Διαπερατότητα των APIs σε γαληνικά σκευάσματα τοπικής αναισθησίας με τη βάση κρέμας Versatile™

Τοπική αναισθησία

Ως Αναισθησία ορίζεται η προσωρινή, προκαλούμενη απώλεια της αίσθησης του πόνου από τον ασθενή με σκοπό την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων και διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες, τη Γενική Αναισθησία, την Καταστολή (νάρκωση) και την Τοπική Αναισθησία.

Η Τοπική αναισθησία υπερέχει των άλλων δύο κατηγοριών λόγω της άμεσης ανάρρωσης, των λιγότερων επιπλοκών και λόγω του ότι ο ασθενής δε χάνει τις αισθήσεις του.

Υπάρχουν δύο κατηγορίες Τοπικών Αναισθητικών:
- Εστέρες (Βενζοκαΐνη, Τετρακαΐνη, Προπαρακαΐνη, κ.ά.)
- Αμίδια (Λιδοκαΐνη, Πριλοκαΐνη, Ροπιβακαΐνη, Βουπιβακαΐνη κ.ά.)

Το τμήμα Φαρμακευτικής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών πραγματοποίησε μια in vitro μελέτη διαπερατότητας των APIs Βενζοκαΐνη/Λιδοκαΐνη/Τετρακαΐνη σε γαληνικά σκευάσματα τοπικής αναισθησίας με τη χρήση πειραματικού σχεδιασμού.

Η μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση των παρακάτω:
- Παρασκευή αναισθητικών κρεμών συνδυάζοντας Βενζοκαΐνη, Λιδοκαΐνη και Τετρακαΐνη σε βάση κρέμας Versatile™, βάση των αρχών πειραματικού σχεδιασμού
- Προσδιορισμός του σκευάσματος με την καλύτερη διαπερατότητα, στη βάση κρέμας Versatile™
- Σύγκριση του συνδυασμού BLT (20-6-4) σε βάση κρέμας Versatile™ έναντι του ιδίου συνδυασμού σε βάση κρέμας PLO, χρησιμοποιώντας τεχνητή μεμβράνη Strat-M® και δέρμα
- Αξιολόγηση της σταθερότητας των σκευασμάτων

Εξατομικευμένη τοπική θεραπεία με ακρίβεια και ασφάλεια

Ο φαρμακοποιός ακολουθώντας μία απλή παρασκευαστική διαδικασία σύμφωνα με τις οδηγίες, δύναται να παρασκευάσει ένα τελικό σκεύασμα τοπικής εφαρμογής σε λίγα μόνο λεπτά. Αποτελεί μία λύση εξοικονόμησης χρόνου και διασφάλισης ακρίβειας δοσολογίας φαρμακευτικών ουσιών με σκοπό την παρασκευή σκευάσματος τοπικής εφαρμογής από την οποία επωφελούνται ιατροί, φαρμακοποιοί και ασθενείς.

Fagron Advanced Derma Convenience Pack BLTV



Το Fagron Advanced Derma Convenience Pack BLTV περιλαμβάνει Benzocaine micronized 20%, Lidocaine 6%, Tetracaine 4% σε Versatile™, τελικό περιέκτη διάθεσης στον ασθενή και οδηγίες παρασκευής.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε στο info@fagron.gr.

Πειραματικό μέρος in vitro μελέτης διαπερατότητας

Συμπεράσματα μελέτης

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παραπάνω μελέτη είναι:
- Είναι εφικτή η παρασκευή των αναισθητικών κρεμών του πειραματικού σχεδιασμού
- Συνδυασμός με τη βέλτιστη διεισδυτικότητα είναι ο 17.14-12.86-0 → αποφασίστηκε να μη χρησιμοποιηθεί → αφού παρατηρήθηκε διαχωρισμός φάσεων του σκευάσματος λόγω προβλημάτων σταθερότητας
- Εναλλακτικές, 13.1-6.9-10 και 15.33-7.00-7.67 → αποφασίστηκε να μη χρησιμοποιηθούν → απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να εκτιμηθεί η κλινική ασφάλεια της Τετρακαΐνης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 7%
- Πολύ καλή διαπερατότητα και ασφάλεια κατά τη χορήγηση → BLT (20-6-4)
- Ως βάση για τον συνδυασμό του BLT προτείνεται η Versatile™ έναντι της PLO → καλύτερη διαπερατότητα και στη τεχνητή μεμβράνη Strat-M® και στο δέρμα
- Σταθερότητα: Μακροσκοπικά δεν παρατηρούνται αλλοιώσεις για τις κρέμες του πειραματικού σχεδιασμού

