

Použití dispergační látky při zapracování dehtu do topických hydrofobních a hydrofilních přípravků

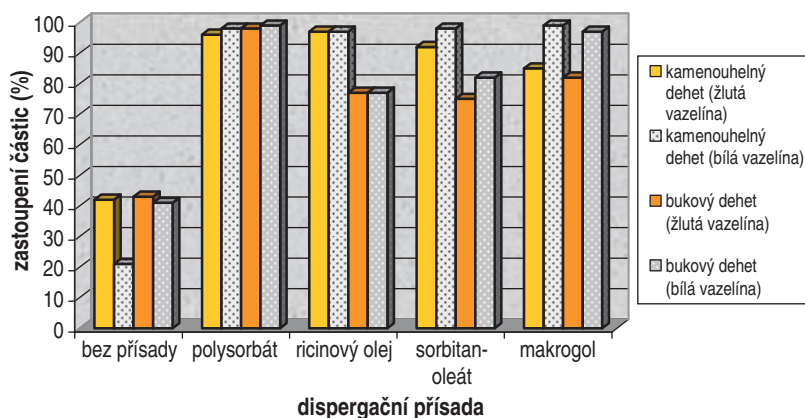
PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.,
PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.,
doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc., Mgr. Eva Kovářová

Dehty a z nich připravené dehtové sloučeniny se využívají při léčbě různých kožních onemocnění již mnohá desetiletí, a to zejména pro své protizánětlivé, mírné antiseptické a protisvědivé vlastnosti. Přes řadu nežádoucích účinků a možnosti použití nových léčiv zůstávají dehty stále součástí dermatologických léčebných postupů a jsou obsaženy v hromadně vyráběných i individuálně připravovaných léčích. Zapracování dehtů do topických polotuhých a kapalných přípravků nevede vždy k vytvoření homogenního, stabilního přípravku. Proto jsme se v naší práci zaměřili na zapracování dehtu v běžné 1% koncentraci pomocí vhodné dispergační přísady do hydrofobních a hydrofilních základů. Klíčová slova: kamenouhelný dehet, dispergační pomocné látky, kapalně a polotuhé topické přípravky.

Tabulka 1. Hodnoty stupňů disperzity v mastech se žlutou a bílou vazelínou

dehet + dispergační přísada		stupeň disperzity D [cm ⁻¹]	
		žlutá vazelína	bílá vazelína
kamenouhelný dehet	kamenouhelný dehet bez přísady	3,11 · 10 ³	3,05 · 10 ³
	kamenouhelný dehet + polysorbát 80	6,31 · 10 ³	1,46 · 10 ⁴
	kamenouhelný dehet + ricinový olej	1,37 · 10 ⁴	5,76 · 10 ³
	kamenouhelný dehet + sorbitan-oleát	5,60 · 10 ³	9,27 · 10 ³
	kamenouhelný dehet + makrogol 300	4,53 · 10 ³	1,11 · 10 ⁴
bukový dehet	bukový dehet bez přísady	3,55 · 10 ³	4,79 · 10 ³
	bukový dehet + polysorbát 80	1,43 · 10 ⁴	1,62 · 10 ⁴
	bukový dehet + ricinový olej	5,62 · 10 ³	5,61 · 10 ³
	bukový dehet + sorbitan-oleát	5,62 · 10 ³	6,53 · 10 ³
	bukový dehet + makrogol 300	5,91 · 10 ³	4,23 · 10 ³

Graf 1. Porovnání procentuálního zastoupení částic kamenouhelného a bukového dehtu v první velikostní třídě u vzorků připravených se žlutou a bílou vazelínou



Úvod

Obecně jsou dehty tmavě hnědé nebo černé viskózní kapaliny, které se získávají při karbonizaci dřeva a uhlí, popř. zplyňováním uhlí. Dřevné dehty jako bukový, jalovcový, březový a smrkový (Pix fagi, betulae, juniperi a pine) se dnes používají omezeně především pro nižší účinnost a častější výskyt nežádoucích účinků v porovnání s kamenouhelným dehtem (Pix lithantracis), který zůstává stále součástí dermatologických receptur (2, 3).

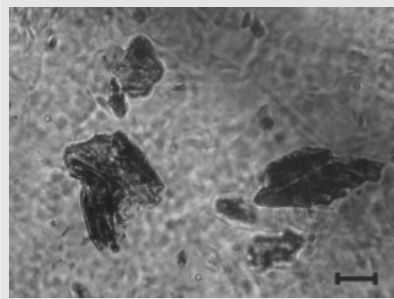
Kamenouhelný dehet je značně komplexní směs obsahující kolem 10 000 sloučenin, z nichž se jedná převážně o polycyklické aromatické uhlovodíky, dále v menším množství látky kyslíkaté, dusíkaté, sirné a v malé míře alifatické uhlovodíky. Chemické složení dehtu je značně variabilní a závisí zejména na geologickém původu uhlí a teplotě karbonizace.

