proLékaře.cz | 25.7.2025

KRÁTKÁ SDĚLENÍ

Možnosti ovplyvnenia liberácie alaptidu z dermálnych polotuhých liekov

ŠIMUNKOVÁ V., VITKOVÁ Z., POTÚČKOVÁ M., TICHÝ E.
Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie

Došlo 6. října 2008 / Přijato 20. října 2008

SÚHRN

Možnosti ovplyvnenia liberácie alaptidu z dermálnych polotuhých liekov
Príspevok sa zaoberá skúmaním vplyvu bežne používaných humektantov glycerolu (GL) a propylénglykolu (PG) na liberáciu alaptidu (ALA) z 3% (m/m) chitosanových (CHIT) hydrogélov v porovnaní s liberáciou alaptidu (ALA) z krému. Obsah GL a PG v jednotlivých hydrogéloch bol 5 %, 10 %, 15 % (m/m). Alaptid je regeneračne pôsobiaci syntetický derivát prolyl-leucyl-glycin amidu, zatiaľ používaný vo veterinárnej medicíne. Jeho obsah v skúmaných hydrogéloch a kréme bol 1 % (m/m). Experimenty boli vykonané *in vitro* v temperovanej permeačnej aparatúre. Množstvo uvoľneného ALA bolo merané spektrofotometricky pri 212 nm, po 14. dňoch od prípravy jednotlivých chitosanových hydrogélov a krému. ALA sa uvoľnil v nasledovných množstvách: 14,06 % sa uvoľnilo z krému; 36,54 % z hydrogélu s obsahom 5 % GL (m/m); 37,85 % z hydrogélu s 5 % PG (m/m); 38,37 % z hydrogélu bez obsahu GL a PG; 40,71 % z hydrogélu s obsahom 15 % GL (m/m); 41,21 % z hydrogélu s 10 % GL (m/m); 42,72 % ALA sa uvoľnilo z hydrogélu s 10 % PG (m/m); 43,78 % z hydrogélu s 15 % PG (m/m). V závere možno usúdiť, že prítomnosť GL a PG malo vplyv na liberáciu ALA z dermálnych polotuhých liekov.
Kľúčové slová: alaptid – liberácia – chitosan – glycerol – propylénglykol

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 275–277

SUMMARY

Possible effects on the liberation of alaptid from dermal semisolid preparations
The paper examines the effects of routinely used humectants of glycerol (GL) and propylene glycol (PG) on the liberation of alaptid (ALA) from 3% (m/m) chitosan (CHIT) hydrogels in comparison with the liberation of alaptid (ALA) from cream. The contents of GL and PG in the individual hydrogels were 5%, 10%, 15% (m/m). Alaptid is a regeneratively acting synthetic derivative of prolyl-leucyl-glycin amide, which is for the time being used in veterinary medicine. Its content in the hydrogels and cream under study was 1% (m/m). The experiments were performed *in vitro* in a tempered permeating apparatus. The amount of the released ALA was measured spectrophotometrically at 212nm, 14 day after the preparation of the individual chitosan hydrogels and cream. ALA was liberated in the following amounts: 14.06% was released from cream; 36.54% from hydrogel containing 5% GL (m/m); 37.85% from hydrogel with 5% PG (m/m); 38.37% from hydrogel not containing GL and PG; 40.71% from hydrogel containing 15% GL (m/m); 41.21% from hydrogel with 10% GL (m/m); 42.72% ALA was released from hydrogel with 10% PG (m/m); 43.78% from hydrogel with 15% PG (m/m). It can be concluded that the presence of GL and PG exerted effects on liberation of ALA from dermal semisolid preparations.
Key words: alaptid – liberation – chitosan – glycerol – propylene glycol

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 275–277 *Má*

Adresa pro korespondenci:
Mgr. Veronika Šimunková
Katedra galenickej farmácie FaF UK
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: simunkova@fpharm.uniba.sk

proLékaře.cz | 25.7.2025

Úvod

Dermálne polotuhé lieky, medzi ktoré patria aj hydrogély a krémy, patria v súčasnosti kvôli jednoduchej aplikácii a malým nežiaducim účinkom k rozšíreným liekovým formám a sú stále študovanou a rozvíjajúcou sa oblasťou farmácie. Táto práca bola zameraná na sledovanie vplyvu polyolov (glycerolu a propylénglykolu) na liberáciu alaptidu z 3 % (m/m) chitosanových hydrogélov v porovnaní s liberáciou alaptidu (ALA) z krému. Obsah glycerolu (GL) a propylénglykolu (PG) v jednotlivých hydrogéloch bol 5 %, 10 %, 15 % (m/m). Alaptid je netoxický, syntetický derivát prolyl-leucyl-glycin amidu [1)], doposiaľ používaný vo veterinárnej medicíne. Pri systémovom podaní vykazuje u pokusných zvierat antiparkinsonické a nootropické účinky [2)], pri lokálnom dermálnom podaní stimuluje rast granulačného tkaniva, má regeneračné a epitelizačné účinky [3)]. Obsah alaptidu vo všetkých skúmaných hydrogéloch a kréme bol 1 % (m/m). GL a PG použité v tejto práci, sú bežne používané enhancery a humektanty, majú aj mierne konzervačné účinky.