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Kumar, M., Chawla, R., & Goyal, M. (2015). Topical anesthesia. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology, 31(4), 450.
- P. Dallas, Notes for the Pharmaceutical Technology Lab exercises & the quality control of pharmaceutical preparations, Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Technology, 2016.
- M. G. Edward και M. S. Maged, Clinical Anesthesiology, 2nd edition, Parisianos Editions, 2000.
- Greveling, K., Prens, E., Bosch, N. & Doorn, M., 2017. Comparison of lidocaine/tetracaine cream and lidocaine/prilocaine cream for local anaesthesia during laser treatment of acne keloidalis nuchae and tattoo removal: results of two randomized controlled trials. British Journal of Dermatology, pp. 81-86.
- Gala, U., Chuong, M. C., Varanasi, R. & Chauhan, H., 2015. Characterization and Comparison of Lidocaine-Tetracaine and Lidocaine-Camphor Eutectic Mixtures Based on Their Crystallization and Hydrogen-Bonding Abilities. AAPS PharmSciTech, pp. 528-536.
- Katsanos N. A.., 1993, Physical Chemistry: Basics. Athens, Papazisis Editions.
- Lewis, G., Mathieu, D. & Phan-Tan-Luu, R., 1999. Pharmaceutical Experimental Design. New York: M. Dekker.
- Metcalfe Stuart, Ian Reilly <<Foot and Ankle Injection Techniques, A Practical Guide>> 2010, Pages 1-22 → 16ο C.
- Murdan, S., 2005. Organogels in drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 2(3), pp. 489-505.
- Montgomery, D. C., 2012. Design and Analysis of Experiments. Arizona: John Wiley & Sons, Inc.
- Sobanko, J. F., Miller, C. J. & Alster, T. S., 2012. Topical Anesthetics for Dermatologic Procedures: A Review. Dermatologic Surgery, May, pp. 709-721.
- European Pharmacopoeia 9.5, Pharmaceutical PreparationsVintiloiu και J.-C. Leroux, «Organogels and their use in drug delivery.» Journal of Controlled Release, τόμ. 192, pp. 179-192, 2008.
- Official Government Gazette, 24-8-2012, Issue 2374, Volume B.

Δήλωση Ευθύνης: Παρόλο που έχουν γίνει εκτενείς προσπάθειες να διασφαλιστεί η ακρίβεια των προτεινόμενων συνταγών δε γίνονται αναφορές σχετικά με τη χρήση, την ασφάλεια, αποτελεσματικότητα ή βιοδιαθεσιμότητα τους. Οι παρεχόμενες πληροφορίες δε συνιστούν εκπαίδευση ασθενούς και δε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο επαγγελματικής διάγνωσης και θεραπείας. Το περιεχόμενο του παρόντος φυλλαδίου δε μπορεί να ερμηνευθεί ως ιατρική συμβουλή, σύσταση ή γνώμη. Οι επαγγελματίες υγείας - ιατροί και φαρμακοποιοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν τις πληροφορίες και συνιστάται να πρόσουν μόνο εφόσον κρίνεται σκόπιμο και σύμφωνα με την δική τους επαγγελματική γνώμη και κρίση. Για τους ανωτέρω λόγους η Fagron Hellas δεν αποδέχεται και δε φέρει καμία ευθύνη ή υποχρέωση, σε κάθε περίπτωση για τις συνταγές ή τις πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν και για οποιαδήποτε παραβίαση δικαιωμάτων ευρεσιτεχνίας ή ευθύνη ως προς το τελικό γαληνικό παρασκεύασμα.

Μαζί
δημιουργούμε το μέλλον της εξατομικευμένης θεραπείας.



