahom trimekaíniumchloridu sú väčšie, čo v praxi znamená pokles viskozity a vyšší sklon k deštrukcii. Z tabuľky 1 vyplýva, že počas doby sledovania gélov sa výrazne nezmenili plochy hysteréznych slučiek 0,5% a 1,2% hydrogélů Carbopolu® 980 s obsahom modelového liečiva. U ostatných hydrogélů sa tieto hodnoty výrazne zmenili, čo svedčí o nestabilite týchto hydrogélů počas skladovania.

Štruktúrna viskozita carbopolových hydrogélů bez modelového liečiva pri najväčšom ($D=500\text{ s}^{-1}$) a najmenšom ($D=1\text{ s}^{-1}$) rýchlostnom spáde v závislosti od času mierne stúpa v poradí 2 dni < 7 dní < 14 dní (tab. 2). Výnimkou je 1,2% gél Carbopolu® 980, kde štruktúrna viskozita v závislosti do času pri rýchlostnom spáde $D=500\text{ s}^{-1}$ klesá.

V prípade hydrogélů s obsahom modelového liečiva štruktúrna viskozita pri $D=500\text{ s}^{-1}$ klesá v poradí 2 dni > 7 dní > 14 dní, a to u 0,5% a 0,8% koncentrácie Carbopolu® 980 (tab. 3).

Pri 0,5% a 0,8% koncentracii Carbopolu® 980 sa hodnoty štruktúrnej viskozity pri najmenšom rýchlostnom spáde pohybujú od 40 Pa.s, čo sú tabuľkové hodnoty z dostupnej literatúry ^{8, 9)}.

Získané výsledky sú priemerom 4 paralelných stanovení, pri ktorých sa smerodajná odchýlka pohybovala v intervale $\pm 1,00$.

Na základe uvedených výsledkov sa dospelo k záveru, že pre formuláciu trimekaíniumchloridu do dermálnej liekovej formy je vhodná 0,5% a 1,2% koncentrácia Carbopolu® 980.

Experimenty boli vykonané v rámci medzinárodnej spolupráce programu CEEPUS na Univerzite v Szegede v Maďarsku.

Práca je súčasťou grantových výskumných úloh č. 6/2002/UK, č. 1210/2002/FaF UK a č. FaF UK/023/2004 a VEGA 1/0551/03.

LITERATÚRA

1. **Stankovičová, T., Nemček, V., Štolc, S.:** Čes. a Slov. Farm., 1995; 5, 265-267.
2. **Ebel, S., Roth, H. J.:** Lexikon der Pharmazie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1987, s. 525.
3. **Bernkop-Schnuerch, A., Valenta, C.:** Sci. Pharm., 1995; 63, 65-70.
4. **Csanyi, E., Erös, I., Blum, A.:** Farm. Vestn., 1997; 48, 352-353.

5. **Owen, D. H., Peters, J. J., Katz, D. F.:** Contraception, 2000, 2001; 62, 321-326.
6. **Fang, J. Y., Chen, S. S., Wu, P. C., Tsai, Y. H.:** Pharmazie, 1999; 54, 154-155.
7. Český lékopis, 1. vyd., Praha, Grada Publishing, 1997.
8. USP Dictionary of USAN and International Drug Names, United States Pharmacoeical Convention, Twinbrook Parkway, Rockville, 1996, s.125-126.
9. Firemná literatúra BF Goodrich Company, Bulletin 2, Cleveland, Ohio, 1994.

Došlo 6. 4. 2004.

Přijato ke zveřejnění 25. 6. 2004.

PharmDr. Margaréta Šubová
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: margareta@centrum.sk

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 2 – BŘEZEN 2005

PRACOVNÍ DEN SEKCE TECHNOLOGIE LÉKŮ ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

LÉKY K APLIKACI NA KŮŽI A SLIZNICE

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 18. ledna 2005

TEORETICKÉ ASPEKTY HYDROFILNÍCH KRÉMŮ

CHALUPOVÁ Z.¹, RAMANAUSKIENĚ K.²

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

²Farmaceutická fakulta Kaunasské univerzity
medicíny, Kaunas, Litva, Katedra technologie léků
a OEF

Koloidní trojrozměrná struktura polotuhých topických přípravků je tvořena nejméně z jedné tekuté a v ní dobře solvatované tuhé složky. Jedná se o bikoherentní systém, který se označuje jako gel nebo-li gelová struktura. Gelový charakter krémů je daný především gelovou strukturou jejich vnější fáze, která může být ve stavu krystalickém gelovém, popř. kapalně krystalickém. Tyto gelové struktury určují u těchto systémů jak stabilitu, reologické vlastnosti tak možné interakce s kůží, uvolňování léčiva z krémového základu a prostup kůží. V hydrofilních krémech jsou gelotvornými jednotkami především lamelární micely tenzidů, které tvoří lamelární fáze složené z jednotlivých molekul tenzidů tak, že nitro lamely je lipofilní a povrch hydrofilní. Tyto fáze jsou značně viskózní látky, které slouží jako stabilizující faktor emulzních soustav, nosič řady lipofilních a hydrofilních látek, přičemž umožňují jejich zpomalené řízené uvolňování. Hydrofilní krémy obsahují hydrofilní a lipofilní gelové fáze, dispergovanou vnitřní fázi a fázi vodnou. Hydrofilní fáze se skládá z tenzidu a kotenzidu tvořící lamelární strukturu a intrala-

melárně vázané vody. Nadbytek kotenzidu vytváří lipofilní fázi a tzv. volná voda kontinuální fázi vodnou.

NOVÉ OČNÍ APLIKAČNÍ SYSTÉMY

MASTEIKOVÁ R.¹, SAVICKAS A.²

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

²Farmaceutická fakulta Kaunasské univerzity medicíny,
Kaunas, Litva, Katedra technologie léků a OEF

Oční aplikační systémy, které řadíme mezi léky vyšších generací, mají celou řadu výhod: delší účinek, kontinuální a často i řízené uvolňování léčiva, přesnější dávkování, lepší biologická dostupnost, nižší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků, lepší compliance pacienta apod. Celá řada takovýchto systémů je již na trhu a používá se v klinické praxi: inzerty Ocusert® (uvolňování pilokarpinu po dobu 7 dnů), Lacrisert® (inzert z HPC k léčení syndromu suchého oka), Mydriaserit® (obsahuje fenylefrin-hydrochlorid a tropikamid), implantáty Vitrasert® (obsahuje ganciclovir, vkládá se do oka na dobu 5–8 měsíců), Retisert® (fluocinolon-acetonid uvolňuje po dobu 3 let), Surodex, Posurdex (dexamethason v závislosti na koncentraci uvolňuje po dobu 1–6 týdnů), léčivem nasycené kolagenové rohovkové štíty (collagen corneal shields) k léčení očních infekcí či k prevenci pooperačních komplikací. Jiné systémy jsou v různém stadiu klinických nebo