Všetky experimenty boli vykonané *in vitro* v temperovanej permeačnej aparatúre. Množstvo uvoľneného ALA sa meralo spektrofotometrickou metódou pri 212 nm, po 14. dňoch od prípravy jednotlivých chitosanových hydrogélov a krému. Na základe zistených výsledkov možno predpokladať, že skúmané chitosanové hydrogély s rôznymi koncentráciami GL a PG sú z hľadiska liberácie ALA vhodnejšou liekovou formou ako krém.

POKUSNA ČASŤ

Použité chemikálie

Alaptid – Cyklo[L-alanyl-1-amino-1-cyklopentankarbonyl] v mikronizovanej forme (VUFB-15754); chitosan – stredná molekulová hmotnosť (Sigma - Aldrich, USA); glycerol 85% (Lachema, CZ); propylénglykol (Interpharm, SR); konzervant Sepicide HB® (Seppic ADINOP CO., LTD); chlorid sodný (Inerpharm, SR), kyselina mliečna (Interpharm, SR); metylparabén (Merck, SR); propylparabén (Merck, SR); permeačná celofánová membrána (EKOZ s.r.o.,SR); čistená voda (Katedra galenickej farmácie, Bratislava, SR)

Použité prístroje

Permeačná aparatúra vyrobená na katedre galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, SR; Spektrofotometer – Philips Pye Unicam 8625 UV/VIS Ltd., (Cambridge, GB)

Zloženie hydrogélov

Keďže chitosan gélovatie len pri kyslom pH, ako disperzné prostredie na prípravu príslušných hydrogélov bola použitá 1% (m/m) kyselina mliečna. Liečivo ALA bolo použité vo všetkých hydrogéloch v 1% koncentrácii (m/m). Polyoly (GL a PG) sa v hydrogéloch nachádzali v 5 %, 10 % a 15 % (m/m) koncentrácii. Pre porovnanie bol pripravený aj chitosanový hydrogél 3 % bez obsahu GL a PG. Blanky príslušných hydrogélov boli pripravené bez obsahu ALA. Hydrogély sa skladovali v tme, 14 dní pri laboratórnej teplote.

Zloženie krému

Krém bol pripravený v nasledovnom zložení: Polysorbat 60 5 % (m/m), cetylstearylalkohol 5 % (m/m), tekutý parafín 15 % (m/m), PG 5 % (m/m), ALA 1% (m/m), metylparabén 0,2 % (m/m), propylparabén 0,04 % (m/m), čistená voda 68,76 % (m/m) na 100 g krému. Blank bol pripravený bez obsahu ALA. Pripravené krémy sa skladovali v tme, 14 dní pri laboratórnej teplote.

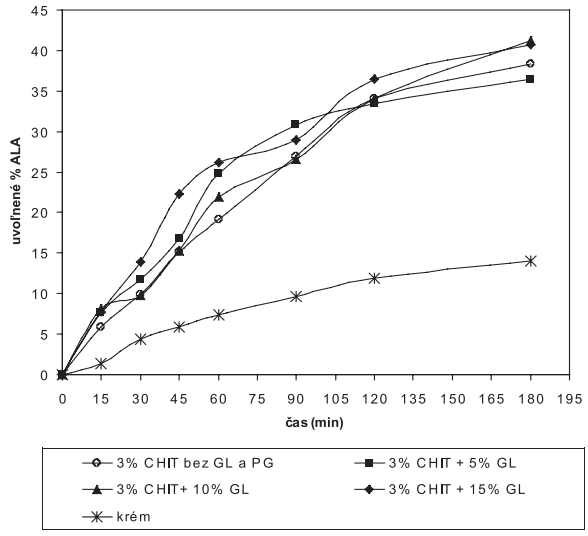
Liberácia a stanovenie obsahu liečiva

Uvoľňovanie ALA z 3% chitosanových hydrogélov a krému prebiehalo v 6. paralelných komôrkach. Každá komôrka obsahovala 3 g gélu alebo krému (na strane donora) a 20 ml fyziologického roztoku (0,9% NaCl m/m) na strane akceptora. Aparatúra bola počas celého experimentu temperovaná na teplotu 37 °C ± 1 °C. Odbery vzoriek sa robili v časovom rozsahu 3 hodiny, konkrétne po 15., 30., 45., 60., 90., 120. a 180. minúte od začiatku liberácie. Vzorky sa po odbere ihneď zriedili čistenou vodou a spektrofotometricky sa zmerali pri 212 nm oproti blanku.

