Farmacie 2/05 22.2.2005 13:41 Stránka 75
proLékaře.cz | 12.1.2026

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

PREDFORMULAČNÉ ŠTÚDIE POTENCIÁLNEHO LIEČIVA XIX M – ROZDEĽOVACÍ KOEFICIENT

CAPKOVÁ Z., VITKOVÁ Z., TILANDYOVÁ J., ČIŽMÁRIK J.[1]

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra galenickej farmácie
[1]Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmaceutickej chémie

SOUHRN

Predformulačné štúdie potenciálneho liečiva XIX M – rozdeľovací koeficient

Medzi faktory, ktoré výrazne ovplyvňujú dostupnosť liečiva z liekovej formy, patria i pomocné látky, ktoré sú nevyhnutnou súčasťou pri formulácii lieku. Pri výbere pomocných látok pre novo formulovaný liek je potrebné vedieť, že liek nie je nikdy jednoduchou zmesou na sebe nezávislých zložiek, ale je to systém dynamický, v ktorom prebiehajú rôzne fyzikálne procesy i chemické pochody. Predložená práca je zameraná na štúdium vplyvu pomocných látok zo skupiny humektantov s odstupňovanou koncentráciou a konzervačnej prísady na rozdeľovací koeficient potenciálneho liečiva XIX M. Rozdeľovací koeficient (P') bol stanovovaný v systéme n-oktanol/vodný roztok s odstupňovanou koncentráciou polyolov. Pri týchto stanoveniach n-oktanol simuloval rohovú vrstvu, vodný roztok základ topického lieku. Z pomocných látok boli použité polyoly – glycerol, propylénglykol a sorbitol v 5; 10; 15 a 20% koncentrácii a antimikrobiálne účinný roztok Ajatinu® (Solutio benzododecinii bromati) v dvoch koncentráciach 0,01 a 0,1 % (m/m). Zo získaných výsledkov vyplýva, že na hodnoty rozdeľovacieho koeficientu potenciálneho liečiva XIX M majú veľký vplyv pomocné látky. Hodnota tohto parametra, a tým aj biologická dostupnosť, závisia nielen od druhu použitého polyolu a jeho koncentrácie, ale aj od koncentrácie použitej konzervačnej prísady, v tomto prípade Ajatinu®.

K ľ ú č o v é s l o v á: predformulačné štúdie – rozdeľovací koeficient – N-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-morfolínium chlorid

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 75–77

SUMMARY

Preformulation Studies of Potential Drug XIX M: Partition Coefficient

The factors which markedly influence availability of the drug from the dosage form include also auxiliary substances, which are an inevitable component in the formulation of the drug. In the selection of auxiliary substances for a newly formulated drug, it is necessary to know that the drug is never a simple mixture of mutually independent ingredients, but a dynamic system in which various physical and chemical processes take place. The present paper aims to study the effect of auxiliary substances from the group of humectants with graded concentrations and the effect of the preservative on the partition coefficient of potential drug XIX M. Partition coefficient (P') was estimated in the system n-octanol/aqueous solution with graded concentrations of polyols. In these estimations, n-octanol simulated the horny layer, and the aqueous solution the base of the topical preparation. The auxiliary substances employed were polyols – glycerol, propylene glycol, and sorbitol in 5, 10, 15, and 20% concentrations and an antimicrobially effective solution of Ajatin® (Solution benzododecinii bromati) in two concentrations of 0.01 and 0.1 wt %. It follows from the obtained results that the values of partition coefficient of potential drug XIX M are greatly influenced by auxiliary substances. The value of this parameter, and therefore also biological availability, depend not only on the sort of the polyol used and its concentration, but also on the concentration of the preservative employed, in this case Ajatin®.

K e y w o r d s: preformulation studies – partition coefficient – N-[2-(2-heptyloxyphenylcarbamoyloxy)-ethyl]-morpholinium chloride

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 75–77 *Má*

proLékaře.cz | 12.1.2026

Úvod

Biologickú dostupnosť liečiva z liekovej formy ovplyvňuje celý rad exogénnych a endogénnych faktorov. Do skupiny exogénnych faktorov patria i pomocné látky, ktoré svojim vplyvom na fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva menia jeho biologický účinok. Pri premene liečiva na liek je preto veľmi dôležitý výber optimálnych pomocných látok a určenie niektorých základných fyzikálno-chemických parametrov, ako i vplyvu použitých pomocných látok na tieto parametre.