Fagron Hellas
12 χλμ. Ε.Ο. Τρικάλων - Λάρισας
Τ.Κ. 42100, Τ.Θ. 32
Τρίκαλα, Ελλάδα

T +30 24310 83633-5
F +30 24310 83615
www.fagron.gr

Fagron personalizing medicine

www.fagron.gr

Διαπερατότητα των APIs σε γαληνικά σκευάσματα τοπικής αναισθησίας με τη βάση κρέμας Versatile™

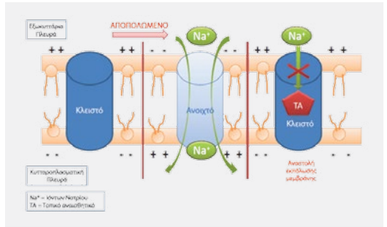


Fagron personalizing medicine

Βιβλιογραφική αξιολόγηση της in vitro μελέτης διαπερατότητας

Μηχανισμός δράσης τοπικών αναισθητικών

Τα τοπικά αναισθητικά προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των νευρικών κυττάρων κοντά στο σημείο χορήγησής τους. Συγκεκριμένα, ο αποκλεισμός της μετάδοσης των ώσεων πραγματοποιείται με αναστολή της διόδου των ιόντων νατρίου στις κυτταρικές μεμβράνες διαφόρων κυττάρων.[1] Γενικά τα τοπικά αναισθητικά (Βενζοκαΐνη, Λιδοκαΐνη και Τετρακαΐνη) εμποδίζουν την εκκίνηση και τη μετάδοση των νευρικών ώσεων, μειώνοντας τη διαπερατότητα των ιόντων νατρίου στη νευρωνική μεμβράνη



Αναστρέψιμη αναστολή των διαύλων Na.

Μορφή ελεύθερης βάσης
Διέρχεται τη μεμβράνη του νευρικού κυττάρου.

Ιονισμένη μορφή
Προσδένεται στο δίαυλο Na μέσα στο κύτταρο (δραστική μορφή).

Ευτηκτικό μίγμα

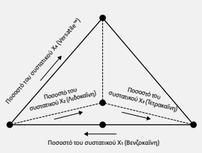
Ως ευτηκτικό μίγμα ορίζεται το μίγμα δύο ή περισσότερων συστατικών, το οποίο υγροποιείται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από τα σημεία τήξεως των επιμέρους συστατικών που το απαρτίζουν, με αποτέλεσμα τα συστατικά να βρίσκονται σε υγρή πλέον μορφή και όχι στην αρχική κρυσταλλική τους μορφή. Υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα των δραστικών ουσιών στα ευτηκτικά μίγματα λόγω μείωσης των σημείων τήξεως των δραστικών συστατικών που το αποτελούν, αφού όσο πιο χαμηλό είναι το σημείο τήξεως, τόσο πιο εύκολα η ουσία διαπερνά το δερματικό φραγμό. Το παραπάνω φαινόμενο παρατηρείται και στο Fagron Advanced Derma Convenience Pack BLTV όπου οι ουσίες Βεζοκαΐνη, Λιδικαΐνη και Τετρακαΐνη βρίσκονται σε αναλογία 20-6-4 στη βάση κρέμας Versatile.

Πειραματικός σχεδιασμός

Μετά τη διεξαγωγή συνδυαστικού πειραματικού σχεδιασμού για την εύρεση των βέλτιστων σκευασμάτων (διαφορετικές συγκεντρώσεις APIs/ βάσης), ελήφθησαν τα ακόλουθα αποτελέσματα διαπερατότητας).

Συστατικό A: Βενζοκαΐνη W % w/v	Συστατικό B: Λιδοκαΐνη W % w/v	Συστατικό C: Τετρακαΐνη W % w/v	Συστατικό D: Versatile™ βάση κρέμας W % w/v
0	15	10	75
0	7	7	86
0	6	4	90
0	6	4	90
0	6	4	90
7	5	10	78
10	15	5	70
10	6	4	80
10	10	10	70
12	0	5	83
13	7	10	70
15	6	4	75
20	6	4	70
20	0	0	80
20	0	4	76

Συστατικά	Εύρος περιεκτικοτήτων
Βενζοκαΐνη	0-20%
Λιδοκαΐνη	0-15%
Τετρακαΐνη	0-10%
Versatile™	70-90%



Πειραματικό μέρος in vitro μελέτης διαπερατότητας

Αριθμητική βελτιστοποίηση

Τρεις συνδυασμοί βρέθηκαν να έχουν τα καλύτερα επίπεδα διαπερατότητας μετά την επεξεργασία δεδομένων με χρήση της εφαρμογής Design-Expert®:

Βενζοκαΐνη %	Λιδοκαΐνη %	Τετρακαΐνη %	Βάση Versatile™ %	Βενζοκαΐνη αθροιστική ποσότητα/επιφάνεια (μg /cm²)	Λιδοκαΐνη αθροιστική ποσότητα/επιφάνεια (μg /cm²)
17.14	12.86	0	70	47.85	42.29
13.1	6.9	10	70	46.54	34.01
15.33	7.00	7.67	70	43.12	33.23

