

## KRÁTKÉ 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 / Prijato 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 hydrogel 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 sladička, ktoré do veľkej miery ako chuťové korigens ovplyvňuje compliance mnohých pacientov kvôli nepríjemnej chuti liečiva.

V štúdiu sa sledoval vplyv koncentrácie umelého sladička – xylitolu na liberáciu liečiva z pripravených hydrogélov. Stanovila sa optimálna koncentrácia umelého sladička tak, aby neovplyvnila kvalitatívne vlastnosti lieku.

**Kľúčové slová:** lidokaín hydrochlorid • xylitol • hydrogel • 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

**Úvod**

Pre bukálny transport liečiva sú navrhované rôzne galenické mukoadhezívne formy vrátane adhezívnych tablet, gélov a náplastí, za použitia mukoadhezívnych 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 formulácii 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 tablet, kolýrií a instilácií. Karbopolové hydrogély disponujú vhodnými vlastnosťami ako nulová tvorba toxicických metabolitov, dostatočná mukoadhezivita a relatívne rýchle, účinné uvoľnenie liečiva s možnosťou prípravy liekových foriem indikovaných na liečbu ochorení ústnej sliznice<sup>1)</sup>.

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

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

Táto práca nadväzuje na predchádzajúcu štúdiu „Formulácia lidokaínu do gélov s protizápalovým účinkom“, ktorá sa venuje formulácií lidokaínu do hydrogélov pre účely zubného lekárstva z hľadiska použitých pomocných látok<sup>2)</sup>. Hlavným cieľom tejto štúdie bolo zistiť, aký vplyv má prídacok umelého sladička – xylitolu na reologické vlastnosti vzoriek a liberáciu lidokaínu cez semipermeabilnú membránu.

### Pokusna časť

#### *Použité chemikáliae*

Lidokaín hydrochlorid – Lidocain hydrochloridum SL1 (LID) – (Astra, Švédsko); Xylitolum SL1 (XYL) – (Jarrow Formulas, USA); Bukofit roztok – (Calendula a.s., Nová Lubovňa, Slovensko); Carbopol® 940 (CAR) – (výrobca – Noveon, Inc., USA); čistena 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 aparátura 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% koncentrácií. Ako gélotvorná látka bol použitý Carbopol® 940 v 1,5% koncentrácií, ktorý bol neutralizovaný 1,3% trolamínom. Vo funkcií enhancer bol použitý Polysorbát 80 v 0,1% koncentrácií. Vzorky gélov sa líšili 2% (vzorka č. 1) a 4% prídackom umelého sladička – xylitolu (vzorka č. 2), pre porovnanie sa pripravil gél bez prídacku xylitolu (vzorka č. 3). Paralelne sa pripravili gély s Bukofitom v 6% koncentrácií bez prídacku xylitolu (vzorka č. 4) a navyše s 2% prídackom (vzorka č. 5) a 4% prídackom 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<sup>2)</sup>. Modelovou semipermeabilnou membránou bolo bravčové črevo. Po narezanií 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 skúmovku a opatrné pozdĺžne rozrezali a natiahli medzi časti permeačnej komôrky. Obsah liečiva – lidokaín hydrochlorid sa stanovil spektrofotometricky pri  $\lambda = 261,5$  nm.

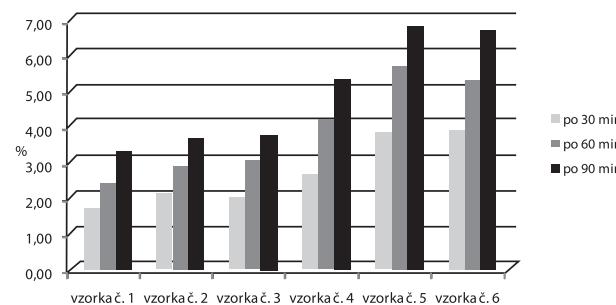
#### *Stanovenie tokových vlastností:*

Reologické vlastnosti hydrogélov sa stanovili 7 dní po príprave hydrogélov podľa práce<sup>2)</sup>.

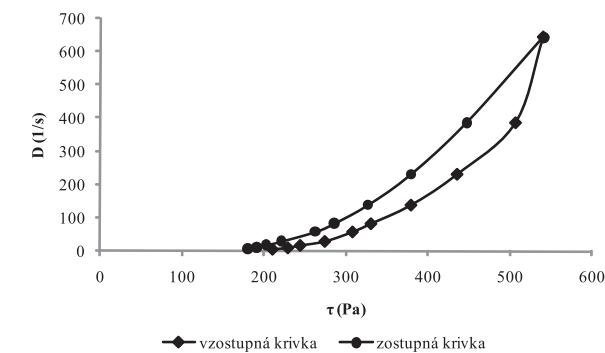
### Výsledky

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

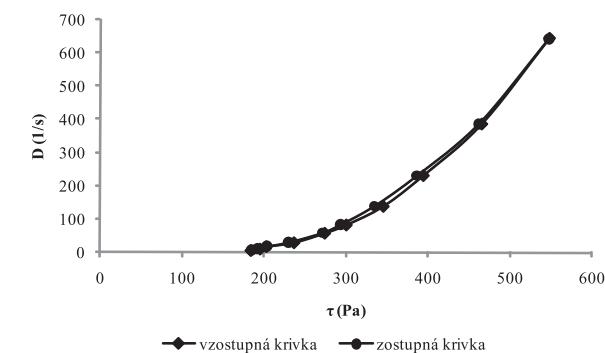
Z výsledkov liberácie liečiva z pripravených hydrogélov sa zistilo, že prídacok xylitolu v 2% a 4% koncentrácií (vzorka č. 1, 2) nemal výrazný vplyv na zníženie liberácie liečiva oproti gélu bez prídacku xylitolu (vzorka č. 3). Naopak sa potvrdilo participovanie roztoku Buko-



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



Graf 2. Toková krivka vzorky č. 3



Graf 3. Toková krivka vzorky č. 6

fitu na liberáciu lidokaínu hydrochloridu cez modelovú semipermeabilnú membránu. V tomto prípade sa zvýšilo uvoľnené percento liečiva z gélu s prídackom Bukofitu (vzorka č. 4) oproti gélu bez jeho prídacku (vzorka č. 3). Kombinácia prídacku Bukofitu a xylitolu (vzorky č. 5, 6) do gélu znamenala zvýšenie liberácie lidokaín hydrochloridu (graf 1) a to nie len oproti gélu bez prídackov 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-

siahnutý v roztoku Bukofitu a súčasne plní funkciu enhanceru. Etanol zvyšuje permeabilitu membrány<sup>3)</sup>, a tým pozitívne ovplyvňuje liberáciu liečiva z hydrogélového základu.

Na základe štúdie tokových vlastností možno konštovať, že samotná prítomnosť Bukofitu (vzorka č. 4) mala vplyv na zníženie hodnoty štruktúrnej viskozity a zníženie tixotropného charakteru sústavy oproti gélu bez prídatku 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 prídatku 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 prídatku xylitolu (vzorka č. 3). Kombinácie prídavkov Bukofitu a umelého sladiadla v 2% koncentrácií výrazne neovplyvnili tixotropný charakter sústavy (vzorka č. 5) oproti gélu s prídatkom 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. Kolodziejska J.: Carbopol 974P in the prescription of dental anti-inflammatory hydrogels. Polim Med. 2008; 38, 27–38.
2. Čižmárik J., Matušová D., Vitková Z., Brázdrovičová B., Herdová P.: Štúdium lokálnych anestetik. 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., Martí-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-lékárnikovi 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 lékárnik 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: Nakladatelství a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uvedte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**