Predmetom štúdie tejto práce bolo nové potenciálne liečivo N-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-morfolínium chlorid, označené pracovným názvom XIX M. Liečivo bolo pripravené na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave. Patrí do skupiny derivátov kyseliny fenylkarbámovej. Ide o najúčinnejšiu látku zo série zosyntetizovaných morfolinylesterov kyseliny metoxy- až decyloxyfenylkarbámovej s lokálno-anestetickou aktivitou. Potenciálne liečivo je 87-násobne aktívnejšie ako štandard kokaín, vykazuje asi 5x vyššiu toxicitu ako kokaín a približne rovnakú toxicitu ako prokaín. Pri infiltračnej anestézii je asi 3x účinnejšie ako kokaín, a 10x účinnejšie ako prokaín [1)].

Jednou z predpokladaných liekových foriem, do ktorej sa môžu liečivá s lokálno anestetickým účinkom spracovať, sú hydrogély, prípadne hydrokrémy.

Keďže hydrogély na koži vysychajú a vytvárajú na nej tenký, nepružný a lomivý film, takmer vždy sa k nim pridávajú neprchavé, hydroskopické viacsýtne alkoholy – propylénglykol, glycerol alebo sorbitol, ktoré sa neodparujú a viažu aj časť vody, čím zvlhčujú a zmäkčujú vrstvu gélu na koži [2)]. Hydrogély a hydrokrémy obsahujú vodnú fázu, preto je potrebné použiť aj vhodnú konzervačnú prísadu.

V priebehu transportu biologickým systémom prekonáva látka viacero medzifázových rozhraní medzi polárnou a lipoidnou biofázou, pričom schopnosť prekonávať tieto medzifázové rozhrania je určovaná jej lipofilno-hydrofilnými vlastnosťami.

Lipofilné látky, ktoré vstupujú do cieľového tkaniva ľahšie, vplývajú nielen na intracelulárne deje, ale aj na činnosť celého makrosystému.

Rozdeľovací koeficient je preto jeden z dôležitých fyzikálno-chemických parametrov, ktoré stanovujeme u liečiv [3)]. Rozdeľovací koeficient má mať hodnotu 1 a vyššiu, čo znamená, že liečivo sa má rozpúšťať v obidvoch prostrediach rovnako alebo lepšie v lipidickom než vo vodnom prostredí [2)].

Stanovenie rozdeľovacieho koeficienta n-oktanol/voda sa využíva na rôzne účely [4–6)], je však aj dôležitým parametrom pre hodnotenie liekových foriem z hľadiska biologickej dostupnosti liečiva.

Cieľom práce bolo na základe experimentálne získaných údajov rozdeľovacieho koeficientu určiť kombináciu viacsýtneho alkoholu a Ajatinu® vhodnú pre formuláciu potenciálneho lokálneho anestetika XIX M do liekovej formy.

POKUSNÁ ČASŤ

Prístroje

Analytické váhy (Metler – Toledo AG Greinfensee Swiss, ARID Brno, ČR), spektrofotometer (Philips PU 8625 UV/VIS, Veľká Británia), sušiareň KCW 100 (Zaklady Aparatury Precyznej-Medicznej Pustelnik, Poľsko) a ultratermostat V2^e (VEB MLW Prüfgeräte – Werk, Medingen, Nemecko)

Chemikálie

XIX M chemicky N-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-morfolínium chlorid, pripravený na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave, glycerol (GL) (Penta Farmaceutická divize Praha, distribútor pre SR: Interpharm s.r.o. Bratislava), propylénglykol (PG) (Merck), sorbitol (SO) (Slovakofarma a.s. Hlohovec, SR), Ajatin® (Medica Bratislava, SR), n-oktanol (Lachema Brno, ČR), čistená voda.

Príprava roztokov

Pripravili sa 5; 10; 15 a 20% vodné roztoky viacsýtnych alkoholov (glycerolu, propylénglykolu, sorbitolu) s obsahom konzervačnej prísady, Ajatin®, v dvoch koncentráciach 0,01 a 0,1 % (m/m).

Stanovenie špecifického a mólového absorpčného koeficientu

Špecifický a mólový absorpčný koeficient potenciálneho liečiva XIX M sa stanovili podľa Slovenského liekopisu [7)] (SL1) pri vlnovej dĺžke λ = 230 nm [8)].

