



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Antivirális hatóanyag-tartalmú gyógyszerkészítmény fejlesztése és biofarmáciai vizsgálata

Zsóka Péter

gyógyszervegyész-mérnök MSc hallgató, II. évfolyam

Témavezető: Dr. Marosi György, egyetemi tanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: Dr. Máthé Tibor, TFO osztályvezető
TEVA Gyógyszergyár Zrt., Debrecen

Budapest
2012.

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009 "Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben" című program támogatta.

TARTALOMJEGYZÉK

GYÓGYSZERÉSZETI SZAKKIFEJEZÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	4
2. ELMÉLETI ÁTTEKINTÉS.....	5
2.1. A REKTÁLIS GYÓGYSZERBEVITELRŐL ÁLTALÁBAN	5
2.2. KÚPOK ÖSSZETÉTELE	9
2.2.1. Vehikulumok.....	9
2.2.2. Segédanyagok	13
2.3. A REKTÁLIS GYÓGYSZERBEVITEL BIOFARMÁCIAI ÉRTÉKELÉSE.....	14
2.3.1. A hatóanyag oldhatósága.....	14
2.3.2. A hatóanyag szemcsemérete.....	15
2.3.3. A kúpalapanyag szerepe.....	16
2.3.4. Felületaktív anyagok szerepe.....	17
2.3.5. Fiziológias körülmények hatása.....	18
2.4. GYÁRTÁSI ELJÁRÁSOK.....	19
2.5. KÚPOK VIZSGÁLATA	22
3. CÉLKITŰZÉS	24
4. KÍSÉRLETI RÉSZ	25
4.1. FELHASZNÁLT ANYAGOK	25
4.1.1. Hatóanyag jellemzése	25
4.1.2. Segédanyagok	25
4.2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK	26
4.2.1. Módszerfejlesztés a hatóanyag mennyiségi meghatározására.....	26
4.2.2. A hatóanyag oldhatóságának meghatározása	26
4.2.3. Kúpalapanyagok vizsgálata	27
4.2.4. Kioldódás-vizsgálatra szánt kúpok előállítása.....	27
4.2.5. Tömeg és hatóanyag egységesség, homogenitás vizsgálata	28
4.2.6. In vitro kioldódás-vizsgálatok.....	28
5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK.....	29
5.1. KÚPALAPANYAGOK VIZSGÁLATA.....	29
5.2. KÚPOK TÖMEG ÉS HATÓANYAG EGYSÉGESSÉGE	31
5.3. KÚPALAPANYAGOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA IN VITRO VIZSGÁLATOK ALAPJÁN	32
5.4. FELÜLETAKTÍV ANYAGOK HATÁSA A KIOLDÓDÁSÁRA	34
5.5. A HATÓANYAG SZEMCSEMÉRETÉNEK OPTIMÁLÁSA.....	38
5.6. A KIOLDÓ KÖZEG PH-JÁNAK HATÁSA	41
6. ÖSSZEFOGLALÁS	42
7. SUMMARY.....	43
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	44
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	46

GYÓGYSZERÉSZETI SZAKKIFEJEZÉSEK JEGYZÉKE

Beteg compliance: A beteg-együttműködés kifejezésére használt szó a szakirodalomban. A megfelelő compliance arra utal, hogy a beteg a kezelőorvos utasításainak és a gyógyszer alkalmazási előiratában foglaltaknak megfelelően szedi a készítményt, azaz úgy viselkedik, ahogy azt az orvostudomány "elvárja".

Biohasznosulás: Azt mutatja meg, hogy egy hatóanyag milyen ütemben és milyen mértékben kerül be a központi vérkeringésbe. Számos tényezőtől függ, például a gyógyszer fizikai és kémiai tulajdonságaitól, a gyógyszerformától, a beteg élettani jellemzőitől, stb.

Farmakokinetika: A gyógyszerek szervezeten belüli sorsának mennyiségi jellemzésével foglalkozik. Az adott szer útját a gyógyszerformából való felszabadulástól (liberáció) a felszívódáson (abszorpció) a megoszláson (disztribúció) és a bomláson (metabolizmus) át a kiválasztásig (exkréció) figyelemmel követi.

First pass metabolizmus: A máj preszisztémás metabolizmusa, amely csökkenti a gyógyszerek biohasznosulását. A szájon át adott gyógyszerek a bélből felszívódva a májon keresztül jutnak a központi vérkeringésbe, közben jelentős bomlást szenvedhetnek és akár teljesen inaktívvá is válhatnak.

Formulálás: A gyógyszerfejlesztés egyik szakasza. A gyógyszer a hatóanyagot valamilyen konkrét gyógyszerformában (tabletta, kúp, transzdermális tapasz, stb.) tartalmazza. A formulálás feladata a hatóanyagot tartalmazó megfelelő gyógyszerforma előállítása, az alap- és segédanyagok vizsgálata, valamint a készítmény összetételének optimalizálása.

Magisztrális készítmény: Olyan gyógyszer, amit az orvos utasításai alapján, vagy a Szabványos Vényminták alapján a gyógyszerészek saját kezűleg állítanak elő. Mivel az orvosok, gyógyszerészek közvetlen kapcsolatban állnak a beteggel, a készítmények páciensre individualizáltak, lehetővé téve ezáltal a személyre szabott orvoslást.

Vehikulum: A vivőanyag, hordozóanyag kifejezésére használt szó a szakirodalomban.

1. BEVEZETÉS

A gyógyszerformulálás területén a jelen kor egyik legnagyobb feladata a hatóanyag biológiai hasznosulásának maximalizálása, s ennek érdekében olyan gyógyszerkészítmények fejlesztése, melyek farmakokinetikai paraméterei a meglévőeknél kedvezőbbek. Az új készítmények fejlesztésének másik fontos célja a meglévő gyógyszerpaletta szélesítése azért, hogy egy hatóanyag minél több gyógyszerformában legyen elérhető, hiszen a növekvő terápiás és adagolási igények ezt gyakran megkövetelik.

Kutatási munkám célja egy olyan antivirális hatóanyag-tartalmú, a gyógyszerellátásban kúpként forgalomban nem lévő rektális készítmény fejlesztése volt, amely biztonságosan alkalmazható, gazdaságosan előállítható és a hatóanyag megfelelő biohasznosulását teszi lehetővé. Az új gyógyszerforma alternatív terápiás megoldást jelenthet az orális adminisztráció mellett, s lehetővé teszi a hatóanyag dozírozását olyan esetekben is, amikor a szájon át történő kezelés nem megvalósítható (hányás, májbetegségek, rossz beteg compliance).

2. ELMÉLETI ÁTTEKINTÉS

2.1. A REKTÁLIS GYÓGYSZERBEVITELRŐL ÁLTALÁBAN

2.1.1. Végbélkúpok

A végbélkúpok (latinul suppositorium, a „supponere” – alátesz – szóból) szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények. Formájuk, méretük és állományuk révén alkalmasak rektális felhasználásra. A végbélkúpok megfelelő alapanyagban (kúpmasszában, vehikulumban) oldott vagy diszpergált hatóanyagot tartalmaznak. A kúpmassza a test hőmérsékletén megolvad, vagy testnedvben feloldódik. A készítmények szükség esetén segédanyagokat (pl. töltőanyagokat, szolubilizáló szereket, tartósítószerket, stb.) tartalmazhatnak. Külső megjelenésüket tekintve többnyire kónikus, vagy torpedó alakú, 2-3 cm hosszúságú egységek. A felnőtt kúpok 2-3, a gyerekkúpok általában 1,5-2 grammosak [1].

Egy készítmény rektális adminisztrációja a legrégebbi gyógyászati módszerek egyike. Már Galenus is alkalmazott kúpokat a gyógyításban, helyi hatás elérése céljából. Szappankúpjai a székletürítést segítették elő. A XII. század második felétől különültek el egymástól határozottan - immár összetételük alapján is - a végbélbe, illetve hüvelybe szánt kúpok, valamint a húgycsőpálcák, amelyeket férfiaknál alkalmaztak urogenitális panaszok esetén.

A tudományos érdeklődés akkor fordult újra a kúpok irányába, amikor a gyógyszerek hatásmódjáról szóló szemlélet a vérkeringés tanításával döntően megváltozott. A XIX. század utolsó évtizedeiben bizonyosodtak meg arról, hogy a rektális gyógyszerbevitellel általános, szisztémás hatás érhető el. Ezt követően a XX. század elejétől nyertek új jelentőséget a kúpok a terápiában [2].

2.1.2. A rektális gyógyszerbevitel előnyei, hátrányai

A terápiában rektális gyógyszerbevitelre számos esetben sor kerülhet:

- A beteg nem képes per os gyógyszerbevételre (pl.: eszméletlen állapot, csillapíthatatlan hányás, epilepsziás roham, akadályozott nyelés, sérült nyelőcső, gyomorfekély)

- Ha a perorális gyógyszerbevitelnél gyorsabb hatást szeretnénk elérni
- A máj különféle megbetegedései (pl. hepatitisz), vagy a portális véna pangása esetén
- Ha a hatóanyag orális alkalmazása rossz biohasznosulást eredményez (a hatóanyag nem eléggé stabil a gyomor pH-ján, first pass hatás révén gyorsan metabolizál, stb.)
- Az orális alkalmazás egyéb problémái esetén (pl.: a készítmény gastrointesztinális panaszokat okoz, rossz ízű vagy szagú, nem megfelelő beteg compliance, stb.)
- Lokális hatás elérésére, speciális végbélbetegségekben (pl.: aranyér)
- Pediátriai (gyermekgyógyászati) megfontolásokból (a máj kímélése, a gyomor védelme, vagy a könnyebb adagolhatóság céljából) [3].

A rektális gyógyszerbevitel legnagyobb problémáját a betegek hozzáállása jelenti. A legtöbben idegenkednek a végbélkúpok használatától, főként higiénias okokra hivatkozva. Ha van lehetőség orális adminisztrációra, a betegek döntő többsége ezt az alternatív adagolási formát választja [4]. Emellett egyéb hátrányai is vannak a rektális adagolásnak. Fennállhat a visszacsorgás, visszafolyás, esetleg a defekálás veszélye. A túlzott használat végbélgyulladást okozhat. Biofarmáciai szempontból a rektális abszorpció nehéz szabályozhatósága, technológiai szempontból pedig a körülményesebb gyártási és tárolási feltételek jelenthetnek nehézségeket.

