Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 130
proLékaře.cz | 4.7.2025

KRÁTKE SDĚLENÍ

Štúdium lokálnych anestetík – časť 197*

Vplyv xylitolu na farmaceutickú dostupnosť lidokaínu a tokové vlastnosti hydrogélov

Studies of local anaesthetics – Part 197 Effect of xylitol on pharmaceutical availability of lidocaine and flow properties of hydrogels

Zuzana Vitková • Petra Herdová • Jozef Čižmárik • Daniel Grančai • Lukáš Benč

Došlo 15. marca 2012 / Přijato 15. apríla 2012

*** Časť 196: Čes. slov. Farm. 2012; 61: 55–56.**

Súhrn

Príspevok je zameraný na formuláciu hydrogélu na báze syntetického polyméru s obsahom lokálneho anestetika a hromadne vyrábaného lieku vo forme roztoku s antiflogistickým účinkom. Cieľom tejto štúdie bolo pripraviť hydrogél vhodného zloženia s vyhovujúcimi tokovými vlastnosťami a uvoľňovaním liečiva – lidokaín hydrochlorid. Okrem syntetického polyméru, ktorý zabezpečí zotrvanie lieku na postihnutom mieste, má významné postavenie pri formulácii prítomnosť umelého sladidla, ktoré do veľkej miery ako chuťové korigens ovplyvňuje compliance mnohých pacientov kvôli nepríjemnej chuti liečiva.
V štúdii sa sledoval vplyv koncentrácie umelého sladidla – xylitolu na liberáciu liečiva z pripravených hydrogélov. Stanovila sa optimálna koncentrácia umelého sladidla tak, aby neovplyvnila kvalitatívne vlastnosti lieku.
Kľúčové slová: lidokaín hydrochlorid • xylitol • hydrogél • liberácia

Summary

The paper examines the formulation of hydrogel on the base of a synthetic polymer containing a local anaesthetic and a mass-produced drug in the form of a solution with an antiphlogistic effect. It aimed to prepare a hydrogel of a suitable composition with suitable flow properties and drug release, the active ingredient being lidocaine hydrochloride. Besides the role of a synthetic polymer which ensures that the active ingredient remains at the affected site, an important role in the formulation is played by the presence of an artificial sweetener, which to a great extent as a taste correcting agent of the unpleasant taste of the active ingredient influences the compliance of many patients. The study examined the effect of concentration of the artificial sweetener xylitol on the liberation of the active ingredient from prepared hydrogels. The optimum concentration of the artificial sweetener was adjusted to a degree which does not affect the qualitative properties of the active ingredient.
Keywords: lidocaine hydrochloride • xylitol • hydrogel • liberation

Z. Vitková • PharmDr. Petra Herdová, PhD. (✉) • L. Benč
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie,
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: herdova@fpharm.uniba.sk

J. Čižmárik
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

D. Grančai
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakognózie a botaniky

Úvod

Pre bukálny transport liečiva sú navrhované rôzne galenické mukoadhezívne formy vrátane adhezívnych tabliet, gélov a náplastí, za použitia mukoadhezívných polymérov. Z terapeutického hľadiska našli významné uplatnenie pri liečbe zápalových procesov sliznice ústnej dutiny.

V súčasnosti rýchlo napreduje výskum dermálnych polotuhých liekov na báze karbopolových hydrogélov. Ich fyzikálno-chemické vlastnosti sa využívajú pri formulácií viacerých galenických foriem. Sú vhodné ako základy dermálnych liekov, ich viskozita sa využíva na ovplyvňovanie biologickej dostupnosti a stability liečiva v emulziách a suspenziách, taktiež pri príprave tabliet, kolýrií a instilácií. Karbopolové hydrogély disponujú vhodnými vlastnosťami ako nulová tvorba toxických metabolitov, dostatočná mukoadhezivita a relatívne rýchle, účinné uvoľnenie liečiva s možnosťou prípravy liekových foriem indikovaných na liečbu ochorení ústnej sliznice[1)].