Stanovenie rozdeľovacieho koeficientu

Rozdeľovací koeficient P' sa zistil experimentálne pri teplote 37±0,2 ^{0}C v sústave n-oktanol/voda. Vodnú fázu tvorila voda, resp. 5; 10; 15 a 20% roztok glycerolu, propylénglykolu, alebo sorbitolu s 0,01% alebo 0,1% obsahom Ajatinu® ako konzervačnej prísady.

Navážka 0,0400 g látky XIX M sa spláchla 15 ml vodnej fázy a pridal sa 1ml n-oktanolu. Vzorky sa nechali temperovať 24 hodín pri teplote 37±0,2 ^{0}C v termostate. Na druhý deň sa zo spodnej časti vzorky automatickou pipetou odobral 0,1 ml do 10 ml odmernej banky a doplnil sa čistenou vodou po značku. Pri vlnovej dĺžke 230 nm [8)] sa zmerala absorbancia roztoku. Robilo sa 10 paralelných stanovení.

Rozdeľovací koeficient sa vypočítal zo vzorca:

$$P' = \frac{1000\ n - c_v \cdot M_r \cdot V_v}{c_v \cdot V_0 \cdot M_r}$$

kde n = 0,0400 g látky XIX M, c_v je koncentrácia látky XIX M vo vodnej fáze [mol.dm^{-3}], V_V je 15 ml (objem vodnej fázy), V_o značí 1 ml (objem oktanolu) a M_r = 400,92 (relatívna molekulová hmotnosť látky XIX M).

Štatistické spracovanie výsledkov

Na dôkaz významnosti rozdielov sa použil Studentov t-test [9)].

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Pri hľadaní požadovaného účinku, ale aj pri posudzovaní bezpečnosti liečiv a látok s možnou biologickou aktivitou sa najčastejšie využíva ich rozdeľovacieho koeficientu. Význam jeho stanovenia zvlášť vzrástol v súvislosti so štúdiom kvantitatívnych vzťahov medzi štruktú-

proLékaře.cz | 12.1.2026

Tab. 1. Rozdeľovacie koeficienty látky XIXM bez a s 0,01 a 0,1% Ajatinom® a s odstupňovanou koncentráciou polyolov

Vehikulum	konzervačná prísada		
	0 % Ajatinu *)	0,01 % Ajatinu	0,1 % Ajatinu
H_2O	17,350	—	—
5% PG	15,330	22,802	24,217
10% PG	13,750	16,671	24,216
15% PG	12,150	15,326	19,489
20% PG	10,710	14,783	15,537
5% GL	12,590	26,234	32,400
10% GL	12,590	22,638	22,452
15% GL	14,130	26,751	19,867
20% GL	17,980	21,140	22,769
5% SO	11,600	25,400	24,378
10% SO	16,160	27,642	26,750
15% SO	18,820	36,155	24,751
20% SO	18,820	24,288	28,421

*) Citované podľa literatúry [10].
PG – propylenglykol, GL – glycerol, SO - sorbitol

rou a biologickou aktivitou. Rozdeľovací koeficient ako základný parameter lipofility vyjadruje pomer rozpustnosti látky v lipidoch a vo vode. Vyjadruje amfifilný, t.j. lipofilno-hydrofilný charakter látky *in vitro*. Amfifilnými vlastnosťami je určovaná schopnosť látky prekonávať medzifázové rozhranie medzi polárnou a lipoidnou fázou pri transporte biosystémom.

Závažným problémom pri stanovení rozdeľovacieho koeficienta je správna voľba rozdeľovacej sústavy. V laboratórnych podmienkach sa používajú ako modely lipofilnej fázy napr. rastlinné oleje, olej z treščej pečene, n-oktanol, oleylalkohol, amylacetát, chloroform, zmes chloroformu a izooktanu a ďalšie. Hydrofilnou fázou je spravidla voda alebo vodný tlmivý roztok. Pretože v biologických membránach, ktoré predstavujú hlavnú lipofilnú biofázu, je prítomné značné množstvo –NH a –OH skupín a sú nasýtené vodou, výhodná je voľba sústavy vyšší alkohol-voda. Z dôvodu, že v sústave n-oktanol-voda je rozdeľovací koeficient známy u viac než 3000 látok, bol za vhodný vyšší alkohol zvolený práve n-oktanol.