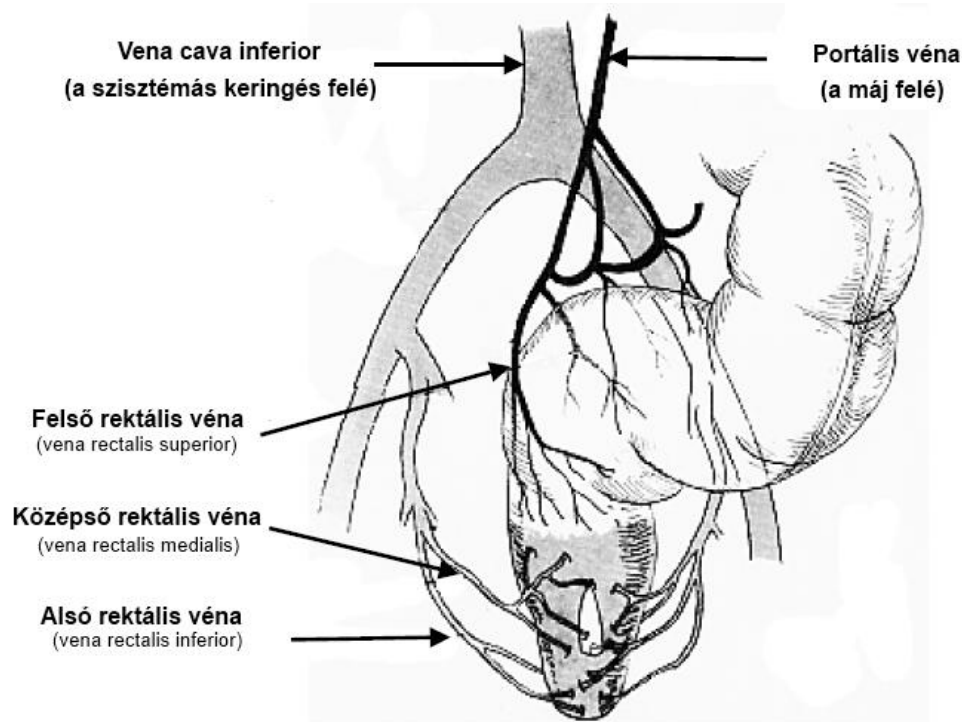
2.1.3. A végbél anatómiája és fiziológiája

Az intesztinális traktus legalsó szakasza a 16-20 cm hosszúságú rektum. Benne kis mennyiségű végbélnedv található, nagyjából 1-3 ml volumenű, kémhatása jellemzően 6,8-7,9 pH között mozog. A rektum bő vérellátottsága gyors felszívódást tesz lehetővé. A vér a felszívódott hatóanyagot két különböző irányba szállíthatja.

A végbél alsó szakaszából, az anális tájékról felszívódó hatóanyag a máj megkerülésével közvetlenül a szisztémás vérkeringésbe kerül, ami több előnnyel is szolgál: egyrészt gyors (akár az intravénás adagolással megegyező gyorsaságú) hatás érhető el, másrészt a máj first pass metabolizmusa megkerülhető, s ennek köszönhetően a máj által könnyen inaktiválódó hatóanyagok is célba juttathatók a szervezeten belül.

A végbél felső szakaszából, a szakrális tájékról felszívódó hatóanyagok a portális vénán keresztül előbb a májba jutnak, s majd innen, a vena cava inferioron keresztül a szisztémás keringésbe. A felszívódás a máj metabolikus hatása miatt a bél ezen szakaszából mind sebességében, mint intenzitásában mérsékeltebb az alsó szakaszhoz képest. A felszívódás sebessége az orális adagolás sebességével mérhető össze [5].

Figyelembe véve, hogy a test hőmérsékletén megolvadt, vagy a rektális folyadékban feloldódott kúp a rektumban szétterül, a végbél alsó és felső szakasza pedig nem különül el élesen egymástól, rektális gyógyszeradagolásnál a fent említett két útvonal egyidejűleg valósul meg, a hatások egyszerre érvényesülnek. Ennek figyelembevételével megállapították, hogy rektális alkalmazással megközelítőleg az intramuszkuláris injekciók sebessége érhető el [6].



1. ábra: A végbél alsó szakaszából közvetlenül, míg felső szakaszából a portális vénán keresztül, a májat érintve jut a hatóanyag a szisztémás keringésbe

2.1.4. A rektális gyógyszerbevitel terápiás céljai

A rektális készítmények terápiás alkalmazása – a megállapított előnyök okán – rendkívül széleskörű, s hatás módjuk alapján megkülönböztetünk lokálisan, illetve szisztémásan ható készítményeket.

A lokálisan ható végbélkúpok főként az aranyeres problémák kezelésére, így fájdalomcsillapításra (*prokain*, *lidokain*) és érszűkítésre (*efedrin*) szolgálnak. A laxatívumok (*glicerines végbélkúp*) alkalmazása szintén jelentős. A szisztémás hatású végbélkúpok klasszikus terápiás csoportjai az antiasztmatikumok (*teofilin*, *prednizol*), az antireumatikumok (*diklofenák*), az analgetikumok (*paracetamol*, *aminofenazon*), az antiemetikumok (*dimenhidrinát*, *ondansetron*) és az antiepileptikumok (*karbamazepin*, *fenobarbitál*) [7].

A rektális gyógyszerbevitelben „lappangó” lehetőségeket mi sem példázza jobban, mint hogy napjainkban is jelentős kutatások folynak ezen a területen. Jelentős előrelépések történtek korábban kúpként nem formulált farmakonok hatékony készítménnyé fejlesztésében. Ezek közül – a teljesség igénye nélkül – sorolnék fel néhányat, úgy mint opioid fájdalomcsillapítók (*hidromorfon*, *morfin*, *metadon*), hormonok (*progeszteron*, *tesztoszteron*), diuretikumok (*furoszemid*, *spironolakton*), antikoagulánsok (*heparin*), kortikoszteroidok (*hidrokortizon*) és különféle antibiotikumok (*eritromicin*, *gentamicin*, *cefalosporinok*) [8-12].

2.2. KÚPOK ÖSSZETÉTELE

A kúpok – akárcsak a legtöbb gyógyszerkészítmény – az aktív hatóanyag mellett egyéb összetevőket is tartalmaznak. Ezek közül a legnagyobb volumenű a kúpalapanyag (vehikulum, vivőanyag). Emellett kisebb mennyiségben technológiai, biofarmáciai vagy stabilitási okokból egyéb segédanyagokat is alkalmaznak.

2.2.1. Vehikulumok

A kúpalapanyagokat oldékonyságuk szerint osztályozhatjuk. Ennek megfelelően megkülönböztetünk vízben nem oldódó (lipofil) és vízben oldódó (hidrofil) kúpalapanyagokat.

Egy kúpalapanyaggal szemben támasztott általános követelmény, hogy a test hőmérsékletén megolvadjon, vagy a rektális folyadékban oldódjon. Ne legyen toxikus, ne irritálja a bélnyálkahártyát. Legyen kompatibilis a benne inkorporált hatóanyagokkal. Lehetőleg legyen könnyen kezelhető a gyártás során, vagyis olvadjon és dermedjen gyorsan, ne legyen polimorf módosulata, megolvasztva kellő viszkozitása legyen, minimális utókeményedés és kéregképződés jellemezze.

Belátható, hogy a megfelelő kúpalapanyag kiválasztásának fontos szerepe van a készítmény technológiai (feldolgozás, csomagolás) vonatkozásában. Ennél fontosabb azonban, hogy a kúpalapanyagnak jelentős stabilitási és biofarmáciai aspektusai is vannak, hiszen a készítmény eltarthatóságát, a hatóanyag felszabadulását és biohasznosulását nagymértékben befolyásolhatjuk a kúpalapanyag helyes megválasztásával. Ennek köszönhető, hogy jelenleg több százra tehető az iparban használt vehikulumok száma, s a megfelelő vivőanyag kiválasztása kulcskérdés egy készítmény fejlesztése során.

2.2.1.1 *Lipofil kúpalapanyagok*

A kúpok előállításához a legtöbb esetben zsiradék alapanyagú masszát használunk. Kémiaileg trigliceridek elegye, főként telített (palmitinsav, sztearinsav), kisebb mennyiségben telítetlen savak (olajsav) glicerinnel alkotott mono-, di- és triészterei.

Jellemzésük az *olvadáspont*, *dermedéspont*, *hidroxilszám*, *savszám*, *szappanszám* és *jódszám* fogalmakkal történik.

Az *olvadáspont* az a hőmérséklet, amelyen a kúpalapanyag megolvad. Mivel ez nem egy éles hőmérsékleti érték, általában hőmérséklettartományként szokás megadni. A *dermedéspont* hőmérsékletén szilárdul meg a korábban megolvasztott kúpmassza. Ha az olvadás- és dermedéspont között legalább 10°C az eltérés, a gyártás során mindig valamilyen hűtési folyamattal csökkentik a dermedéshez szükséges időt. A *hidroxilszám* a szabad hidroxilcsoportok számát jellemzi. Ez a paraméter a hatóanyag felszabadulása mellett azok kompatibilitása szempontjából is kiemelkedő fontosságú. Az acetyl-szalícilsav például kis hidroxilszámú kúpalapanyagokban a stabil, ezzel szemben nagy hidroxilszámú kúpmasszában instabilis, mert dezacetileződve szalicilsav és ecetsav bomlástermékek keletkeznek [13]. A *savszám* a szabad karboxilcsoportok számát, a *szappanszám* a gliceridek értékűségét és arányát, a *jódszám* a kúpalapanyag telítetlenségi fokát jellemzi. Ez utóbbi érték minél kisebb, az alapanyag annál ellenállóbb nedvesség, savak vagy levegő károsító hatásával szemben [14].

A lipofil kúpalapanyagok közül a legkorábban alkalmazott, a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben még hivatalos kúpmassza a **kakaóvaj (butyrum cacao)**. A test hőmérsékletén gyorsan megolvad, olcsó, könnyen beszerezhető, olcsó kúpalapanyag. Gyógyszertárakban, magisztrális készítményekben az egyik leggyakrabban használt vehikulum, ipari méretekben történő felhasználását azonban több tényező is nehezíti. Egyrészt – mint növényi zsiradék – könnyen avasodik. Másrészt – s ez a nagyobbik probléma – polimorfizmusa révén magasabb hőmérsékleten átalakul valamely instabilis módosulatába. Az instabil polimorf módosulatok reológiája, dermedési profilja nagymértékben eltér a stabil módosulattól. Ezen okokból kifolyólag Müller a kakaóvaját már 1986-os tanulmányában „elavult” kúpalapanyagnak minősítette [15]. Használatát az ipari gyártásban szinte teljes mértékben leváltották a szintetikus eredetű kúpalapanyagok.

A szintetikus kúpalapanyagok (**Witepsol, Massa Estarinum, Suppocire termékcsaládok**) telített zsírok mono-, di- és trigliceridjei. Gyártásuk során a termékek gliceridösszetétele pontosan szabályozható, ezáltal két nagyon fontos paraméter, a hidroxilszám és az olvadás-dermedéspont is tetszés szerint befolyásolható. Ellenállóak a környezeti hatásokkal szemben, nem mutatnak polimorfizmust, nem avasodnak.

Egymással korlátlanul elegyíthetők, s így a keverék kúpmassza paraméterei nagyon jól szabályozhatók. Ennek jelentősége van a gyártástechnológiában (olvadáspont, dermedéspont) és a kúpok biofarmáciai vonatkozásában (dezintegrációs idő, hatóanyag-leadás sebessége) is.

Az iparban leggyakrabban alkalmazott lipofil alapanyagok fontosabb paramétereit, illetve az azokkal szemben támasztott gyógyszerkönyvi követelményeket az 1. táblázat foglalja össze.