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 131
proLékaře.cz | 4.7.2025

Ako podporný liek, ktorý sa používa pri zápaloch ústnej dutiny, bol použitý liek – Bukofit (výrobca Calendula a.s., Nová Ľubovňa). Zloženie tohto lieku je uvedené v predchádzajúcej štúdii[2].

Táto práca nadväzuje na predchádzajúcu štúdiu „Formulácia lidokaínu do gélov s protizápalovým účinkom", ktorá sa venuje formulácii lidokaínu do hydrogélov pre účely zubného lekárstva z hľadiska použitých pomocných látok[2]. Hlavným cieľom tejto štúdie bolo zistiť, aký vplyv má prídavok umelého sladidla – xylitolu na reologické vlastnosti vzoriek a liberáciu lidokaínu cez semipermeabilnú membránu.

Pokusna časť

Použité chemikálie

Lidokaín hydrochlorid – Lidocaini hydrochloridum SL1 (LID) – (Astra, Švédsko); Xylitolum SL1 (XYL) – (Jarrow Formulas, USA); Bukofit roztok – (Calendula a.s., Nová Ľubovňa, Slovensko); Carbopol® 940 (CAR) – (výrobca – Noveon, Inc., USA); čistená voda – Aqua purificata SL1 – (FaF UK, Bratislava, Slovensko); trolamín – Trolaminum SL1 – (Zentiva, a. s., Hlohovec, Slovensko); Polysorbát 80 – Polysorbatum 80 SL1 (PLY 80) – (Sklochem – Agroekolab, Zvolen, Slovensko).

Použité prístroje

Permeačná aparatúra vyrobená na KGF, FaF UK, Bratislava (Slovensko); spektrofotometer – Philips Pyll Unicam 8625 Ltd., Cambridge (Veľká Británia); termostat U 10 – Prüfgeräte – Werk Medingen (Nemecko); Viskotester VT 500 Haake Mess – Technik GmbH, Karlsruhe, (Nemecko).

Zloženie hydrogélov

Liečivo lidokaín hydrochlorid bolo použité v géloch v 2% koncentrácii. Ako gélotvorná látka bol použitý Carbopol® 940 v 1,5% koncentrácii, ktorý bol neutralizovaný 1,3% trolamínom. Vo funkcii enhancera bol použitý Polysorbát 80 v 0,1% koncentrácii. Vzorky gélov sa líšili 2% (vzorka č. 1) a 4% prídavkom umelého sladidla – xylitolu (vzorka č. 2), pre porovnanie sa pripravil gél bez prídavku xylitolu (vzorka č. 3). Paralelne sa pripravili gély s Bukofitom v 6% koncentrácii bez prídavku xylitolu (vzorka č. 4) a navyše s 2% prídavkom (vzorka č. 5) a 4% prídavkom xylitolu (vzorka č. 6). Ako slepý pokus sa pripravil 1,5% CAR gél s 0,1% PLY 80.

Liberácia liečiva lidokaín hydrochlorid z hydrogélov

Liberácia liečiva z hydrogélu sa sledovala a hodnotila podľa postupu uvedeného v práci[2]. Modelovou semipermeabilnou membránou bolo bravčové črevo. Po narezaní na 10 cm dlhé časti sa bravčové črevo dôkladne premylo a 24 hodín nechalo odstáť v čistenej vode. Následne sa jednotlivé kúsky čreva natiahli na skúmavku a opatrne pozdĺžne rozrezali a natiahli medzi časti permeačnej komôrky. Obsah liečiva – lidokaín hydrochlorid sa stanovil spektrofotometricky pri $\lambda = 261{,}5$ nm.

