

Topikális visszér- hidrogélek és formulálásuk

A cikk bemutatja, hogyan támogatja a hatóanyagok farmakológiai hatását a megfelelően kiválasztott segédanyagrendszer és a formulálás.

A vénás megbetegedések a beteg életminőségét rontó számos tüneti panaszt (úm. melegségérzés, viszketés, nehézláb-, dagadásérzés) is eredményeznek, ezért a gyógyszer-technológus feladata különösen összetett. A korszerű visszér elleni topikális készítmények formulálása már nem korlátozódhat csupán az adott hatóanyag(ok) megfelelő dozálásának biztosítására, hanem szükség szerint megoldást kell kínálni a betegség okozta panaszok enyhítésére is.

Venoaktív hatóanyagok

A Studium & Practicum 2007. júniusi számában megjelent „A krónikus vénás betegségek gyógyszeres kezelése” című (dr. Kristóf Vera) továbbképző közlemény, mely az Európai Klinikai Haemorrhológiai Társaság XIII. konferenciájának „Venoaktív drugs in the management of chronic venous disease” eredményéről számolt be. A Nemzetközi Konszenzus Tanácskozási meghívott 14 vezető szakértője az Evidencián Alapuló orvoslás irányelvei alapján A, B, és C szintre sorolta a venoaktív hatóanyagokat (VADs). A forgalomban lévő hazai „kvázis A” és B szintű topikális készítmények többsége vadgesztenye (*Aesculus hippocastanum*) eredetű eszrint, japánakác (*Sophora japonica*) és citrusféle (citrom, narancs, grépfrút) eredetű diozmint és rutinozidokat, továbbá rutaféle (pl. *Ruscus aculeatus*) eredetű rutint (P-vitamin) tartalmaz.

Az alkalmazott hatóanyagok hatásmechanizmusáról általában elmondható, hogy javítják a vénafal tónusát, a vér reológiai jellemzőit, normalizálják a kapillárisok patológiásan megnövekedett permeabilitását, továbbá gyulladáscsökkentő és szabadgyök-fogó hatásúak.

Hidrogél gyógyszerforma

A venoaktív hatóanyagok fizikai, kémiai tulajdonságainak ismeretében a gyógyszer-technológus „szabadsága” lehetővé teszi olyan vívőanyagrendszer és összetétel kidolgozását, mely már önmagában is enyhíti a visszeres beteg tüneteit. A tájékozott formulálási szakembertől elvárható továbbá, hogy a kifejlesztett készítmény használata ne befolyásolja, ill. korlátozza a nélkülözhetetlen folyamatos kompressziós kezelést alkalmazását.

A technika állása szerint napjainkban a venoaktív hatóanyagok formulálására legalkalmasabbak a nagy folyadéktartalmú, makromolekulákból előállított, kolloid, koherens rendszerek, a hidrogélek.

A korszerű hidrogél a topikális visszérkészítmények ideális gyógyszerformája, mert:

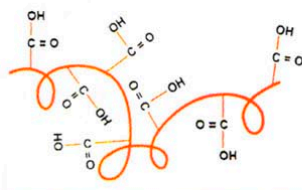
- a bioadhezív gél a bőrön könnyen megtapad, így alkalmazása kedvező,
- a hidrogél gyógyszerleadása jó, így a gyógyszerformából a venoaktív hatóanyag(ok) felszabadulása nem gátolt,
- a nagy víz-, ill. víz-alkohol tartalomnak köszönhetően a hidrogél rendkívül gyorsan párolog, ezért intenzív hűtőhatást fejt ki a viszkető, feszülő, gyulladástól meleg bőrfelületen,
- a hidroalkoholos vívőanyagrendszer a felvitelt követő 1-2 perc múltán „elillan”, ami jelentősen javítja különösen a férfibetegek compliance-ét.

A hidrogél gyors „eltűnése” lehetővé teszi a preszkizációs harisnya, fásli azonnali alkalmazását.

Carbomeralapú hidrogélek formulálása

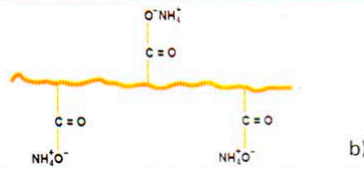
Hidrogélek képzésére leggyakrabban használt szintetikus makromolekula, a poliakrilát típusú carbomer (Ph. Eur. vagy CTFA minőségű), mely a hazai forgalomban lévő visszérgelek meghatározó vázképző komponense. A poliakrilát vízben csak részben oldódik. Lúggal semlegesítve azonban kolloidálisan oldódik, a viszkozitás növekedéséért felelős, „kitekeredett makromolekula” származék keletkezik (1. ábra). A semlegesítés, ill. átlugósítás mértékével jellemzően változik a készítmény reológiai karaktere, mely csak az adott rendszerre jellemző pH-tartományban optimális (2. ábra). Az egyszerű, vizes hidrogélek pH-növelésére erős (pl. KOH, NaOH) és gyenge (pl. TEA)