Név	Dermedéspont [°C]	Hidroxilszám [-]	Savszám [-]	Szappanszám [-]
Witepsol H15	33,5-35,5	5-15	Max. 0,2	230-245
Witepsol W25	33,5-35,5	20-30	Max. 0,3	225-240
Witepsol W35	33,5-35,5	40-50	Max. 0,3	225-235
Witepsol S52*	32,0-33,5	50-65	Max. 0,5	220-230
Massa Estarinum 299	33,5-35,5	Max. 2	Max. 0,2	240-255
Massa Estarinum B	33,5-35,5	20-30	Max. 0,3	225-240
Massa Estarinum BC*	33,5-35,5	30-40	Max. 0,3	225-240
Suppocire AM	35,0-37,0	Max. 6	Max. 0,2	228-252
Suppocire AS2X	35,0-36,5	15-25	Max. 0,5	225-245
Elfogadási határok	Ph. Eur.	Max. 50	Max. 0,5	210-260
	USP	Max. 70	Max. 1,0	215-255
	Japan	Max. 70	Max. 2,0	210-255
* Ph. Eur.-nak nem megfelelő				

1. táblázat: Az iparban leggyakrabban alkalmazott lipofil kúpalapanyagok

2.2.1.2 Hidrofil kúpalapanyagok

A hidrofil kúpmasszák vizes közegben lassan, de teljes mértékben feloldódnak. Mivel oldódásuk hosszabb folyamat, mint a lipofil alapanyagok olvadása, így azoknál jellemzően lassabb hatóanyag-felszabadulást tesznek lehetővé. Egyik csoportjuk a **zselatin alapú** vivőanyagok. Ezek készítése úgy történik, hogy zselatint meleg vízben duzzasztanak, majd a képződő szolhoz polihidroxi vegyületet (glicerint, cukoralkoholt) adnak. A folyamat során keletkező, szobahőmérsékleten géles anyag vízben jól oldódik és megolvastva viszkózus folyadékot képez, ezáltal ideális kúpalapanyagként való

felhasználásra. Általában vaginális készítményekben alkalmazzák, ahol nyújtott, helyi hatást érhető el velük. Hátrányuk, hogy higroszkóposak, így az alkalmazás helyén irritációt okozhatnak. További problémát okoz, hogy mikrobiológiailag könnyen szennyeződnek, ezért valamilyen konzervatív segédanyag szükséges a végtermék stabilitásának biztosításához. Tárolásuk ezen okokból körülményes, minden esetben hűtést igényel.

A **polietilén-glikolok** az utóbbi időben széles teret nyertek kúpalapanyagként történő felhasználásban. Kedvező tulajdonságaik révén számos korábbi problémára kínálnak lehetséges megoldást. Átlagos molekulatömegük függvényében folyékonyak ($M_w < 1000$), vagy szilárd halmazállapotúak ($M_w > 1000$) lehetnek. A molekulatömeg növekedésével nő az olvadáspontjuk és keménységük. Korlátlanul elegyíthetők egymással, így a keverék kúpalapanyag olvadási- és dermedéspontja, a késztermék megfelelő keménysége könnyen szabályozható külön segédanyagok felhasználása nélkül is. Mivel vízben oldódnak, nem szükséges, hogy a test hőmérsékletén megolvadjanak, így magasabb olvadáspontjaik révén tárolásuk is kevésbé körülményes. Hátrányuk, hogy kismértékű irritációt okoznak, bár a vivőanyag megfelelő víztartalmával, vagy a kúp használat előtti vízbe mártással e probléma kiküszöbölhető. Nagyobb gondot jelent, hogy bizonyos hatóanyagokkal szemben inkompatibilitási problémák lépnek fel (pl. benzokain, penicillin, ibuprofén) [16].

A hidrofíl kúpmasszák néhány fontosabb képviselőjét a 2. táblázat tartalmazza.

Név	Dermedéspont [°C]	Hidroxilszám [-]	Savszám [-]	Halmazállapot
Macrogol 400 PEG-8	4-8	267-295	Max. 0,2	Folyékony
Macrogol 1540 PEG-32	42-46	70-86	Max. 0,2	Szilárd
Macrogol 4000 PEG-90	53-59	25-32	Max. 0,2	Szilárd
Macrogol 6000 PEG-150	55-61	16-22	Max. 0,2	Szilárd

2. táblázat: hidrofíl kúpmasszák és tulajdonságaik

2.2.2. Segédanyagok

A kúpok a hatóanyag és a kúpalapanyag mellett egyéb segédanyagokat is tartalmazhatnak. Alkalmazásukra gyártástechnológiai, biofarmáciai, minőségi vagy esztétikai okokból lehet szükség. A segédanyagok funkciója szerint az alábbi főbb csoportokat különböztetjük meg:

- **Töltőanyagok:** a kis mennyiségű hatóanyag adagolását segítik elő. A megfelelő segédanyag megválasztásánál figyelembe kell venni az egyéni érzékenységeket is (pl. cukorbetegség, laktóz intolerancia). Példák: cukrok, cukoralkoholok.
- **Viszkozitást növelő anyagok:** öntéses gyártási technológia esetén a szuszpendált hatóanyag ülepedésének megakadályozására, lassítására szolgálnak. Példák: hidrofil kolloid szilícium-dioxid, vagy nemionos tenzidek.
- **Konzisztencia lágyító anyagok:** nagy poranyag tartalmú, túl kemény kúpok konzisztenciájának lágyítására hasznosak. Példa: semleges olaj.
- **Oladási-dermedési hőmérsékletet moduláló anyagok:** alkalmazásukra akkor lehet szükség, ha a komponensek hatására csökken a készítményalap olvadás-, ill. dermedéspontja, s ezzel veszélybe kerül a gyógyszerforma megfelelő kialakítása. Példák: sztearin, cetil-alkohol.
- **Stabilizátorok:** a kúpok környezeti hatásokkal szembeni ellenállását fokozzák, eltarthatóságát növelik. Példák: metil-paraben (mikrobiológiai tartósítószer), propil-gallát (antioxidáns).
- **Hatóanyag-liberációt, illetve abszorpciót elősegítő anyagok:** erre a célra tenzidek, felületaktív anyagok a legalkalmasabbak. Egyrészt elősegítik a nedvesedést, a gyors dezintegrációt, másrészt a felszívódás sebességét is fokozhatják a hatóanyag megoszlási hányadosának befolyásolásával. Példák: nátrium-laurilszulfát, poliszorbát 20 (E432), poliszorbát 80 (E433), stb.
- **Színezékek:** csak speciális esetekben alkalmazhatók. Esztétikai céljuk (megkülönböztethetőség) mellett védelmi funkciót is elláthatnak [17].

2.3. A REKTÁLIS GYÓGYSZERBEVITEL BIOFARMÁCIAI ÉRTÉKELÉSE

A kúp összetett és komplex gyógyszerforma. Formulálása során nem elegendő csupán a hatóanyag mennyiségének és stabilitásának biztosítása. A kúp, mint készítmény akkor hatásos, ha a hatóanyagot a kívánt formában és mennyiségben, a szervezeten belül a hatás helyére juttatja. Egy készítmény összetételének számos eleme - a fiziológiai körülmények mellett - befolyásolhatja a hatóanyag felszabadulását, rektális felszívódását, központi vérkeringésbe jutását.

A kúp formában adagolt gyógyszerek liberációját és abszorpcióját, s ezáltal a hatóanyag szervezetbeli sorsát döntően befolyásoló paramétereket a 3. táblázat foglalja össze. Meghatározó szerepe van a vivőanyag megfelelő megválasztásának, a hatóanyag szemcseméretének, segédanyagok alkalmazásának, illetve az emberi fiziológiai jellemzőknek. A készítménytechnológia alapvető feladata ezen összefüggések feltárása, értékelése és hasznosítása a fejlesztési folyamat során [18-21].

Fiziológiai faktork	Hatóanyag jellemzői	Készítmény tulajdonságai
Rektális folyadék mennyisége, összetétele, pH-ja	Oldhatóság Szemcseméret	Alapanyag, és viszonya a hatóanyaggal
Rektum motilitása	Megoszlási hányados	Segédanyagok
Hőmérséklet	pKa, ionizáció foka	Összetétel

3. táblázat: A hatóanyag hasznosulását befolyásoló tényezők

2.3.1. A hatóanyag oldhatósága

A hatóanyag oldhatósága és oldódási sebessége alapvetően meghatározza azt a gyógyszer mennyiséget, amely a bélnedvben oldódva felszívódásra alkalmas állapotba kerülhet. A hatóanyag oldhatósági jellemzőinek javítása ezért kiemelkedő fontosságú a hatóanyag megfelelő hasznosulásának biztosítása érdekében [22].

A hatóanyag kémiai módosítása (sóképzés, kokistályosítás, vízoldható prodrug-forma alkalmazása, nanotechnológia, stb.) legtöbbször szabadalmi okok miatt nem megvalósítható. Egyéb fizikai módszerek is léteznek azonban a hatóanyag oldhatóságának fokozására. A kristályhabitus módosításával például kedvezőbb

tulajdonságú polimorf módosulatok nyerhetők. A hatóanyag praktikusán választott polimer mátrixban történő elosztatásával szilárd diszperziók készíthetők, ezáltal a hatóanyag amorfizálható [23]. Komplexképző ágensek (ciklodextrinek) segítségével, a molekuláris kapszulázás módszerével vízoldható zárványkomplexek készíthetők, amelyek a hatóanyag gyorsabb felszabadulását segítik elő. [24]. Szolubilizáló szerekkel termodinamikailag stabil mikroemulziós rendszerek hozhatók létre, mely a hatóanyag oldhatóságát szintén jelentősen fokozhatja [25].

2.3.2. A hatóanyag szemcsemérete

A hatóanyag szemcseméretének csökkentése, mikronizálása az egyik legegyszerűbb fizikai módszer a hatóanyag oldódási sebességének növelésére. Szuszpenziós kúpok szervezetbe juttatásakor a hatóanyagnak a készítményből (szilárd fázis) a bélnedvbe (folyadékfázis) kell átjutnia. Ezt a komponensátadási folyamatot matematikailag a Noyes-Whitney egyenlet írja le, az alábbi módon:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (C_s - C)}{L} \quad (1)$$

ahol $\frac{dW}{dt}$ = oldódás sebessége (mol/s)

D = a diffúziós együttható (m^2/s)

A = a diszpergált hatóanyag felülete (m^2)

C_s = a hatóanyag koncentrációja diffúziós határfelületen (mol/m^3)

C = a hatóanyag koncentrációja a teljes kioldódási közegben (mol/m^3)

L = a diffúziós határréteg vastagsága (m)

Az egyenlet alapján megfigyelhető, hogy minél nagyobb a diszpergált közeg fajlagos felülete, annál gyorsabb az oldódás sebessége, s annál jobb a hatóanyag biológiai hasznosulása is [26]. A túl kicsiny szemcseméretnek is megvannak azonban a problémái (a túl kis részecskeméret aggregációhoz vezethet, ami újra ronthatja a kioldódást, nehezebb kezelhetőség, túlaprítás energiaigénye), így az optimális szemcseméret megállapításakor a biofarmáciai szempontok mellett a technológiai kívánalmakat is figyelembe kell venni [27].

A VII: Európai Gyógyszerkönyv előírása a szuszpendált hatóanyag szemcseméretére a 180 mikrométernél kisebb szemcseátmérő.

2.3.3. A kúpalapanyag szerepe

A biológiai hasznosíthatóság alapvető feltétele a végbélkúpok alapanyagainak helyes megválasztása. Attól függően, hogy a hatóanyag oldódik-e a kúpalapanyagban, a kúpkészítmények két csoportját különböztetjük meg. **Oldatos kúpok** esetében a hatóanyag oldódik a kúpalapanyagban, a kúpot ekkor egyetlen fázis alkotja. Biofarmáciai okokból azonban a kúpok nagyobb hányada **szuszpenziós** típusú. Ekkor a hatóanyag a kúpmasszában szuszpendálva, heterogén fázisban található meg.

Általános érvényű ökölszabály, hogy a szuszpenziós kúpok jobb szisztémás hatást biztosítanak oldatos társaiknál. Ennek oka, hogy a hatóanyag felszabadulását annak kúpalapanyagban való oldhatósága (más szavakkal kifejezve: a hatóanyagnak a kúpalapanyag és a rektális közeg közötti megoszlási hányadosa) jelentősen befolyásolja. Ha a hatóanyag jól oldódik a kúpalapanyagban, transzportja a rektális közegbe csupán csekély mértékű. Ennek okán vízoldható hatóanyagokhoz elsősorban lipofil, zsíroidékony anyagokhoz pedig hidrophil kúpalapanyag használata javasolt.

