

PŮVODNÍ PRÁCE

Vplyv kvartérnej amóniovej soli na liberáciu liečiva s antiseptickým účinkom

Influence of quaternary ammonium salt on liberation of drug with antiseptic effect

Zuzana Vitková • Petra Herdová • Jarmila Oremusová • Jozef Čižmárik • Katarína Tóthová

Došlo 16. září 2013 / Přijato 12. listopadu 2013

Súhrn

V príspevku sa hodnotil vplyv troch tenzidov (karbeto-pendecínium halogenidov) na uvoľňovanie liečiva chlórhexidínium dichlorid (CHX) v 0,1 % (m/m) koncentrácií z liekovej formy – gél. Predmetom štúdie boli aj tokové vlastnosti gélov. Hodnotenými tenzidmi boli: karbeto-pendecínium bromid (SB), karbeto-pendecínium chlorid (SC) a karbeto-pendecínium iodid (SI). Koncentrácia tenzidov bola zvolená pod kritickou micelovou koncentráciu – 0,01 % (m/m). Ako gélotvorná látka bol použitý biopolymér – chitosan (CHIT) v 2,5 % (m/m) koncentrácií. Na základe štúdie tokových vlastností hodnotených gélov sa zistilo, že použité tenzidy nemali vplyv na zmenu charakteru sústavy. Gély vykazovali charakter plastických sústav s časovo nezávislým tokom. Uvoľňovanie liečiva sa sledovalo pri teplotách 20; 30 a 40 °C. Zistili sa štatisticky významné rozdiely ($P < 0,05$) v množstve uvoľneného CHX medzi jednotlivými typmi tenzidov. S rastúcou teplotou rásťla rýchlosťná konštantá uvoľňovania CHX, čo sa prejavilo aj na stúpajúcom množstve uvoľneného liečiva. Na základe dosiahnutých výsledkov bol vyhodnotený prípadok tenzidu SI ako najvhodnejší. Z gélu s obsahom tohto tenzidu sa uvoľnilo najviac CHX s najvyššou hodnotou rýchlosťnej konštanty uvoľňovania.

Klúčové slová: chlórhexidínium dichlorid • tenzidy • chitosan • liberácia

Summary

The paper evaluates the influence of three surfactants (carbetopendecinium halogenides) on the liberation of the drug chlorhexidine dihydrochloride (CHX) in 0.1% (w/w) from the dosage form-gel and also the flow properties of gels. The following tensides were evaluated: carbetopendecinium bromide (SB), carbetopendecinium chloride (SC), and carbetopendecinium iodide (SI). The tenside concentration was set under the critical micelle concentration. The biopolymer – chitosan (CHIT) in 2.5% (w/w) concentration was used as a gel creating substance. Based on the flow properties of the studied gels, it was found that the employed tensides exhibited no influence on the character of the system. The gels exhibited the character of plastic systems with time-independent flow. The drug liberation was evaluated at the temperatures of 20, 30 and 40 °C. Between the types of the tensides, the statistically significant differences ($P < 0.05$) were found as to the amount of the liberated CHX, which was reflected by the increased amount of the liberated drug. Based on the obtained results, it can be concluded that the most suitable was the SI tenside. From the gel with this tenside the greatest amount of CHX was liberated, which had the highest value of the liberation rate constant.

Keywords: chlorhexidine dihydrochloride • tensides • chitosan • liberation

Z. Vitková • PharmDr. Petra Herdová, PhD. (✉) • K. Tóthová
Katedra galenickej farmácie Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: herdova@fpharm.uniba.sk

J. Oremusová
Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského, Bratislava

J. Čižmárik
Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského, Bratislava

Úvod

Kvartérne amóniové soli tvoria významnú skupinu povrchovoaktívnych látok – kationových tenzidov. Majú schopnosť disociovať na kladne nabity organický ión, ktorý je nositeľom povrchovej aktivity. Základ je obyčajne kvarterizovaný atóm dusíka, ktorý je nositeľom kladného náboja. Dusík môže byť súčasťou aromatického

cyklu. Kvartérne amóniové zlúčeniny sú stále v kyslom a nestálne v alkalickom prostredí. Ich rozpustnosť vo vode závisí od povahy substituentov na atóme dusíka¹⁾.