Από τους τρεις συνδυασμούς του πειραματικού σχεδιασμού, ο καλύτερος συνδυασμός είναι ο 17.14-12.86-0 λόγω των υψηλότερων αποτελεσμάτων διαπερατότητας:

Για το συνδυασμό 17.14-12.86-0, πραγματοποιήθηκαν πειράματα διαπερατότητας σε μεμβράνη Strat-M®

Συνδυασμός B-L-T	Αθροιστική ποσότητα που διαπερνά τη μεμβράνη/επιφάνεια (μg/cm²)				Ροή σε 6 h (mg/cm²/hr)
	1 h	SD	2 h	SD	
			Βενζοκαΐνη		
17.14-12.86-0	10.77	4.02	51.07	14.13	0.676
			Λιδοκαΐνη		
17.14-12.86-0	11.26	5.63	58.06	27.52	1.085
			Τετρακαΐνη		
17.14-12.86-0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Ο συνδυασμός 17.14-12.86-0 αποδείχτηκε επίσης ως ένας από τους καλύτερους με βάση το Strat-M®.

Αποτέλεσμα

- Ο καλύτερος συνδυασμός 17.14-12.86-0 τελικά αποφασίστηκε να μη χρησιμοποιηθεί αφού παρατηρήθηκε διαχωρισμός φάσεων του σκευάσματος
- Ο δεύτερος συνδυασμός 13.1-6.9-10 και ο τρίτος συνδυασμός 15.33-7.00-7.67 αποφασίστηκε να μη χρησιμοποιηθούν περαιτέρω, εξαιτίας του γεγονότος ότι το μέγιστο ποσοστό της Τετρακαΐνης που έχει αξιολογηθεί κλινικά είναι 7%

Δεδομένου ότι αποκλείστηκαν οι τρεις συνδυασμοί που λήφθηκαν με βάση την αριθμητική βελτιστοποίηση (βλ. τα παραπάνω αποτελέσματα), διεξήχθησαν πειράματα διαπερατότητας με τη χρήση Strat-M® για να βρεθούν οι καλύτεροι συνδυασμοί.

Μετά την αξιολόγηση αποτελεσμάτων των πειραμάτων διαπερατότητας της Βενζοκαΐνης και της Λιδοκαΐνης με χρήση Strat-M®*, τα ακόλουθα σκευάσματα βρέθηκαν ότι έχουν την υψηλότερη διαπερατότητα:

Αποτελέσματα τριών συνδυασμών δραστικών με την υψηλότερη διαπερατότητα βενζοκαΐνης σε 2 ώρες με τη χρήση Strat-M®

Συνταγές με τη μεγαλύτερη διαπερατότητα B-L-T	Αθροιστική ποσότητα που διαπερνά τη μεμβράνη/επιφάνεια (μg/cm²)				Ροή σε 6 h (mg/cm²/hr)
	1 h	SD	2 h	SD	
13-7-10	10.95	4.69	46.54	4.37	0.525
20-6-4 (PLO)	9.78	3.04	40.58	8.14	0.523
20-6-4 (Versatile™)	16.40	3.66	48.81	12.24	0.488

Αποτελέσματα έξι συνδυασμών δραστικών με την υψηλότερη διαπερατότητα Λιδοκαΐνης σε 2 ώρες με τη χρήση Strat-M®

Συνταγές με τη μεγαλύτερη διαπερατότητα B-L-T	Αθροιστική ποσότητα που διαπερνά τη μεμβράνη/επιφάνεια (μg/cm²)				Ροή σε 6 h (mg/cm²/hr)
	1 h	SD	2 h	SD	
10-10-10	8.05	0.94	37.95	0.22	0.473
13-7-10	8.70	4.89	37.68	3.86	0.430
20-6-4 (PLO)	6.47	1.88	35.54	6.53	0.488
0-15-10	12.23	0.08	52.33	15.36	0.971
10-15-5	9.42	0.55	40.41	8.48	0.638
20-6-4 (Versatile™)	13.70	2.05	38.00	10.20	0.434

Αποτέλεσμα

Σε όλους τους παραπάνω πίνακες ο συνδυασμός 20-6-4 (BLT) φαίνεται να έχει καλύτερη διαπερατότητα κατά τη χορήγηση.