Topicky se kamenouhelný dehet samotný nebo v různých přípravcích používá při symptomatické léčbě řady kožních onemocnění, a to zejména u psoriázy, atopického ekzému, seborrhoické dermatitidy, neurodermatitidy, svrabu, benigního lymfогranulomu, chronického svědění kůže a při tvorbě lupů (1, 4). Je to dáno tím, že kamenouhelný dehet vykazuje především účinky keratolytické, antiseptické, antibakteriální, antimykotické, antiparazitární, adstringentní, protizánětlivé, vazokonstrikční a protisvědivé. Další účinek – fotosenzitivní – se využívá v tzv. fotochemoterapii při léčbě lupénky, kdy se kůže ošetřená dehtovými přípravky následně ozáří UVB. Fotosenzitivita však může být i nežádoucí, neboť po aplikaci dehtových přípravků dochází k intenzivnímu opálení až spálení kůže pacienta pobývajícího na přímém slunci. Proto je nutné léčenou oblast chránit před slunečními paprsky alespoň po dobu 72 hodin (7). Další nežádoucí účinky se mohou projevit možnými interakcemi při současném používání kamenouhelného dehtu s psoraleny, tetracykliny nebo retinoidy (1). Použití dehtu je kontraindikováno v těhotenství a při kojení (11). Kromě nepříjemného pachu a vysoké schopnosti dehtu barvit kůži, nehty, vlasy, oděv a ložní prádlo se může při této terapii projevit i řada dalších nežádoucích účinků, mezi které patří nejčastěji podráždění, zarudnutí, atrofie kůže, mírné bodání, zejména po aplikaci roztoků a gelů s obsahem alkoholu, vyrážka, pigmentace, alergická kontaktní dermatitida, keratoakantom, rozšíření kapilár, otoky a folikulitidy (1, 6, 8, 10).

Kamenouhelný dehet je v koncentracích 0,5–5% dostupný v mnoha lékových formách



Obrázek 1. Mikroskopický preparát masti s kamenouhelným dehtem ve žluté vazelině bez dispergační přísady



zahrnující masti, krémy, gely, pasty, omývadla, šampony, roztoky, koupelové oleje a mýdla (1, 5, 7, 8, 9).

Z dalších dehtových sloučenin, kromě dehtu samotného se používá v 1–12 % koncentraci tinktura z kamenouhelného dehtu (Tinctura carbonis detergens), což je přibližně 20 % liho- vý roztok s přísadou polysorbátu 80 (6).

V naší práci jsme se zaměřili na zapracování dehtu v běžné 1 % koncentraci do hydrofobních základů tvořených žlutou a bílou vazelinou a dále do hydrofilních základů představovaných tekutým zásypem, Neoquasorbovým krémem a Ambidermanem.

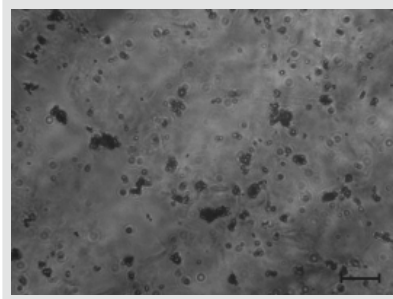
Experiment

Hydrofobní základy

Příprava

Disperzi dehtu (kamenouhelného nebo bukového) ve žluté vazelině jsme připravili klasickým lékárenským způsobem v třence s těrku bez a za přítomnosti běžně používaných dispergačních látek, a to polysorbátu 80 (Tween®80), ricinového oleje, sorbitan-oleátu (Span®80), makrogolu 300 následujícím způsobem: 1,0 g dehtu jsme řádně smísili s 1,0 g dispergační látky (pokud nebyla použita, přidával se masťový základ přímo k dehtu) a postupně přimíchali žlutou (bílou) vazelinu.

Obrázek 2. Mikroskopický preparát masti s kamenouhelným dehtem ve žluté vazelině s polysorbátem 80 v poměru 1:1



Mast jsme řádně zhomogenizovali a přeplnili do kelímku.