Medzi bežne používané kationové tenzidy patria benzododecínium bromid (Ajatín) a karbetopendecínium bromid (Septonex). Je známe, že disponujú antiseptickým a dezinfekčným účinkom a používajú sa ako konzervanty²⁾. Účinkujú hlavne na grampozitívne baktérie, huby, améby. Ich účinok spočíva v deštrukcii bunkovej membrány bielkovín. Používajú sa ako emulgátory v kyslých krémoch a telových mliekach¹⁾.

Karbetopendecínium bromid je povrchovoaktívne antiseptikum, ktoré patrí medzi kvartérne amóniové soli. Má výraznejší baktericídny účinok na grampozitívne ako na gramnegatívne baktérie, nie je účinný na spóry. Má variabilnú antifungálnu aktivitu a pri dlhšej expozícii je účinný proti niektorým vírusom. Účinnosť kvartérnych amóniových solí je najväčšia v neutrálnych alebo slabo alkalických roztokoch³⁾. Septonex sa používa aj ako stabilizátor liekových foriem. V predchádzajúcej štúdii sa hodnotila jeho kritická micelová koncentrácia (CMC)⁴⁾. Je to biely až žltkastý prášok, ľahko rozpustný vo vode, etanole 96% a chloroformе⁵⁾. Jeho vodný roztok pri trepaní silne pení. Používa sa ako 0,5–1% roztok alebo tinktúra, na kožu k povrchovej dezinfekcii⁶⁾. Používa sa na dezinfekciu drobných kožných poranení, na začínajúce prejavy kožného hnisania (impetigo) s prejavmi začervenania, mokvania a následne vzniknutými chrastami, na dezinfekciu pooperačných jaziev a fistúl³⁾.

Cieľom tejto práce bolo sledovať vplyv kvartérnych amóniových solí karbetopendecínium halogenidov na liberáciu liečiva chlórhexidínium dichloridu z chitosanových gélov pri troch teplotách. Hodnotili sa tri soli karbetopendecínia – bromid, chlorid a iodid. Na základe známych hodnôt CMC⁷⁾ použitých tenzidov bola zvolená ich koncentrácia v géloch pod CMC v celom teplotnom rozsahu.

Pokusná časť

Použité chemikálie

Chlórhexidínium dichlorid (CHX) – (Chlorhexidini dihydrochloridum) – 1,1'-hexamethylenebis-[5-(p-chlorophenyl-biguanide)]dihydrochloride – Imperial chemical industries, Geshire, GB; Chitosan – stredná molekulová hmotnosť, stupeň deacetylácie 75–85 % (CHIT) – Sigma-Aldrich, USA; Karbetopendecínium bromid – (Carbethopendecinii bromidum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium bromide (Septonex bromid – SB) – Saneca Pharmaceuticals, a.s., Hlohovec, SR; Karbetopendecínium chlorid – (Carbethopendecinii chloridum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium chloride (Septonex chlorid – SC), Karbetopendecínium iodid – (Carbethopendecinii iodidum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium iodide (Septonex iodid – SI) – Výskumný ústav liečiv, Modra, SR; kyselina mliečna – Interpharm, SR; čistá voda – FaF UK, Bratislava, SR.

Použité prístroje a materiál

Permeačná aparátura vyrobená na KGF, FaF, UK, Bratislava, SR; Permeačná membrána (celofán hrúbky

0,24 µm) – EKOZ s. r. o, SR; Spektrofotometer – Philips Pyll Unicam 8625 Ltd., Cambridge, GB; Termostat U 10-Prüfgeräte – Werk Medingen, D; Viskotester VT 500 Haake Mess-Technik GmbH, Karlsruhe, D.

Zloženie a príprava hydrogélov

Boli pripravené gély na báze 2,5 % (m/m) CHIT. Nakolko CHIT sa rozpúšťa a tvorí gély len v kyslom prostredí, použila sa kyselina mliečna v 1% (m/m) koncentráciu. Liečivo chlórhexidínium dichlorid bolo použité v koncentráciu 0,1 % (m/m). Vo funkciu tenzidu sa použili tri soli karbetopendecínia (SB, SI, SC) v koncentráciu 0,01 % (m/m). Pre porovnanie výsledkov boli pripravené blanky.

vzorka č. 1: 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m)

CHX + 0,01 % (m/m) SC

vzorka č. 2: 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m)

CHX + 0,01 % (m/m) SB

vzorka č. 3: 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m)

CHX + 0,01 % (m/m) SI

Liberácia liečiv z hydrogélov a stanovenie obsahu liečiv

Liberácia liečiv sa sledovala použitím permeačnej aparátury v 6 komôrkach. Do ich donorovej časti sa navážilo 3 g gélu a do akceptorovej časti 20 ml aqua purificata. Aparátura sa temperovala na 20; 30 a 40 ± 0,2 °C. V časovom rozsahu 3 hodín t.j. po 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 180 minúte sa odoberala vzorka. Ako semipermeabilná membrána bol použitý celofán. Vykonalo sa 6 paralelných stanovení. Uvoľnené množstvo CHX sa stanovilo spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke maxima CHX: $\lambda_{\text{CHX}} = 254 \text{ nm}$.