Lipofil alapanyagú oldatos kúpoknál a hatóanyag kellően lipofil, ennek megfelelően ideális a transzmembrális felszívódása. A problémát a hatóanyag rektális folyadékba való transzportja jelenti, nagy megoszlási hányadosa miatt ugyanis a hatóanyag diffúziója a vizes közegbe nem kedvezményezett. Csak olyan kis mennyiségű hatóanyag jut a bélmedvébe, hogy annak felszívódása nem elegendő a biológiai hatás kiváltásához. Ezzel szemben *hidrophil alapanyagú oldatos kúpok* esetében éppen fordított a helyzet: a hatóanyag vízoldható, membránon keresztüli abszorpciója azonban gátolt túlzott hidrophil jellege miatt, így a hatóanyag hasznosulása nem megfelelő.

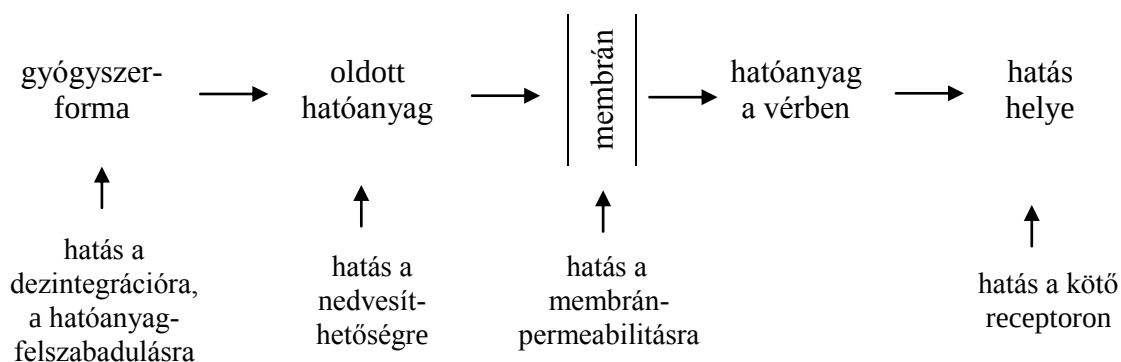
Hidrophil alapanyagú szuszpenziós kúpok esetében a hatóanyag oldódásával a hatóanyag azonnal készen áll a rektális folyadékban történő oldódásra. Az oldódás sebességének meghatározó paraméterei a hatóanyag szemcsemérete és nedvesíthetősége. Ilyen összetételű kúpoknál lényegesen gyorsabb abszorpció várható, mint az előző két típusnál. *Lipofil alapanyagú szuszpenziós kúpoknál* a hatóanyag kellően hidrophil a bélmedvében való oldódáshoz, így a hatóanyag liberációja ismét csak gyorsabb és kedvezményezettebb az oldatos kúpokhoz viszonyítva. A sebesség-meghatározó folyamat itt a hatóanyag transzmembrális abszorpciója, amelyet a hatóanyag rektális közegbeli telítési koncentrációja, illetve az olvadt kúpmassza szétterülési jellemzői befolyásolnak [28].

2.3.4. Felületaktív anyagok szerepe

A felületaktív anyagok többnyire előnyösen befolyásolják a kúpok konzisztenciáját, jelentősen lerövidítik a dezintegrációs időt, ezáltal gyorsítják a hatóanyag felszabadulását. E utóbbi azzal magyarázható, hogy a tenzidek különleges szerkezetük (poláros fej, apoláros lánc) és kettős, hidrofil-lipofil jellegük miatt fokozzák a hatóanyag nedvesíthetőségét. Zsíros kúpok esetében, a kúpok lágyulását követően kedvezően befolyásolják az olvadék bélfalon történő elterülését is [29-31].

A tenzidek legtöbbször a hatóanyag felszívódását is kedvezően befolyásolják. A hatóanyag jobb nedvesíthetősége mellett ez két lehetséges magyarázattal is indokolható. Egyik szerint a tenzidek denaturálják az intesztinális barrier fehérjeit, ezáltal csökkentik a bélnyálkahártya rendezettségét, azt átjárhatóbbá teszik. A másik magyarázat szerint a felületaktív anyagok a mukóza felületét megtisztítva új abszorpciós helyeket nyitnak meg, növelve ezáltal az abszorpciós helyek számát [32].

A felsorolt előnyök ellenére a tenzidek alkalmazhatóságának a gyakorlatban nem mindig van létjogosultsága. Bizonyos esetekben a tenzid stabil komplexet képez a hatóanyaggal, s rontja annak biológiai hasznosíthatóságát. Emellett hosszú ideig általános jellegű probléma volt, hogy a felületaktív anyagok biológiailag nem inerteek, túl nagy koncentrációban irritációt okozhatnak és toxikus hatásuk lehet a nyálkahártyára. A nemionos tenzidek legújabb, negyedik generációjánál minimálisra mérséklődött ezek kockázata.



2. ábra: A felületaktív anyagok hatásai a szervezetben

2.3.5. Fiziológiás körülmények hatása

A hatóanyag viselkedését befolyásoló fiziológiás jellemzők közül (bélnedv mennyisége, a bél telítettsége, stb.) a rektális közeg pH-ja az, amit megfelelő formulációval modulálni tudunk. A bélnedv pH-ja jellemzően 6,8-7,9 értékek között mozog. Általánosságban elmondható, hogy a gyengén savas karakterű hatóanyagok ilyen kémhatás mellett főként disszociált formában vannak jelen, s ennek megfelelően jól oldódnak, felszívódásuk a lipofil membránon keresztül viszont nem kedvezményezett. Ezzel ellentétben a gyengén bázikus hatóanyagok a rektális pH-n főként disszociálatlan formában vannak jelen, így gyors abszorpciójuk rossz oldhatósággal párosul.

A hatóanyag disszociált, illetve disszociálatlan formáinak arányát a hatóanyag disszociációs egyensúlyi állandója és a közeg pH-ja egyértelműen meghatározza, a Henderson-Hasselbalch egyenlet szerint:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

ahol pH = a közeg kémhatása

pK_a = a hatóanyag savi disszociációs állandója

$[A^-]$ = az disszociált forma koncentrációja (mol/dm³)

$[HA]$ = a nem disszociált forma koncentrációja (mol/dm³)

Az egyenlet alapján tehát a hatóanyag anyagi jellemzői mellett a kioldó közeg pH-ja befolyásolja a hatóanyag hozzáférhetőségét. Mivel a rektális folyadék alacsony pufferkapacitással bír, savas vagy bázikus anyagok kis mennyiségben is képesek a közeg kémhatását eltolni, s a gyógyszerfelszívódás körülményeit megváltoztatni [33]. Készítményfejlesztés során ennek lehetőségét mindig szem előtt kell tartani.

2.4. GYÁRTÁSI ELJÁRÁSOK

A VII. Európai Gyógyszerkönyv a kúpok készítési követelményeit röviden és tömören fogalmazza meg. Ezek szerint a végbélkúpokat préseléssel vagy öntéssel állítják elő. A hatóanyagokat szükség esetén előzetesen porítják, megfelelő szitán osztályozzák.

2.4.1. Kúpkészítés préseléses eljárással

Ma már szinte csak a gyógyszertárakban találkozhatunk préseléses technológiával készített kúppal. A módszer lassú és korszerűtlen volta ellenére a magisztrális készítmények túlnyomó többsége így készül, ugyanis nem igényel speciális technikai háttérrel, drága berendezéseket. Az Engler-féle kúpgép mellett elterjedt a buzsi-kinyomó, amely működését tekintve egy szobahőmérsékleten működő, kézi hajtású extruder. A kúpalapanyag lágyítása nyomás hatására, gyúrással történik. A ható- és segédanyagokat a képlékeny masszában egyenletesen oszlatják el. A homogén anyagot megfelelő kúpfeltétten keresztül kinyomva kúprudat nyernek, amelyet citdivid (sugaras kúprúdosztó tábla) segítségével megfelelő darabokra vágást követően kézzel formáznak.

2.4.2. Kúpkészítés öntéses eljárással

Az ipari kúpkészítés kizárólag öntéses technológián alapul. A módszer lényege, hogy a megolvasztott alapanyaghoz keverve a hatóanyagot, a masszát megfelelően kiképzett üreges formákba öntjük, s azt hagyjuk ott megszilárdulni. A módszer gyors, termelékeny és korszerű, de az olvasztás, keverés, adagolás pontos megvalósításához szabályozott technikai háttérre és modern gépekre van szükség. Szuszpenziós kúpok esetében a kritikus kérdést a hatóanyag pontos adagolása, illetve annak egyenletes eloszlása jelenti.

A kívánt hatóanyag-tartalom biztosításához megfelelő előkísérletekre és számolásra van szükség. A kúpöntőforma térfogatának és a kúp dózísának ismeretében a kúp receptje meghatározható a hatóanyag kúpalapanyagra vonatkoztatott kiszorítási faktorának előzetes kiszámolásával. A kiszorítási faktor megmutatja, hogy 1 g hatóanyag hány

gramm kúpalapanyagot szorít ki, vagyis a kiszorítási faktor a hatóanyag kúpalapanyagra vonatkoztatott relatív sűrűségének reciproka. Az alábbi összefüggéssel számolható:

$$f = \frac{E_0 - \left(G - \frac{G \cdot x}{100} \right)}{\frac{G \cdot x}{100}} = \frac{100(E_0 - G)}{G \cdot x} + 1 \quad (3)$$

ahol f = kiszorítási faktor (dimenziómentes szám)

E_0 = hatóanyagot nem tartalmazó, alapanyaggal készített "üres kúp" tömege (g)

G = a gyógyszer tartalmú kúp tömege (g)

x = a kúp gyógyszer tartalma ((m/m)%)

A kiszorítási faktor ismeretében a kívánt dózisú kúp összetétele az alábbi összefüggéssel határozható meg:

$$G_m = E_0 - f \cdot g \quad (4)$$

ahol a már megismert paraméterek mellett

G_m = egy darab kúphoz szükséges alapanyag tömege (g)

g = egy darab kúp hatóanyag tartalma (g)

A kiszorítási faktort a fejlesztés folyamán adott hatóanyag mellett valamennyi kúpalapanyagra ki kell számolni. Az alapanyagban nem oldódó segédanyagok esetében hasonlóképpen kell eljárni.