Hodnocení

Po měsíčním uchovávání při laboratorní teplotě, jsme za použití mikroskopické analýzy a počítačového programu u každého vzorku změřili 300 částic, rozdělili podle velikosti do jednotlivých tříd a statisticky vyhodnotili. Z vypočítaných středních průměrů (d , d_A , d_V) jsme stanovili stupeň disperzity (D), který nás informoval o schopnosti dispergační přísady rozptýlit částice dehtu co nejrovnoměrněji a na co nejmenší částice. Čím jsou dispergované částice menší, tím je stupeň disperzity větší a přípravek kvalitnější, tj. stabilnější. Hodnoty stupně disperzity jednotlivých vzorků jsou uvedeny v tabulce 1.

Diskuze

Cílem první části experimentu bylo určit nejvhodnější dispergační přísadu pro zapracování dehtů do žluté a bílé vazelíny. Experiment ukázal, že částice dehtu jsou výrazně menší a rovnoměrněji rozptýlené při použití kterékoli dispergační látky, než když se tato nepoužije (obrázek 1, 2). Pořadí jednotlivých dispergačních přísad je uvedeno v tabulce 2, a to podle největšího počtu částic v první velikostní třídě, což je třída s rozmezím nejmenší velikosti částic

od 0,01 do 5,00 μm (graf 1). Jako nejvhodnější přísada se jeví polysorbát 80, což potvrdil i stupeň disperzity (nejnižší stupeň disperzity byl u přípravků bez dispergační přísady, nejvyšší u přípravků s polysorbátem – s výjimkou masti připravené s kamenouhelným dehtem a žlutou vazelinou). I ostatní námi vybrané dispergační látky umožňují vznik kvalitnějších přípravků než bez jejich užití.

Hydrofilní základy

Příprava

Při přípravě hydrofilních základů, ať už tekutých zásypů nebo hydrofilních krémů, byla použita disperze kamenouhelného dehtu a polysorbátu 80 v deseti poměrech od 1:1 po 1:0,1.

U **tekutých zásypů** jsme srovnávali vzorky (oxid zinečnatý 25,0 g, mastek 25,0 g, glycerol 25,0 g, 5 % disperze aerosilu 25,0 g) zhotovené klasicky postupem daným pro přípravu suspenzí, do kterých jsme zapracovali buď roztok dehtu v organickém rozpouštědle (aceton nebo ether), nebo disperzi dehtu a polysorbátu. Poslední způsob jsme použili též při zapracování dehtu do komerčně připraveného tekutého zásypu.

Při zapracování dehtu do **hydrofilních krémů** (Ambiderman, Neoquasorbový krém připravený z Neoquasorbu a vody v poměru 1:1) jsme připravili vzorky tak, že k roztěrům z výše uvedených poměrů dehtu a polysorbátu se přidával Ambiderman a Neoquasorbový krém. Obdobně byly připraveny vzorky bez dispergační přísady.

Hodnocení

Všechny vzorky byly hodnoceny organolepticky ihned po přípravě, po 24 hodinách a dále v sedmidenních intervalech po dobu 1 měsíce. Vzorky byly uchovávány při pokojové teplotě a v chladničce.

Diskuze

Cílem druhé části experimentu bylo připravit a organolepticky vyhodnotit hydrofilní přípravky (tekuté zásypy a hydrofilní krémy) obsahující 1 % kamenouhelného dehtu a různé koncentrace dispergační přísady – polysorbátu 80. Byly připraveny též vzorky bez dispergační přísady.

Tekuté zásypy připravené klasicky a s polysorbátem se během měsíčního uchovávání dobře roztřepávaly, tvořily velmi jemnou, homogenní, šedě béžovou dehtovou disperzi, na rozdíl od vzorku neobsahujícího

Tabulka 2. Pořadí dispergačních přísad podle největšího počtu částic v první velikostní třídě

dehet	vazelína	
	žlutá	bílá
kamenouhelný dehet	ricinový olej	polysorbát 80
	polysorbát 80	makrogol 300
	sorbitan-oleát	sorbitan-oleát
	makrogol 300	ricinový olej
bukový dehet	polysorbát 80	polysorbát 80
	makrogol 300	makrogol 300
	ricinový olej	sorbitan-oleát
	sorbitan-oleát	ricinový olej

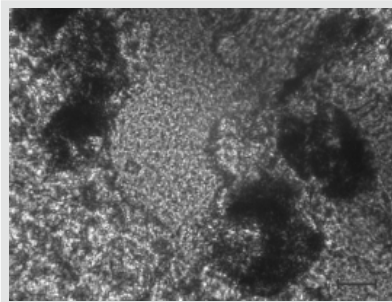
organické rozpouštědlo ani dispergační přísadu, který byl tvořen bílým základem s rozsevem drobných, okem viditelných částic dehtu. K vytvoření homogenního přípravku je zcela postačující 0,1 % dispergační látky. K zapracování dehtu do tekutých zásypů je vhodnější použít povrchově aktivní látku, protože nedochází k odpařování organického rozpouštědla do okolí, a dále pouze s tenzidem zapracujeme dehet do již hotové suspenze.