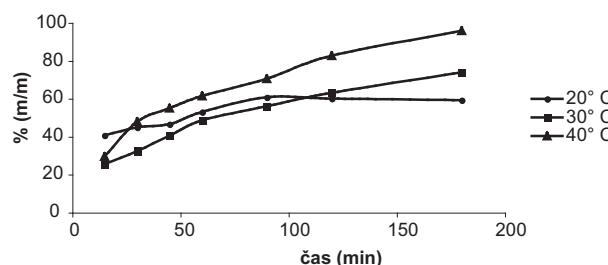
Stanovenie reologických parametrov

Reologické vlastnosti hydrogélov sa hodnotili 48 h po príprave hydrogélov pomocou rotačného viskozimetra VISCOTESTER VT 500 pri teplote 20 ± 0,2 °C.

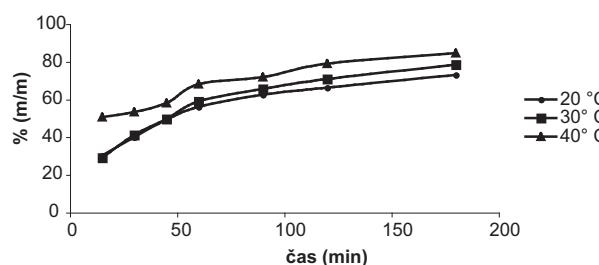
Výsledky

Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť vplyv zloženia tenzidu na liberáciu liečiva CHX z hydrogélov pri rôznej teplote. V práci sa hodnotili tiež tokové vlastnosti prípravených gélov.

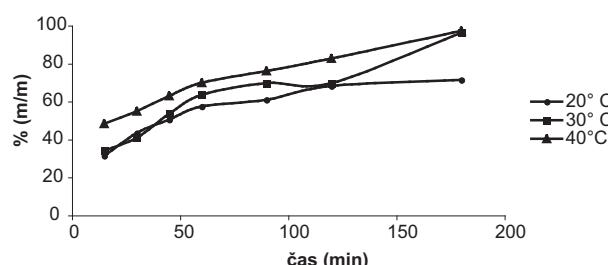
Prvým hodnoteným tenzidom bol SC. Ako vidieť z grafu 1 so vzrastajúcou teplotou sa uvoľnilo väčšie množstvo liečiva. Medzi teplotami 20–40 °C boli zistené štatisticky významné rozdiely ($P < 0,05$) v uvoľnenom množstve CHX. Najviac liečiva sa uvoľnilo pri 40 °C



Graf 1. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 1



Graf 2. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 2

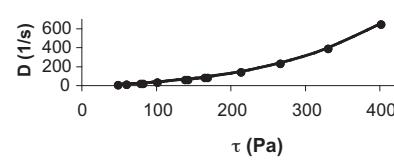
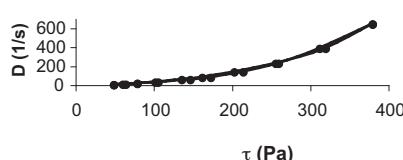
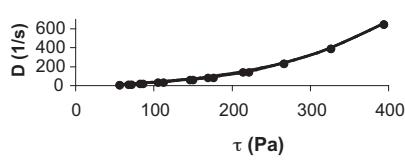


Graf 3. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 3

A

B

C



Graf 4. Tokové krivky vzorky č. 1 (A), 2 (B), 3 (C)

95,83 % (m/m). Z tabuľky 1 je zrejmé, že s rastúcou teplotou rástla aj rýchlosť konštanta uvoľňovania CHX. V ďalšej etape výskumu sa hodnotil tenzid SB (graf 2). S rastúcou teplotou sa zistili štatisticky významné rozdiely ($P < 0,05$) v množstve uvoľneného CHX. Najviac liečiva sa uvoľnilo pri 40 °C 84,47 % (m/m). S nárastom teploty vzrástalo množstvo uvoľneného CHX ako aj rýchlosť konštanta jeho uvoľňovania (tab. 1).