* Η μεμβράνη Strat-M® προσφέρει καλή προβλεψιμότητα για πληθώρα δραστικών ουσιών, μπορεί να ανιχνεύσει μεγάλες διακυμάνσεις διαπερατότητας για μεγάλο αριθμό ενισχυτών διαπερατότητας και δε δείχνει μεταβλητότητα από παρτίδα σε παρτίδα.

Πειραματικό μέρος in vitro μελέτης διαπερατότητας

Σύγκριση 20-6-4 σε Versatile™ και 20-6-4 σε PLO

Versatile™

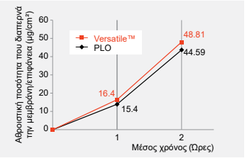
Η Versatile™ είναι μία εκλεπτυσμένη, υδρόφιλη (o/w) βάση κρέμας. Η μοναδική της σύνθεση της προσδίδει μεγάλη ευελιξία, καθώς της δίνει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης υψηλής συγκέντρωσης αλλά και ευρέου φάσματος φαρμακευτικών ουσιών και φορέων-διαλυτών. Ο βασικός σχεδιασμός της φόρμουλας παρασκευής της στηρίζεται στις πιο πρόσφατες μελέτες σχετικά με την ανεκτικότητα ενσωμάτωσης συστατικών που χρησιμοποιούνται στην δερματολογία. Προσφέρει ευχάριστη και απαλή υφή χωρίς να αφήνει λιπαρή αίσθηση στο δέρμα και αποτελεί υποαλλεργικό και μη φαγεσωρογόνο προϊόν, απαλλαγμένο από αρώματα, χρωστικές, parabens, ορυκτέλαιο, SLS, προπυλενογλυκόλη και 1,4-διοξάνη. Η Versatile™ επιτρέπει εξατομικευμένη θεραπεία και ακριβέστερη δοσολογία.

PLO

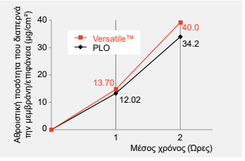
Η PLO (Pluronic Lecithin Organogel) χρησιμοποιείται ως φορέας υδρόφιλων και υδρόφοβων φαρμάκων (ανάλογα με τις ιδιότητες της δραστικής ουσίας). Καθώς ο φραγμός της κεράτινης στιβάδας αποτελεί το σημαντικότερο εμπόδιο στη διείσδυση και στη διαδερμική απορρόφηση φαρμάκων, η λεκιθίνη του PLO δρα ως ενισχυτής διείσδυσης, βοηθώντας το δραστικό μόριο να διέλθει από το δερματικό φραγμό.

Ένα μέρος της μελέτης ήταν η σύγκριση του συνδυασμού (20-6-4) σε βάση κρέμας **Versatile™** και του συνδυασμού BLT (20-6-4) σε **PLO**, χρησιμοποιώντας τεχνητή μεμβράνη Strat-M® και δέρμα.

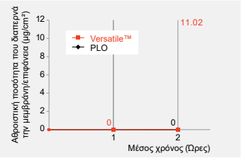
Σύγκριση αποτελεσμάτων της 20-6-4 σε Versatile™ εναντίον της 20-6-4 σε PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®



Σύγκριση διαπερατότητας της Βενζοκαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®



Σύγκριση διαπερατότητας της Λιδοκαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®

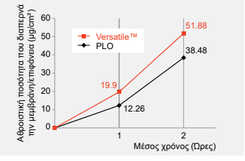


Σύγκριση διαπερατότητας της Τετρακαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®

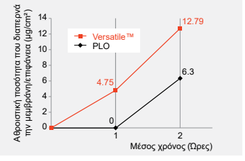
Αποτέλεσμα

Υψηλότερη διαπερατότητα εμφανίζει η Versatile™ χρησιμοποιώντας Strat-M®.

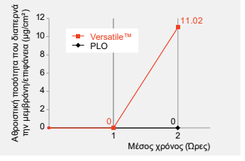
Σύγκριση αποτελεσμάτων της 20-6-4 σε Versatile™ εναντίον της 20-6-4 σε PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®



Σύγκριση διαπερατότητας της Βενζοκαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®



Σύγκριση διαπερατότητας της Λιδοκαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®



Σύγκριση διαπερατότητας της Τετρακαΐνης σε 20-6-4 Versatile™ & 20-6-4 PLO χρησιμοποιώντας Strat-M®

Αποτέλεσμα

Υψηλότερη διαπερατότητα εμφανίζει η Versatile™ χρησιμοποιώντας Strat-M®.