A szuszpenziós kúpok gyártásának másik kritikus kérdése a hatóanyag homogén eloszlása. Ez biztosítható, ha a diszperz rész ülepedése kellően lassú a kúp dermedésének ideje alatt. A hatóanyag szemcsék ülepedése a Stokes-féle összefüggés alapján a diszperz fázis átmérőjének négyzetével egyenesen, a diszperziós közeg viszkozitásával fordítottan arányos, az alábbi módon:

$$v = \frac{d^2 \cdot \Delta\rho \cdot g}{18 \cdot \eta} \quad (5)$$

ahol v = a szemcse ülepedési sebessége gravitációs erőterben (m/s)

d = hatóanyagot szemcsemérete (m)

$\Delta\rho$ = a szemcse és a közeg sűrűségének különbsége (kg/m³)

g = a gravitációs nehézségi együttható (m/s²)

η = a kúpmassza dinamikai viszkozitása (kg/ms)

Figyelembe véve a Stokes-féle összefüggést, a hatóanyag homogén eloszlása az alábbi szempontok betartásával szavatolható:

- *A diszperz fázis szemcseméretének biztosítása.* A hatóanyag szemcsemérete nem csak a korábbi fejezetben említett hatóanyag felszabadulásban játszik fontos szerepet. A gyártástechnológiai szempontból is fontos a VII. Európai Gyógyszerkönyv előírásának (maximálisan 180 μm -es szemcseátmérő) betartása, ugyanis a szemcseméret minimalizálásával nő az ülepedési idő, és így az inhomogenitás veszélye csökken.
- *A megolvasztott alapanyag optimális viszkozitása.* Ez egyrészt anyagi sajátságoktól, másrészt az olvasztás, öntés hőmérsékletétől függ. A hőmérséklet növelésével a kúpmassza viszkozitása folyamatosan csökken, ez pedig a nem kívánt szedimentációt segíti elő. Segédanyagokkal növelhető, jól szabályozható az olvadt vehikulum viszkozitása.
- *Optimális hűtés alkalmazása.* Intenzívebb hűtést alkalmazva hamarabb szilárdul meg a kúpmassza, ám magasabb energiaköltségekkel is jár. Alacsony hőfokon, a dermedéspont közelében öntve az olvadékot akár szobahőmérsékleten is kellően gyors a massa szilárdulása ahhoz, hogy ne következzen be a hatóanyag kiülepedése.
- *Megfelelő keverés alkalmazása.* Keveréssel, vagy analóg fizikai módszerekkel megakadályozhatjuk a diszperz fázis ülepedését a gyártási procedúra során. A keverésnek is egy optimális tartománya van. Túl lassú keverés nem elég hatékony, míg túl gyors keverés energiaveszteséget jelent, légbuborékokat juttathat a masszába, illetve a nyíróerő hatására a kúpalapanyag reológiája, viszkozitása is jelentősen megváltozhat [34].

A kúpöntőformák jellemzően fémből készülnek. Az adhézió csökkentése érdekében a formákat korábban paraffinolajjal kenték ki. Manapság erre ritkán van szükség a kúpalapanyagok javuló anyagi sajátságaik okán. Ha mégis hajlamos a kúp az öntőformába ragadni, a tapadás megakadályozására előhűtött formákat alkalmaznak. Ez a termék szilárdulását is jelentősen gyorsítja.

Napjainkban a nagyüzemi kúpgyártás, illetve csomagolás egyszerűsítése és termelékenyebbé tétele érdekében a kúpmasszát különböző műanyag formákba

(polietilén, polisztirol) vagy alumínium bliszter fóliából formált tartályokba öntik. Ez a forma a massa megdermedését követő lezárás és szignálás után egyúttal a kész kúp csomagolóanyaga is egyben. A kúpöntő gép ekkor nem adott térfogatú öntőformát tölt meg masszával, hanem előre meghatározott tömeget tölt a csomagolótartályokba. Ez esetben a recept számolása is nagymértékben egyszerűsödik.

2.5. KÚPOK VIZSGÁLATA

A hatályos VII. Európai Gyógyszerkönyvben az általános azonossági, küllemi és tisztasági vizsgálatok mellett az alábbi vizsgálatok hivatalosak rektális készítményekre vonatkozóan:

Vizsgálat célja	Vizsgált jellemző	Ph. Eur. fejezet
Minőségi követelmények	Az adagolási egységek egységessége	2.9.40.
	A hatóanyag-tartalom egységessége	2.9.6.
	A tömeg egységessége	2.9.5.
Fizikai paraméterek vizsgálata	Lipofil kúpok lágyulási idejének meghatározása	2.9.22.
	Végbélkúpok törési szilárdságának vizsgálata	2.9.24.
Biofarmáciai vizsgálatok	Végbélkúpok, hüvelykúpok szétesése	2.9.2.
	Lipofil gyógyszerformák kioldódási vizsgálata	2.9.42.

4. táblázat: A Ph. Eur. VII.-ben hivatalos gyógyszerkönyvi vizsgálatok [35]

Egy készítmény fejlesztése szempontjából kiemelt fontossággal bírnak a biofarmáciai vizsgálatok. Ezek segítségével megállapíthatjuk, hogyan befolyásolja a hatóanyag felszabadulását - a LADMER-modell első elemét - a választott kúpalapanyag, az alkalmazott körülmények, segédanyagok. Ezen in vitro vizsgálatok legtöbbször kellően megbízhatóak, jól korrelálnak az in vivo kísérletek eredményeivel, ezáltal a készítményfejlesztést mind idő, mind gazdaságosság szempontjából hatékonyra teszik, a folyamatot egyszerűsítik.

Szemben a szilárd gyógyszerformákkal, kúpok esetében nem létezik olyan kioldódás-vizsgálati módszer, mely a készítmény összetételétől függetlenül, minden esetben adekvát módon alkalmazható lenne. A problémát a hidofil és lipofil kúpalapanyagok oldhatóságbeli különbsége, s így teljesen eltérő viselkedése okozza. A témával behatóan

az Amerikai Gyógyszerkönyv foglalkozik, mely több vizsgálati módszert is felsorakoztat, s megvizsgálja azok alkalmazhatóságát. Ezek között szerepel a tabletták kioldódás-vizsgálatánál alkalmazott forgólapátos, forgókosaras, illetve módosított átfolyócellás berendezések, továbbá a Cox-féle membrán nélküli modell, a Dibbern-Wirbitzki-féle membránpermeációs, és egyéb membrándiffúziós modellek [36].

Szerencsére a gyakorlatban legtöbbször nincs szükségünk lipofil és hidrofil kúpok egyidejű vizsgálatára, összehasonlítására, a hatóanyag fizikai paraméterei ugyanis predesztinálják, melyik vehikulum az ideálisabb a két változat közül. Adott típuson belül pedig létezik adekvát módszer a kúpalapanyagok összehasonlítására. Az említett Amerikai Gyógyszerkönyv hidrofil kúpok esetében a forgólapátos vagy forgókosaras, lipofil kúpok esetében a módosított átfolyócellás modellt ajánlja, mint alkalmas vizsgálati módszert.

3. CÉLKITŰZÉS

A munkám tárgyát képező antivirális hatóanyag jelenleg csak tablettaként van forgalomban. Az orálisan alkalmazott szer a gasztrointesztinális traktusból felszívódva jelentős oxidatív átalakulást szenved a máj first pass metabolizmusa révén. A rektális bevitel azáltal, hogy a hatóanyag nagy része a májat megkerülve jut a szisztémás vérkeringésbe, jobb hozzáférhetőséget tehet lehetővé. Ezen alternatív adagolási forma szükségességét indokolja az is, hogy bizonyos esetekben (hányás, máj megbetegedései, gyermekkor, rossz beteg compliance) az orális adminisztráció nem megvalósítható.

A fennálló terápiás igények okán célom volt egy olyan biztonságosan alkalmazható és megfelelő minőségű kúpkészítmény kifejlesztése, amely a hatóanyag optimális felszabadulását teszi lehetővé.

1. A szóban forgó hatóanyagot az iparban leggyakrabban alkalmazott kúpalapanyagokban formulálva vizsgáltam a kúpok in vitro hatóanyag-felszabadulását az optimális vehikulum megválasztása érdekében.
2. A liberáció további javítása céljából különféle szolubilizáló szerek hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatását vizsgáltam, s kerestem ezen segédanyagok ideális mennyiségét.
3. Célom volt a hatóanyag szemcseméretének stabilitási, biofarmáciai és technológiai szempontok szerinti optimalizálása.
4. Vizsgáltam továbbá, hogy a kioldó közeg pH-ja hogyan befolyásolja a hatóanyag felszabadulását a készítményből.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

4.1. FELHASZNÁLT ANYAGOK

4.1.1. Hatóanyag jellemzése

A hatóanyag fehér színű, szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú. Kismolekulás farmakon, moláris tömege kisebb, mint 500 g/mol. Erősen lipofil, gyengén bázikus vegyület. Savas közegben és metanolban jól oldódik, alacsony a vízdoldhatósága. A vízmentes hatóanyagnak egyetlen polimorf módosulata ismert.

Tulajdonságai alapján a BCS II. osztályba (Biopharmaceuticals Classification System) tartozik. A hatóanyag nagy permeabilitással, de fiziológias körülmények között alacsony oldhatósággal rendelkezik. A készítményfejlesztés folyamán ezért a biológiai hasznosíthatóság fokozása érdekében törekednünk kell a hatóanyag oldékonyságának javítására.

In vivo humán vizsgálatok és emberi májból izolált mikroszómákon végzett in vitro kísérletek eredményei alapján a hatóanyag nagymértékben metabolizálódik a citokróm P450 enzimrendszerben. Ezen intenzív oxidatív átalakulás jelentősen korlátozza a hatóanyag hozzáférhetőségét.

A per os adagolás szokásos napi mennyisége 200 mg.

4.1.2. Segédanyagok

A felhasznált lipofil (Witepsol H15, W25), illetve hidrofil kúpalapanyagok (Lipoxol 400 MED, Lipoxol 4000 MED, Lipoxol 6000 MED) a német *Sasol Germany GmbH* termékei. Legfontosabb tulajdonságaikat az irodalmi áttekintés keretein belül részleteztem, ezeket az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

Kísérleteimben két felületaktív anyagot vizsgáltam meg. A nátrium-laurilszulfát (Sodium lauryl sulfate, továbbiakban SLS) az anionos tenzidek közé tartozik. Az egyik legszélesebb körben felhasznált és legnagyobb mennyiségben gyártott felületaktív anyag. Fogkrémek, szappanok, mosószeres és gyógyszeripari termékek, főként tabletták fontos adalékanyaga. A Cremophor EL[®] (továbbiakban CHR) a legújabb, negyedik

generációs nemionos tenzidek képviselője. Kémiai struktúráját tekintve makroglicerín-éter-ricinoleát. Alkalmazása biztonságos, így parenterális és orális készítmények segédanyagaként is elterjedt, például vitaminok, immunszuppresszív szerek, analgetikumok, illetve egyéb hidrofób vegyületek mellett.

4.2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

4.2.1. Módszerfejlesztés a hatóanyag mennyiségi meghatározására

A hatóanyag mennyiségi meghatározása UV-látható spektrofotometriás módszerrel történt. Három különböző közegben (desztillált víz, 0,1M sósav és pH=7,5 foszfát puffer) felvettem a hatóanyag abszorpciós spektrumát. Ezt követően az abszorpciós maximumokhoz tartozó hullámhosszokon az előzetesen készített, ismert hatóanyag-tartalmú kalibrációs oldatsorozatok abszorbanciáit mértem. A kapott koncentráció - abszorbanancia lineáris függvények meredekségéből a Lambert-Beer összefüggés alapján meghatároztam a hatóanyag moláris abszorpciós koefficiensét. Ezek ismeretében vált lehetségessé a hatóanyag mennyiségi meghatározása. Méréseimhez Varian Cary 50 Bio típusú berendezést használtam.

A pH=7,5 foszfát puffer készítéséhez 12,23 g nátrium-hidroxidot és 52,85 g káliumdihidrogénfoszfátot mértem be egy 5000 ml-es mérőlombikba, melyet desztillált vízzel jelre töltöttem.

4.2.2. A hatóanyag oldhatóságának meghatározása

A hatóanyag telítési koncentrációját két, fiziológiás pH-értékű közegben (pH=7,0 desztillált víz és pH=7,5 foszfát puffer) vizsgáltam. 250 ml-es mérőlombikokba fölös mennyiségű hatóanyagot mértem, majd az oldószerekkel jelre állítást követően a mintákat ultrahangoztam az oldódási folyamat meggyorsítása érdekében. Egy óra múltán a nem oldott hatóanyagot szűrtem, majd a telített szűrletet a minta megfelelő hígítását követően mennyiségileg meghatároztam a fent részletezett módszerrel. A hatóanyag oldhatósága 25°C-on desztillált vízben 113 mg/l, míg pH=7,5 foszfát pufferben 107 mg/l-nek adódott.