Ďalším sledovaným tenzidom bol SI. Ako vidieť z priebehu grafu 3 z tejto vzorky sa najlepšie uvoľňoval CHX v porovnaní so vzorkou č. 1 a 2. Po 180 min sa najviac liečiva uvoľnilo pri 40 °C 97,08 % (m/m) s najvyššou hodnotou rýchlosťnej konštanty (tab. 1).

V poslednej časti výskumu sa hodnotili tokové vlastnosti prípravencových gélov. Gély vykazovali charakter nenewtonovských, časovo nezávislých plastických sústav. Použitý typ tenzidu neovplyvnil charakter sústavy (obr. 4).

Záverom možno konštatovať, že použitý typ tenzidu môže ovplyvniť uvoľňovanie CHX. Dosiahli sa štatisticky významné rozdiely ($P < 0,05$) v množstve uvoľneného CHX medzi jednotlivými typmi tenzidov. Príčinou zmeny liberácie CHX môže byť vplyv teploty na rozpustnosť liečiva ako aj tenzidov. Uvoľňovanie liečiva súvisí aj so zmenu CMC, ktorá sa mení jednak vplyvom teploty, tak aj pre jednotlivé soli Septonexu. Zistilo sa, že s rastúcou teplotou narastala rýchlosť konštanta uvoľňovania CHX, čo sa prejavilo aj na rastúcom množstve uvoľneného liečiva. Najrýchlejšie a najviac sa uvoľňoval CHX z gélu nasledovného zloženia:

2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m) CHX + 0,01 % (m/m) SI (vzorka č. 3).

Stret záujmov: žiadny.

Tab. 1. Množstvo uvoľneného CHX vzorky č. 1–3 po 180 min, rýchlosťné konštanty (k_u), koeficient korelácie (r)

	Vzorka č. 1			Vzorka č. 2			Vzorka č. 3		
	CHX (% (m/m))	k_u (min ⁻¹)	r	CHX (% (m/m))	k_u (min ⁻¹)	r	CHX (% (m/m))	k_u (min ⁻¹)	r
20 °C	59,21	0,0031	0,7574	73,08	0,0056	0,9792	71,33	0,0051	0,9515
30 °C	73,94	0,0063	0,9962	78,39	0,007	0,9689	96,18	0,0155	0,929
40 °C	95,83	0,0162	0,981	84,47	0,0074	0,9883	97,08	0,0163	0,9614

Tab. 2. Kritická micelová koncentrácia (CMC) tenzidov (SC, SB, SI) a hmotnosť tenzidov pri CMC (m) (7)

	SC		SB		SI	
	CMC·10 ⁴ (mol·dm ⁻³)	m	CMC·10 ⁴ (mol·dm ⁻³)	m	CMC·10 ⁴ (mol·dm ⁻³)	m
20 °C	10,89	0,0206	7,93	0,0168	–	–
30 °C	11,89	0,0225	8,20	0,0173	5,01	0,0117
40 °C	13,59	0,0257	8,72	0,0184	5,79	0,0136

Literatúra

1. Broze G. Handbook of Detergents Part A: Properties. In: Surfactant Science Series. New York: Marcel Dekker 1999; 82, 8 a 23–24.
2. Waldhoff H., Spilker R. Handbook of Detergents Part C: Analysis. In: Surfactant Science Series. New York: Marcel Dekker 2005; 123, 291.
3. <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/septonex-spc-23620.html> (12. 9. 2013)
4. Oremusová J., Vítková Z., Herdová P. Influence of Adjuvances on the Drug Release from Hydrogels. Sci Pharm. 2010; 78(3), 627.
5. http://www.lekopis.cz/Kap_6_1_Carbethopendecinii_bromidum.htm (12. 9. 2013)
6. Lincová D., Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vyd. Praha: Galén 2007; 592–594.
7. Oremusová J., Greksáková O. Micellization Parameters of Cationic Surfactants Consisting of the [1-(Ethoxycarbonyl)-pentadecyl]trimethylammonium Ion and Various Anions. Tenside Surf. Det. 2003; 40(1): 35–39.

Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například sympozií, seminářů, pracovních dnů apod.

Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.

Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akci pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace.

Lze zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

Kontakt:

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: komarek@ipvz.cz, tel.: 271 019 278