Pri stanoveniach n-oktanol teda simuloval rohovú vrstvu, vodná fáza zase základ topického lieku. Výsledky stanovenia sú zhrnuté v tabuľke 1. Zo získaných hodnôt vyplýva, že so zvyšujúcou sa koncentráciou propylénglykolu vo vodnej fáze klesá hodnota rozdeľovacieho koeficientu, a to aj v prítomnosti 0,01 % a 0,1 % Ajatinu®, ako konzervačnej prísady. Pokles hodnôt rozdeľovacieho koeficientu sme zaznamenali aj pri roztokoch s prísadou glycerolu v rozmedzí koncentrácii 5–15 % glycerolu s obsahom 0,1 % Ajatinu®. Hodnoty rozdeľovacieho koeficientu v roztokoch liečiva XIX M s obsahom 0,01 % Ajatinu® stúpali s rastúcou koncentráciou sorbitolu v rozmedzí 5–15 %, v prípade 20 % koncentrácie sorbitolu došlo k poklesu hodnoty rozdeľovacieho koeficientu.

Rozdeľovací koeficient potenciálneho liečiva XIX M v čistenej vode má hodnotu 17,35; takže k poklesu hodnoty P' došlo iba v prípade roztokov látky XIX M s prísadou 10; 15 a 20% propylénglykolu v prítomnosti 0,01% Ajatinu® a 20 % propylénglykolu v prítomnosti 0,1 % Ajatinu. K zvýšeniu hodnoty rozdeľovacieho koeficientu takisto došlo aj po pridaní konzervačnej prísady (Ajatinu®) do roztokov potenciálneho liečiva XIX M s odstupňovanou koncentráciou polyolov.

Získané výsledky sa vyhodnotili aj pomocou Studentovho t-testu. Vo všetkých prípadoch ide o štatisticky významné rozdiely hodnôt rozdeľovacieho koeficientu potenciálneho liečiva XIX M roztokov s obsahom Ajatinu® a polyolov v porovnaní s roztokmi bez obsahu Ajatinu.

Na základe získaných údajov rozdeľovacieho koeficientu potenciálneho liečiva s lokálno-anestetickým účinkom s pracovným označením XIX M vyplýva, že optimálnym prostredím pri spracovávaní liečiva do liekovej formy bude 5–15% roztok sorbitolu s obsahom 0,01 % Ajatinu® ako konzervačnej prísady.

ZÁVER

Príspevok je dielčou etapou v rámci formulácie derivátov kyseliny fenylkarbámovej do liekových foriem. Výsledky ukazujú, že vplyv závisí od typu a koncentrácie použitého viacsýtneho alkoholu ako aj od typu a koncentrácie použitej konzervačnej látky. Pre formuláciu potenciálneho liečiva XIX M sa optimálnym viacsýtnym alkoholom javí sorbitol, a to v rozsahu koncentrácii 5–15 % (m/m) a ako konzervačná látka Ajatin® o koncentrácii 0,01 % (m/m).

LITERATÚRA

1. **Čižmárik, J., Borovanský, A., Tumová, I.:** Pharmazie, 1987; 42, 702-703.
2. **Gardavská, K., Vitková, Z., Čižmárik, J., Rak, J.:** Čes. slov. Farm., 1998; 47, 124-127.
3. **De Jongh, J., Verhaar, H. J., Hermens, J. L.:** Arch Toxicol., 1997; 72, 17-25.
4. **Ranade, V., Somberg, J. C.:** Am. J. Ther., 2002; 9, 19-24.
5. **Jiang, X. G., Lu, X., Cui, J. B.:** Yan Xue Xue Bao, 1997; 32, 458-460.
6. **Mertin, D., Lippold, B. C.:** J. Pharm. Pharmacol, 1997; 49, 30-34.
7. Slovenský liekopis, zväzok I. 1. vydanie, Bratislava, Herba, 1997, 74.
8. **Vitková, Z., Škarbalová, M., Klasovitá, J., Rak, J.:** Čes. slov. Farm., 2002; 51, 22-40.
9. **Keil, B. et al.:** Laboratorní technika biochemie. Praha, ČSA, 1959, 303.
10. **Vitková, Z., Gardavská, K., Čižmárik, J., Rak, J.:** Acta Pol. Pharm. – Drug Res., 1998; 55, 25-27.

Došlo 29. 1. 2004.
Přijato ke zveřejnění 5. 3. 2004.

PharmDr. Zuzana Capková
Odbojárov 10, Bratislava 832 32, SR
e-mail: zajkoduracel@seznam.cz