4.2.3. Kúpalapanyagok vizsgálata

Első körben hatóanyagot nem tartalmazó kúpokat gyártottam, öntéssel. Ehhez a kúpalapanyagokat, vagy azok megfelelő arányú keverékét rozsdamentes patendulában, gőzfürdő fölé megolvasztottam, majd fém kúpformába öntést követően hagytam a masszát megszilárdulni. Az így gyártott kúpsorozatok alakját, épségét szemrevételezéssel, formatartását, konzisztenciáját tapintással és egyszerű tapasztalati megfigyelésekkel értékeltem.

A kúpalapanyagok lágyulási hőmérsékletének meghatározásához a megolvasztott kúpalapanyagot nyitott üvegapillárisba töltöttem, majd a kúpmassza dermedése után a kapillárist lassan melegített vízfürdőbe helyeztem. Az anyag olvadásával a kapillárisban megemelkedett a kúpmassza szintje. Az olvadási hőmérsékletet a vízfürdőre helyezett hőmérőről olvastam le.

Ezt követően meghatároztam a hatóanyag azon kúpalapanyagokra vonatkozó kiszorítási faktorait, melyek megfigyelt tulajdonságaik révén formulációra alkalmasnak mutatkoztak. A két lipofil és a négy hidrofil kúpalapanyagra vonatkozó kiszorítási faktorok meghatározásához tesztkúp-sorozatokat gyártottam, melyek 0, 5 illetve 10 (m/m)%-ban tartalmazták a hatóanyagot. A kúpok átlagtömegeinek mérésével, a (3) egyenlet felhasználásával határoztam meg az egyes kúpmasszák hatóanyagra vonatkoztatott relatív sűrűségeit.

A különféle alapanyagokból készített kúpok dezintegrációs időit Hanson Research Virtual Industries SR8 Plus típusú forgókosaras berendezéssel végeztem, 50 rpm fordulaton. Kioldó közegként 1000 ml ioncserélt vizet használtam, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ hőmérsékletre temperálva. Lipofil kúpoknál a kúp megolvadása és elfolyósodása, míg hidrofil kúpok esetében azok teljes feloldódása jelentette a dezintegrációs időt.

4.2.4. Kioldódás-vizsgálatra szánt kúpok előállítása

A kioldódás-vizsgálatokhoz azonos, 200 mg hatóanyag-tartalmú kúpokat gyártottam a kiszorítási faktorok ismeretében, (4) egyenlet alapján. A hatóanyag aprítását spirálmalommal végeztem. A felületaktív anyagokat 1, 2 illetve 5 (m/m)%-ban adtam a kúpokhoz. A szemcseméret hatásának vizsgálatánál a kúpokat titán-dioxiddal színeztem.

A kúpokat öntéses eljárással készítettem. Ehhez a kúpalapanyagokat patendulában, vízfürdő fölött megolvasztottam, bennük a hatóanyagot pisztillus segítségével diszpergáltam, majd folyamatos kevergetés mellett az olvadékot fém kúpformába öntöttem, majd hagytam a masszát megszilárdulni. A kúpokat három napos szobahőmérsékleten történő tárolást követően vizsgáltam.

4.2.5. Tömeg és hatóanyag egységesség, homogenitás vizsgálata

A tömeg egységességi vizsgálatok során a kioldódás-vizsgálatra szánt kúpokból 10-10 darab tömegét mérve átlagot és szórást számoltam. A kúpok hatóanyagtartalmának meghatározásához a kúpokat egyenként 250 ml 0,1M HCl-oldatban egy órán át ultrahangoztam 37°C-on. Szűrést követően a szűrlet 20x hígításának fényelnyelését a már ismertetett módon mértem. A homogenitási vizsgálatok során a kúpokat hossztengejükre merőleges irányban két darabra vágtam, s az imént ismertetett módon mértem a kúp felső és alsó részében lévő hatóanyag mennyiségét.

4.2.6. In vitro kioldódás-vizsgálatok

A hatóanyag-felszabadulás vizsgálatát a VII. Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos, Hanson Research Virtual Industries SR8 Plus típusú forgókosaras berendezéssel végeztem, 50 rpm fordulaton. A kosaras feltételre azért volt szükség, mert a lipofil kúpok kis sűrűségük révén az akceptor fázis felszínére úsznának, szemben a hidrofil kúpokkal, melyek sűrűsége nagyobb a kioldó közegénél. Az eltérő mérési körülmények meghamisítanák az eredményt.

Akceptor fázisként 1000 ml ioncserélt vizet, illetve a már ismertetett módon készített pH=7,5 foszfát puffert használtam, $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre temperálva. Kézi mintavételezéssel a 2., 5., 7., 10. percben, majd ezt követően minden 5. percben 5 ml mintát vettem. A minták fényelnyelését szűrés és a megfelelő közeggel történő hígítást követően a már ismertetett Varian Cary 50 Bio típusú spektrofotométerrel mértem. Referenciaoldatként az éppen aktuális kioldó közeget alkalmaztam. Összetételenként 5-5 párhuzamos mérést végeztem.

5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

5.1. KÚPALAPANYAGOK VIZSGÁLATA

Ahogy az irodalmi részben azt hangsúlyoztam, a kúpalapanyag optimális megválasztása kulcsfontosságú kérdés, hiszen a formulált készítmény tulajdonságait, a hatóanyag felszabadulásának sebességét alapvetően meghatározza. Annak érdekében, hogy a farmakonhoz legelőnyösebb vehikulumot választhassam, az iparban használatos kúpalapanyagok egy diverz részhalmazát vizsgáltam.

A különböző átlag-molekulatömegű polietilén-glikol kúpmasszák önmagukban nem alkalmasak a vivőanyag szerepének betöltésére. A kúpgyártás során ezen komponensek megfelelő keverékeit használják. Az összetétel helyes megválasztásával a keverék kúpmasszák fizikai tulajdonságai beállíthatók, s így lehetőségünk nyílik a kúpalapanyagot a hatóanyag "igényeire szabni". Kísérleteimben a gyártó által közölt, illetve egyéb forrásokban említett összetételeket vizsgáltam meg [19, 37-39].

Elsőrendű követelmény a készítmény megfelelő állaga, konzisztenciája. A kúp nem lehet túlzottan rideg, mert felhelyezése kellemetlenséget okozna. Nem lehet túl lágy sem, a kúpnak alaktartónak és deformálódás nélkül felhelyezhetőnek kell lennie. A keverék kúpmasszákat ezen szempontokból vizsgáltam, tapasztalati megfigyeléseim eredményét az 5. táblázat tartalmazza.

Jel	Összetétel	Állag, konzisztencia
H15	Witepsol H15	Megfelelő
W25	Witepsol W25	
R1	PEG 4000	A kúpok túlságosan ridegek és kemények A kúpok felülete nem sima.
R2	PEG 6000	
R3	PEG 400/PEG 4000, 1:1	A kúpok túlságosan lágyak Könnyen deformálódnak
R4	PEG 400/PEG 6000, 1:1	
P1	PEG 400/PEG 4000, 3:7	Megfelelő
P2	PEG 400/PEG 6000, 3:7	
P3	PEG 400/PEG 4000, 2:8	Megfelelő
P4	PEG 400/PEG 6000, 2:8	

5. táblázat: A gyári és keverék kúpmasszák konzisztenciája

Várakozásaimnak megfelelően a gyári összetételű lipofil kúpok (H15, W25) megfelelték a vonatkozó követelményeknek. A nagy átlag-molekulatömegű polietilén-glikolok önmagukban (R1, R2) túlságosan ridegnek és törékenynek bizonyultak. Az öntést követő szilárdulási fázisban jelentős kontrakciót játszódtott le, amely jelenséggel magyarázható a kúpok egyenetlen felülete. PEG 400 hozzáadásával sikerült a kúpok állagát javítanom. Túl nagy mennyiségben azonban (R3, R4) a kúpok elvesztették alaktartósságukat, már kézben tartva is deformálódtak, zsíros fogásúak voltak, papírlapon nyomot hagytak. A megfelelő minőségű alapanyagokat a lágyabb P1-P2 és keményebb P3-P4 összetételű keverékek szolgáltatták, így a továbbiakban a két lipofil kúpmassza mellett ezzel a négy keverék kúpalapanyaggal dolgoztam.

Jel	Összetétel	Dezintegrációs idő [min]	Olvadáspont [°C]	Kiszorítási faktor
H15	Witepsol H15	15-16	35-36	0,62
W25	Witepsol W25	15-16	35-36	0,60
P1	PEG 400/PEG 4000, 3:7	41-42	41-42	0,90
P2	PEG 400/PEG 6000, 3:7	41-42	41-42	0,90
P3	PEG 400/PEG 4000, 2:8	42-43	43-44	0,94
P4	PEG 400/PEG 6000, 2:8	42-43	43-44	0,94

6. táblázat: A kúpalapanyagok vizsgált fontosabb paraméterei

A kúpok lágyulási hőmérséklete elsősorban lipofil kúpok esetében fontos, hiszen azoknak a test hőmérsékletén meg kell olvadniuk, el kell folyósodniuk. A hidrofíl kúpok ezzel szemben a bélnedvben teljesen feloldódnak, olvadáspontjukra nem áll fenn ez a követelmény. A dezintegrációs idők nagy különbözősége szintén jelzi a két kúptípus eltérő hatóanyag-leadási mechanizmusát. Az Európai Gyógyszerkönyv 2.9.2 *A végbélkúpok és hüvelykúpok szétesése* vizsgálata előírja, hogy a kúpok dezintegrációs ideje lipofil, illetve hidrofíl kúpokra rendre legfeljebb 30, illetve 60 perc lehet. Az általam vizsgált összetételek ezen feltételeket kielégítik.

A kúpalapanyagok mért paramétereit és a vizsgált hatóanyag kúpalapanyagokra vonatkozó kiszorítási faktorait a 6. táblázatban foglaltam össze. kiszorítási faktorok ismerete nélkülözhetetlen az azonos térfogatú és hatóanyag-tartalmú kúpok előállításához.

5.2. KÚPOK TÖMEG ÉS HATÓANYAG EGYSÉGESSÉGE

A kiszorítási faktorok meghatározását követően egységes, 200 mg hatóanyag-tartalmú kúpokat gyártottam minden olyan kúpalapanyag felhasználásával, amiket az előbbi kísérletekben vizsgáltam és az előírt követelményeknek megfeleltek. Ahhoz, hogy meggyőződjem a kúpöntő forma megfelelő kalibrációjáról, az immáron hatóanyagot is tartalmazó kúpok tömegét és egyedi tartalmát vizsgáltam.