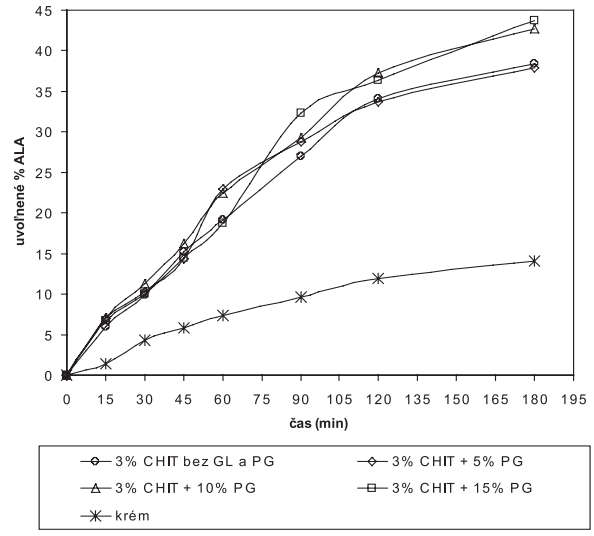
Tab. 1. Percentuálne množstvá uvoľneného ALA z krému a hydrogélov bez obsahu GL a PG a s ich obsahom. Merané po 14. dňoch skladovania

Čas (min)	3% CHIT bez GL a PG	3% CHIT + 5% GL	3% CHIT + 10% GL	3% CHIT + 15% GL	3% CHIT + 5% PG	3% CHIT + 10% PG	3% CHIT + 15% PG	krém
15	5,94	7,59	8,15	7,72	7,01	7,14	6,75	1,38
30	9,94	11,83	9,75	13,86	10,31	11,23	10,07	4,34
45	15,21	16,74	15,31	22,35	14,34	16,20	14,46	5,85
60	19,19	24,80	22,00	26,16	22,92	22,47	18,81	7,39
90	26,94	30,90	26,60	28,95	28,79	29,23	32,29	9,62
120	34,07	33,42	34,13	36,44	33,71	37,33	36,35	11,96
180	38,37	36,54	41,21	40,71	37,85	42,72	43,78	14,06

proLékaře.cz | 25.7.2025



Obr. 1. Liberačný profil ALA z 3% chitosanových hydrogélov bez a s obsahom GL v porovnaní s liberáciou ALA z krému



Obr. 2. Liberačný profil ALA z 3% chitosanových hydrogélov bez a s obsahom PG v porovnaní s liberáciou ALA z krému

VÝSLEDKY

Uvoľnené množstvá ALA z príslušných druhov 3% chitosanových hydrogélov a krému sú vyjadrené v percentách a uvedené v tabuľke 1. Grafický priebeh liberácie ALA z jednotlivých druhov chitosanových hydrogélov bez a s obsahom GL v porovnaní s liberáciou ALA z krému znázorňuje obrázok 1 a grafický priebeh liberácie ALA z jednotlivých druhov chitosanových hydrogélov bez a s obsahom PG v porovnaní s liberáciou ALA z krému znázorňuje obrázok 2.

Najmenšie množstvo ALA (14,06 %) sa po 14 dňoch skladovania uvoľnilo z krému. Z 3% chitosanových hydrogélov sa uvoľnili väčšie množstvá, pričom najväčšie množstvo ALA sa po 14. dňoch skladovania uvoľnilo z chitosanového hydrogélu s obsahom 15 % PG (43,78 %), najmenšie množstvo ALA sa uvoľnilo z chitosanového hydrogélu s obsahom 5 % GL (36,54 %) a 5 % PG (37,85 %). Z ostatných druhov hydrogélov sa ALA uvoľnil v nasledovných množstvách: 38,37 % z hydrogélu bez obsahu GL a PG; 40,71 % z hydrogélu s obsahom 15 % GL; 41,21% z hydrogélu s 10 % GL a 42,72 % ALA sa uvoľnilo z hydrogélu s 10 % PG.

Z uvedených výsledkov vyplýva, že glycerol a propylénglykol mali vplyv na liberáciu ALA len, ak sa nachádzali v hydrogéloch vo vyšších koncentráciách, ako 5 % (m/m).

Tento výskum bol podporený grantom Univerzity Komenského UK 104/2008, grantom VEGA 1/0320/08 a grantom FaF UK 11/2008.

LITERATÚRA

1. **Nedvídková, J. et al.:** Endocr. Res., 1994; 20(1), 39–46.
2. **Lapka, R.:** J. Pharm. Pharmacol., 1991; 43(12), 874–876.
3. http://www.bioveta.sk/sortiment_dermatologika_alaptid.html [cit. 2008-09-12]