„Kitekeredett makromolekula” származék a) diszpergált, részben szolvatált



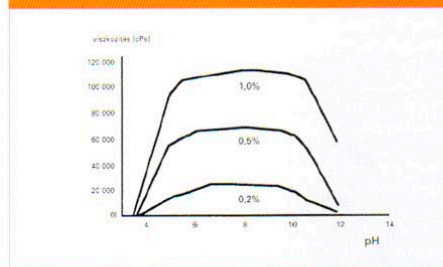
a)

„Kitekeredett makromolekula” származék b) semlegesített, kolloidálisan oldott carbomer



1. ábra

Carbomeralapú (Ultrez 10) hidrogél viszkozitásának változása a pH függvényében



2. ábra

Hidroalkoholos rendszerek lúgosításához ajánlott bázisok

Alkoholtartalom (%)	Ajánlott bázis
≤ 20	NaOH
≤ 30	KOH
≤ 60	Triethanolamin, tromethamin
≤ 80	Aminomethyl-propanol
≤ 90	Tetrahydroxypropyl-ethylendiamin, di- és trisopropanolamin
90 <	PEG-5-Coccamin

bázisok egyaránt alkalmasak. Az alkoholos hidrogélek formulálása esetén azonban az alkoholtartalom függvényében kell a semlegesítő bázis fajtáját megválasztani (1. táblázat). Nem megfelelő bázis hatására a carbomer polimer sója a hidroalkoholos rendszerből kicsapódik (5-10%).

A természetes és felszintetikus egyéb szerves gélképző makromolekuláktól eltérően már 1-2% carbomerral megfelelő viszkozitású készítmény érhető el (pl.: pektin-, metil-, ill. propil-cellulóz-származék alkalmazása esetén 5-10% szükséges.) A carbomer azért is előnyösebb hidrogél formulálására, mint a felszintetikus és természetes eredetű makromolekulák, mert a szintetikus gél a mikroorganizmusok számára kevésbé jó táptalaj. A készítmény mikrobiológiai stabilitása ennek ellenére alapvető gyógyszer-technológiai feladat, mert a semlegesített, ill. a lúgosított közeg a mikroorganizmusok szaporodásának kedvez.

A hidrogél stabilitását, ill. viszkozitását a készítményben előforduló oldott sók, ionok, fémzennyvezések és az UV-fény csökkent(het)ik. Kelátképző (pl. EDTA) és UV abszorber (pl. benzophenon-2, benzophenon-4) segédanyagok szinergista

együtthatásának köszönhetően lehetővé válik a szükséges koncentrációjuk csökkentése, és így már 0,05-0,10% alkalmazása megfelelő védelmet és állandó viszkozitást biztosít.

A hidrogélek reológiai és más makrotulajdonságait (pl. transzparencia) elsősorban az alkalmazott carbomer polimerizációs foka határozza meg. Olyan polimerizált agú akrilsavat célszerű választani, mely könnyen szuszpendálható, víztiszta transzparens, nem túl alacsony alsó, de ahhoz közeli felső folyáshatárral és kis hiszterézishurokkal jellemezhető reális plasztikus hidrogélt képez.

Kombinált topikális visszérkészítmények

Joggal feltételezhető, hogy a különböző gyógynövény-eredetű és támadáspontú venoaktív és más gyulladáscsökkentő, hűtő hatóanyagok potenciózzák egymás hatását, ezért különösen javasolt több hatóanyagot is tartalmazó, kombinált hidrogélek formulálása. A korszerű gyógynövény-rendszerek pl. venoaktív vadgesztenye-kivonat és citromolaj kombinációja a gyulladáscsökkentő, hűtő édesgyökér-kivonattal és mentollal nemcsak a patológiás érfalakra van jótékony hatással, hanem az akut tüneteket is gyorsan enyhíti.

A visszeres panaszok megelőzésére és enyhítésére szolgáló életmód-változtatások, „praktikák” mellett elengedhetetlen a topikális venoaktív készítmények rendszeres, naponta 2-4 alkalommal történő használata, melyre minden bizonnyal a több hatóanyagot is tartalmazó, alkoholos hidrogél a legmegfelelőbb gyógyszerforma.

DR. KELEN ÁKOS PH.D

gyógyszer-technológus, szakgyógyszerész, K+F vezető
HighCosm Bt.