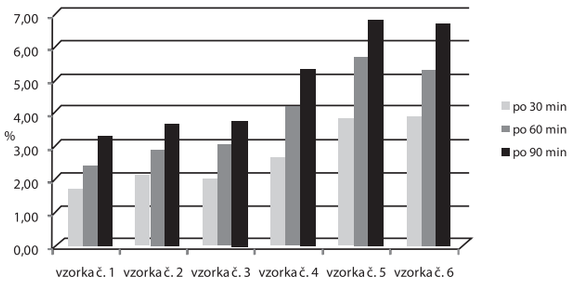
Stanovenie tokových vlastností:

Reologické vlastnosti hydrogélov sa stanovili 7 dní po príprave hydrogélov podľa práce[2].

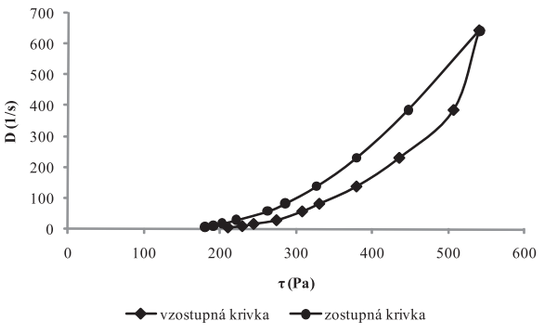
Výsledky

Práca je zameraná na optimalizáciu zloženia hydrogélu s lokálnym anestetikom lidokaín hydrochlorid.

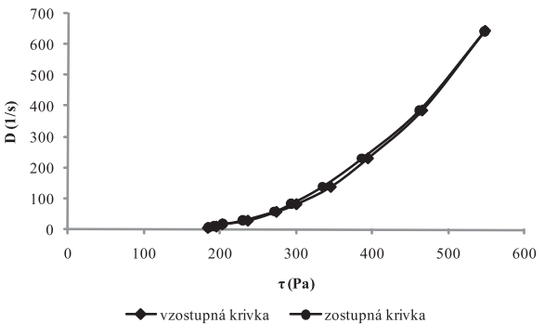
Z výsledkov liberácie liečiva z pripravených hydrogélov sa zistilo, že prídavok xylitolu v 2% a 4% koncentrácii (vzorka č. 1, 2) nemal výrazný vplyv na zníženie liberácie liečiva oproti gélu bez prídavku xylitolu (vzorka č. 3). Naopak sa potvrdilo participovanie roztoku Bukofitu na liberácii lidokaínu hydrochloridu cez modelovú semipermeabilnú membránu. V tomto prípade sa zvýšilo uvoľnené percento liečiva z gélu s prídavkom Bukofitu (vzorka č. 4) oproti gélu bez jeho prídavku (vzorka č. 3). Kombinácia prídavku Bukofitu a xylitolu (vzorky č. 5, 6) do gélu znamenala zvýšenie liberácie lidokaín hydrochloridu (graf 1) a to nie len oproti gélu bez prídavkov Bukofitu a xylitolu (vzorka č. 3) ale aj oproti gélu s obsahom Bukofitu (vzorka č. 4). Lepšie uvoľňovanie liečiva je možné vysvetliť prítomnosťou etanolu, ktorý je ob-



Graf 1. Liberácia liečiva z hydrogélov (po 21 dňoch)



Graf 2. Toková krivka vzorky č. 3



Graf 3. Toková krivka vzorky č. 6

Farmacie 3-012 nova 25.6.2012 9:29 Str. 132
proLékaře.cz | 4.7.2025

siahnutý v roztoku Bukofitu a súčasne plní funkciu enhancera. Etanol zvyšuje permeabilitu membrány[3], a tým pozitívne ovplyvňuje liberáciu liečiva z hydrogélového základu.