Hydrofilní krémy, jak Ambiderman, tak Neoquasorbový krém, smíšené s roztěrem dehtu a polysorbátu, poskytly homogenní polotuhé přípravky černě hnědé barvy různých odstínů, a to podle koncentrace polysorbátu. Vzorky krémů připravené bez dispergační přísady se jevily jako nehomogenní, s viditelnými částicemi dehtu (obrázek 3). Zcela postačující k přípravě kvalitního přípravku je 0,1 % dispergační látky (obrázek 4).

Závěr

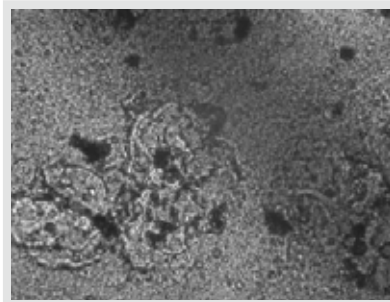
Pro přípravu léčivých přípravků s dehty můžeme doporučit následující:

Obrázek 3. Mikroskopický preparát krému z Ambidermanu s kamenouhelným dehtem bez dispergační přísady



- při zapracování dehtů použít dispergační přísadu, neboť částice dehtu jsou výrazně menší a rovnoměrněji rozptýlené, než když se přísada nepoužije,
- u mastí s vazelínou se jeví jako nejvhodnější polysorbát 80, ale i ostatní přísady (ricinový olej, makrogol 300, sorbitan-oleát) lze použít zpravidla v poměru 1:1,
- u tekutých zásypů a krémů s Ambidermanem a Neoquasorbovým krémem je polysorbát 80 vhodnou dispergační přísadou použitelnou již v nejnižším poměru, a to 1:0,1,
- při přípravě směsi dehtu a dispergační přísady se vždy musí nejdříve navážit při-

Obrázek 4. Mikroskopický preparát z Ambidermanu s kamenouhelným dehtem s polysorbátem v poměru 1:0,1



sada, rozetřít na dně třenky a poté přidat dehet a rozmíchat. Jedině tímto způsobem dispergujeme do použitého základu veškerý navážený dehet, aniž by část ulpěla na stěnách třenky, a tak došlo ke snížení obsahu dehtu v přípravku.

PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Ústav technologie léků

Palackého 1/3, 612 42 Brno

e-mail: chalupovaz@vfu.cz

Literatura

1. Coal Tar Topical. In Clinical Pharmacology. <http://www.drugdigest.org/DD/DVH/Uses/0,3915,7209%7CCoal+Tar+Topical,00.html>, 20. 4. 2005.
2. Current Treatment Options of Psoriasis. Medical News. <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=16703>, 22. 11. 2004.
3. Ditrichová D. Ichtamol a dehty v současné dermatologické terapii. Klin. Farmakol. Farm. 2005; 19: 47–48.
4. Grandlund H. Treatment of Childhood Eczema. Paediatric Drugs 2002; 4: 729–735.
5. Harvey L, Mamelak A. Psoriasis, Plaque. In Department of Medicine, Division of Dermatology. <http://www.emedicine.com/derm/topic365.htm>, 5. 11. 2004.
6. Papulosquamous disease – psoriasis. In WHO Essential Medicines Library. <http://mednet3.who.int/EMLib/DiseaseTreatments.aspx?DiseaseID=498>, 15. 3. 2005.
7. Salicylic acid, sulfur, and coal tar lotion shampoo. In U. S. National Library of Medicine. http://www.drugs.com/cons/Sebex_T_Tar_Shampoo.html, 8. 3. 2005.
8. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. Clinical and Experimental Dermatology 2002; 27: 99–103.
9. Topical Preparations. In Drug Product Services Laboratory. University of California, San Francisco. <http://ucsf.edu/dpsl/topical.html>, 10. 11. 2004.
10. Topical Psoriasis Therapy – Coal Tar. In American Family Physician. http://findarticles.com/p/articles/mi_m3225/is_1999_Feb_15/ai_54113327, 15. 3. 2005.
11. Vleuten CJM, Kerkhof PCM. Management of Scalp Psoriasis. Drugs 2001; 61: 1593–1598.