Jel	Összetétel	Tömeg [g]	Hatóanyag-tartalom [%]
H15	Witepsol H15	2,26±0,01	97,4±2,03
W25	Witepsol W25	2,25±0,01	97,1±1,77
P1	PEG 400/PEG 4000, 3:7	2,76±0,01	100,6±0,95
P2	PEG 400/PEG 6000, 3:7	2,76±0,01	99,1±1,06
P3	PEG 400/PEG 4000, 2:8	2,77±0,01	99,5±1,75
P4	PEG 400/PEG 6000, 2:8	2,77±0,01	100,4±0,80

7. táblázat: A kúpok tömeg és hatóanyag egységessége

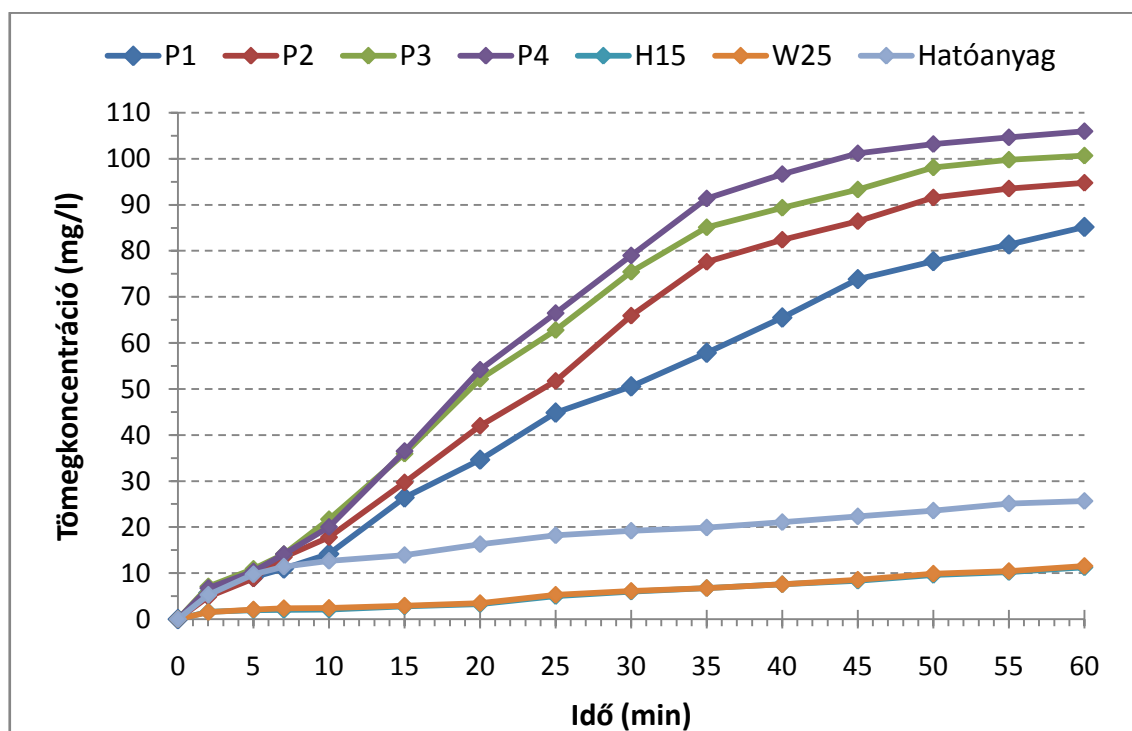
A vizsgálatok eredményét a 7. táblázat összesíti. A kúpok egyedi tömegei az átlagtömeghez viszonyított 5%-os elfogadási kritériumon belül estek. A hatóanyag mennyisége egyik összetételnél sem tért el 3%-nál nagyobb mértékben a névleges (200 mg) értéktől és egyik szórási adat sem nagyobb 3%-nál. Az eredmények alapján a kúpöntő forma kalibrációja megfelelő, a kiszorítási faktorok meghatározása pontos. Valamennyi összetétel esetében a gyártott kúpsorozat megfelel az Európai Gyógyszerkönyv 2.9.5. *A tömeg egységessége* és 2.9.40 *Az adagolási egységek egységessége* vizsgálatoknak.

Biztosítva az azonos hatóanyagtartalmat, a kúpokat a továbbiakban a hatóanyag hasznosulása szempontjából vizsgálom, s összefüggéseket keresek, hogy a kúpalapanyagok tulajdonságai hogyan befolyásolják a hatóanyag kioldódását.

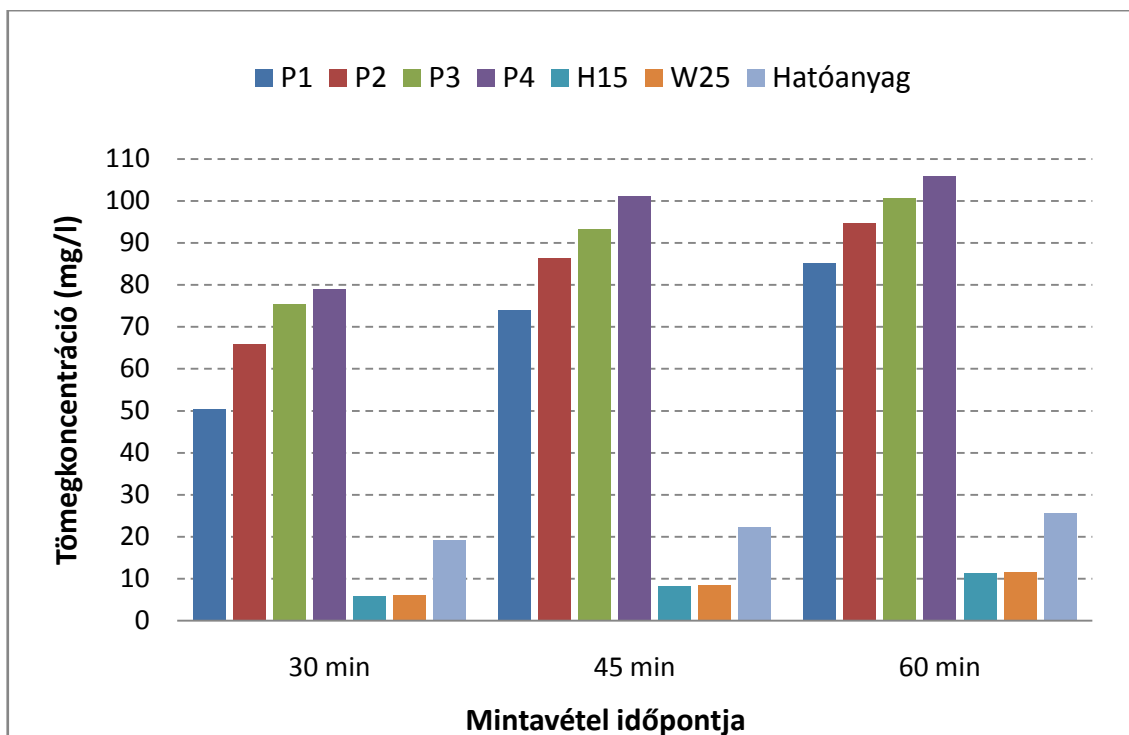
5.3. KÚPALAPANYAGOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA IN VITRO VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

A hatóanyag membrán-permeabilitása nagy, de oldhatósága fiziológiás körülmények (pH 6,8-7,9) között kicsi. A hatóanyag abszorpciója ebből adódóan lényegesen gyorsabb, mint liberációja. Vérkeringésbe jutásának, hozzáférhetőségének sebesség-meghatározó lépése ezért a hatóanyag bélnedvben történő oldódása. A kúpalapanyagokat ezért elsősorban hatóanyag-nedvesítő képességük alapján vizsgáltam, s azt a vehikulumot kerestem, amely a hatóanyag legjobb felszabadulását tette lehetővé.

Vizsgálataimban a szervezetben lejátszódó folyamatokat az Európai Gyógyszerkönyv előírásai alapján megvalósított in vitro kísérletekkel modelleztem. Az eredményeket a 3. és 4. ábra tartalmazza.



3. ábra: A kioldó közegben mért hatóanyag-koncentráció és időbeni lefutása a különféle kúpalapanyagok esetében



4. ábra: A kioldó közegben mért hatóanyag-koncentrációk a 30., 45. és 60. percben a különféle kúpalapanyagok esetében

Az eredmények alátámasztják azt, amit a hatóanyag tulajdonságai alapján előzetesen sejteni lehetett. A hatóanyag nagy megoszlási hányadosa és apoláros jellege jó zsírolékonyságot tükröz. Ennek megfelelően transzportja a lipofil kúpból a vizes közegbe nem kedvezményezett folyamat. A hatóanyag felszabadulása a zsíros kúpmasszákból (H15, W25) olyannyira rossz, hogy még a referenciaként vizsgált, kúpmassza nélküli tiszta hatóanyagnál is lassabb liberáció figyelhető meg. Ezzel szemben a hidrofíl kúpmasszák (P1-P4) minden esetben elősegítették és meggyorsították a hatóanyag kioldódását.

A hidrofíl kúpok összehasonlításakor a dezintegrációs idők alapján azt gondolhatnánk, hogy a leghamarabb széteső kúpok szolgáltatják a leggyorsabb kioldódást. Annak ellenére, hogy a dezintegrációs idők közel azonosak, a kioldódási profilokban szignifikáns eltérések tapasztalhatók. Ennek magyarázata a kúpalapanyagok eltérő hidroxilszámában keresendő. A kisebb hidroxilszámú alapanyag kevésbé poláros, hasonlóbb a hatóanyaghoz, ezáltal jobban elősegíti annak nedvesedését. A nagyobb hidroxilszámú kúpalapanyagok nagyobb poláris jellegük miatt jobban nedvesednek, de kisebb affinitást mutatnak az apoláros hatóanyag irányába, s így kevésbé járulnak hozzá

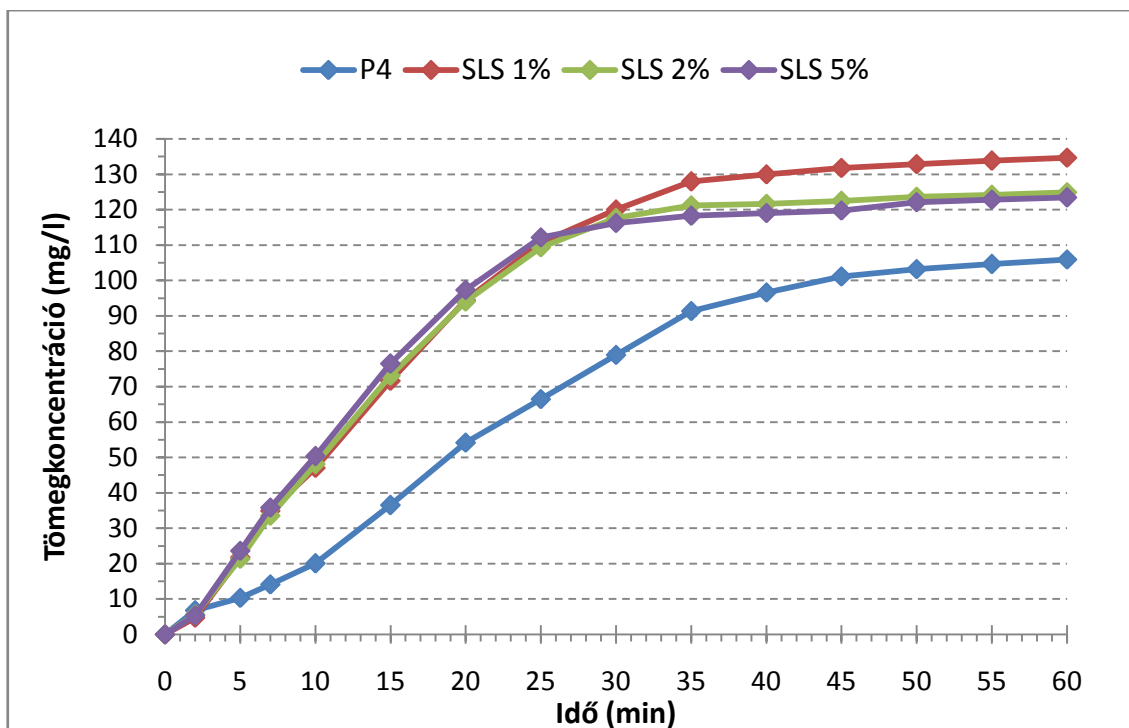
annak oldódásához. Ennek megfelelően a hidroxilszám csökkenésének sorrendjében (P1, P2, P3, majd P4) nő az alapanyagnak a kioldódásra gyakorolt pozitív hatása.