Na základe štúdie tokových vlastností možno konštatovať, že samotná prítomnosť Bukofitu (vzorka č. 4) mala vplyv na zníženie hodnoty štruktúrnej viskozity a zníženie tixotropného charakteru sústavy oproti gélu bez prídavku Bukofitu (vzorka č. 3) (graf 2). V prípade prídavku 2% xylitolu do hydrogélu (vzorka č. 1) nenastala zmena v tokových vlastnostiach gélu oproti gélu bez prídavku xylitolu (vzorka č. 3), sústava mala časovo závislý tixotropný charakter. Mierny pokles tixotropných vlastností sa zistil zvýšením koncentrácie xylitolu na 4% (vzorka č. 2) oproti vzorke bez prídavku xylitolu (vzorka č. 3). Kombinácie prídavkov Bukofitu a umelého sladidla v 2% koncentrácii výrazne neovplyvnili tixotropný charakter sústavy (vzorka č. 5) oproti gélu s prídavkom samotného Bukofitu (vzorka č. 4). Zvýšením koncentrácie xylitolu na 4 % v kombinácii s Bukofitom (vzorka č. 6) nastala zmena sústavy na plastický systém (graf 3).

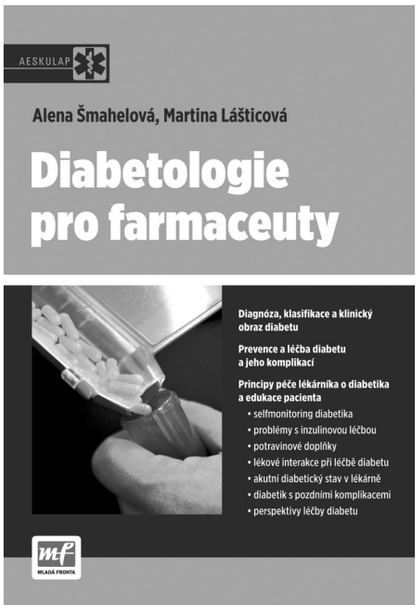
Po zohľadnení dosiahnutých výsledkov bol vyhodnotený gél optimálneho zloženia: 2% LID + 1,5% CAR + 1,3% TEA + 0,1% PLY 80 + 6% BUK + 2% XYL (vzorka č. 5).

Stret záujmov: žiadny.

Tento výskum bol podporený grantami VEGA č. 1/0024/11 a 1/0055/11 a grantom FaF 8/2012.

Literatúra

1. **Kołodziejska J.:** Carbopol 974P in the prescription of dental anti-inflammatory hydrogels. Polim Med. 2008; 38, 27–38.
2. **Čižmárik J., Matušová D., Vitková Z., Brázdovičová B., Herdová P.:** Štúdium lokálnych anestetík. Časť: 192. Formulácia lidokaínu do gélov s protizápalovým účinkom. Čes. slov. Farm., 2010; 59, 277–279.
3. **Duracher L., Blasco L., Hubaud J.C., Vian L., Marti-Mestres G.:** The influence of alcohol, propylene glycol and 1,2-pentanediol on the permeability of hydrophilic model drug through excised pig skin. Int. J. Pharm. 2009; 374, 39–45.



DIABETOLOGIE PRO FARMACEUTY

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.,
MUDr. Martina Lášticová

Edice Aeskulap
ISBN: 978-80-204-2519-5
Cena: doporučená cena 350 Kč
Formát: formát A 5, 140 x 200 mm, 172 stran, barevně, vazba pevná

Cílem autorek je podat čtenáři-lékárníkovi potřebné informace k tomu, aby byl schopen erudovaně a srozumitelně poučit pacienta o jeho nemoci, možnostech léčby i prevenci komplikací a doplnit či upřesnit tak informace, jichž se mu dostalo při návštěvě lékaře.
V první části monografie jsou přehledně popsány diagnóza, klasifikace a klinický obraz diabetu, léčebné možnosti diabetu 1. a 2. typu včetně léčby akutních hyperglykemických stavů, potenciální lékové interakce, pozdní a další komplikace diabetu, nechybí ani kapitoly zabývající se prevencí a perspektivami v léčbě diabetu.
Druhá, stěžejní část knihy je přehledem praktických doporučení v jednotlivých situacích, s nimiž se lékárník může setkat přímo v lékárně. Probrány jsou mj. principy edukace pacienta lékárníkem týkající se selfmonitoringu, inzulinové léčby, potravinových doplňků a dalších témat.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.