A lipofil kúpmasszáknál fordított eredményt tapasztalunk. Közülük a nagyobb hidroxilszámú (W25) alapanyag biztosítja a hatóanyag jobb kioldódási profilját. Ez a hatóanyagnak az olvadt kúpmassza és az akceptor fázis közötti megoszlásának körülményeivel magyarázható. A hatóanyaghoz jobban hasonlító (kevésbé poláros, vagyis kisebb hidroxilszámú) kúpmasszából a farmakon kioldódása kevésbé kedvezményezett, szemben a nagyobb hidroxilszámú, a hatóanyaghoz kevésbé hasonló kúpalapanyaggal.

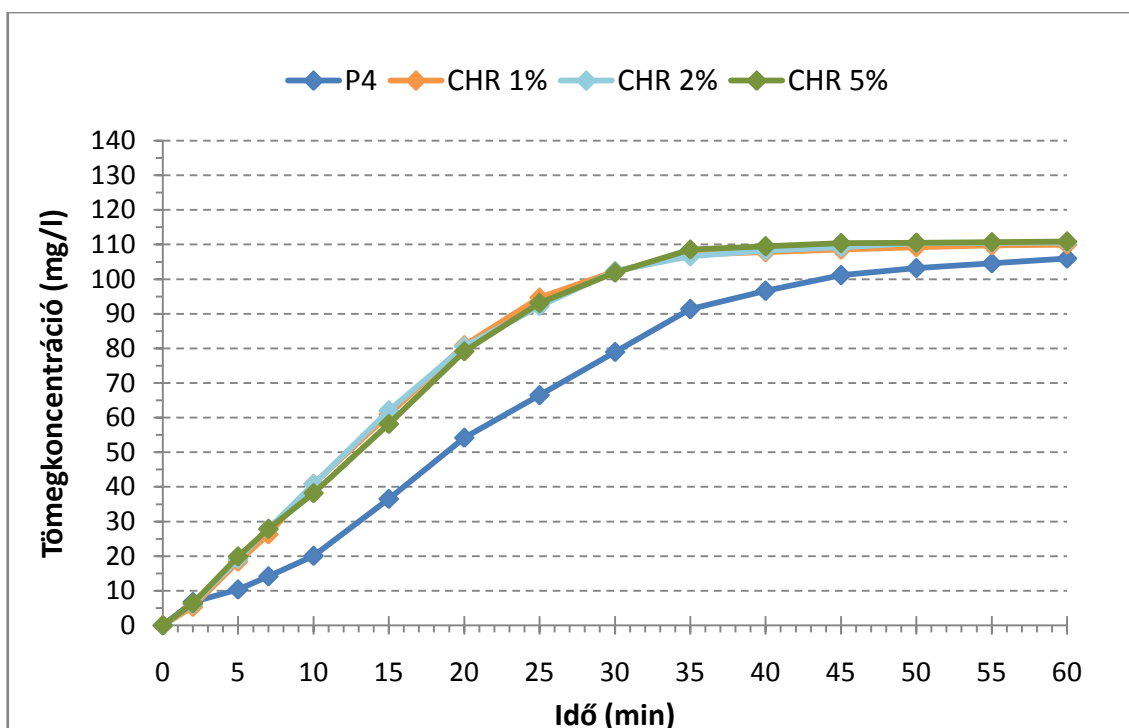
Összességében tehát elmondható, hogy a kúpalapanyag jelentősen befolyásolja a hatóanyag felszabadulását. A vizsgált apoláros farmakon liberációja a hidrofil kúpokból volt a kedvező, melyek közül a legkisebb hidroxilszámmal rendelkező P4 keverék (PEG 400/PEG 6000, 2:8) produkálta a legjobb eredményt. A továbbiakban ezzel a kúpalapanyaggal dolgoztam, s célom a hatóanyag-felszabadulás további javítása volt megfelelő segédanyagok felhasználásával.

5.4. FELÜLETAKTÍV ANYAGOK HATÁSA A KIOLDÓDÁSÁRA

A P4 összetételű kúpmasszába az anionos nátrium-laurilszulfát (SLS) és a nemionos Cremophor[®] EL (CHR) tenzideket 1, 2 illetve 5 %(m/m)-ban inkorporáltam. A két felületaktív anyag kémiai természetük és koncentrációjuk függvényében eltérően befolyásolta a hatóanyag felszabadulását. Összehasonlítási alapként a szolubilizáló szer nélkül formulált kúpot vizsgáltam, s a segédanyagok hatékonyságát ehhez viszonyítottan értékeltem.

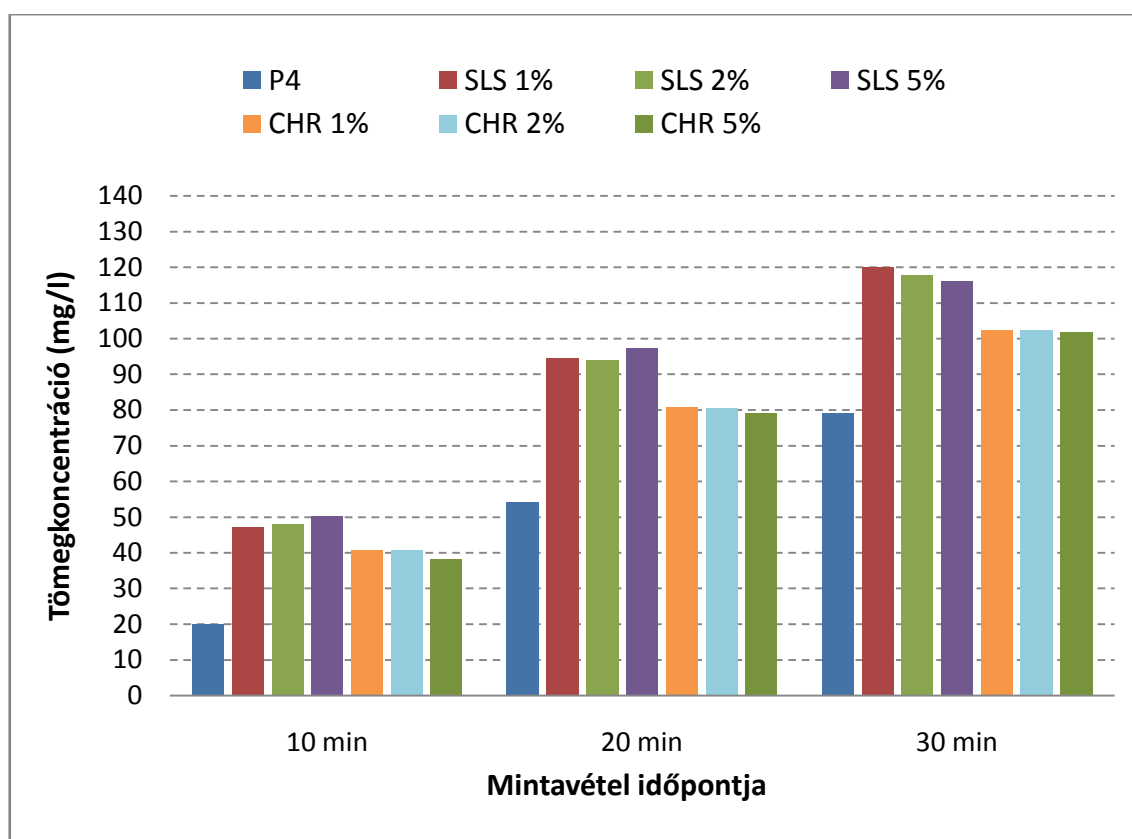


5. ábra: A hatóanyag felszabadulása a nátrium-laurilszulfátot
különböző mennyiségben tartalmazó kúpokból



6. ábra: A hatóanyag felszabadulása a Cremophor® EL nemionos tenzidet
különböző mennyiségben tartalmazó kúpokból

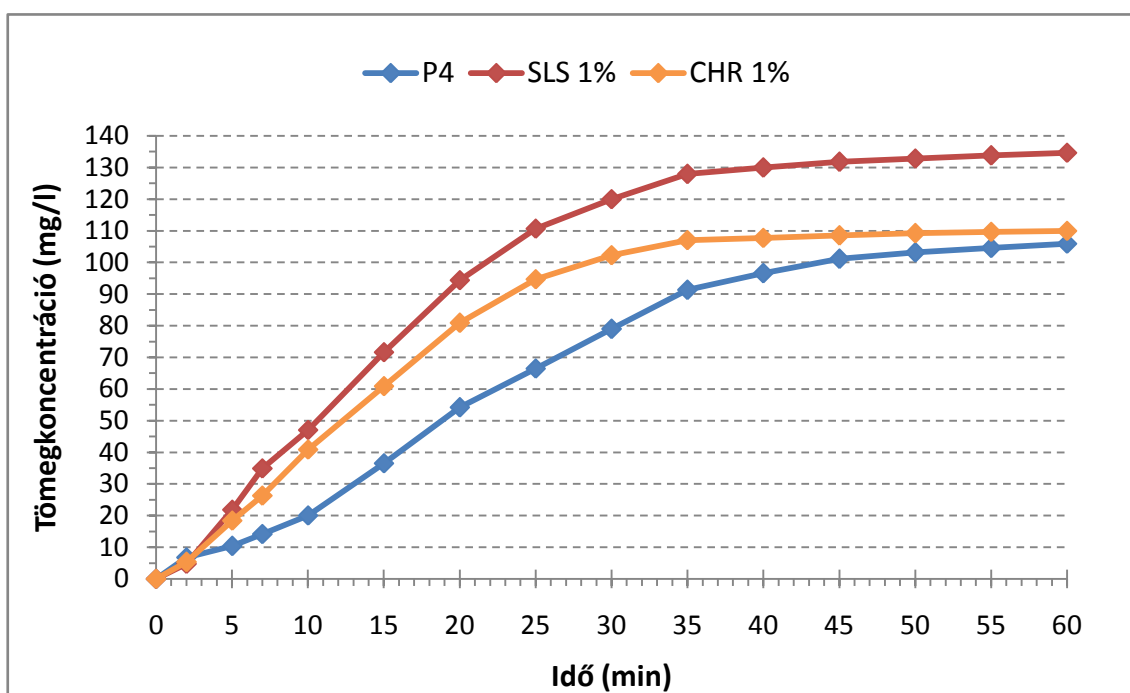
Az 5-6. ábra alapján megállapítható, hogy mindkét típusú felületaktív anyag előnyösen befolyásolta a hatóanyag hozzáférhetőségét. A jobb liberáció több hatás együttes eredménye. Egyrészt a szolubilizáló szerek kettős, hidrofil-lipofil jellegük miatt elősegítették a hatóanyag nedvesedését. Másrészt a segédanyagok megakadályozták a hatóanyag, mint diszperz rendszer aggregációját, s a nagyobb komponensátadási felület a hatóanyag gyorsabb oldódását tette lehetővé. Végezetül a hatóanyag oldhatóságát is növelték, ezáltal magasabb hatóanyag-koncentrációk is elérhetőek lettek, mint a tenzidek nélküli kúpok esetében [38]. A kúpok dezintegrációs idejében viszont szignifikáns csökkenés nem következett be.



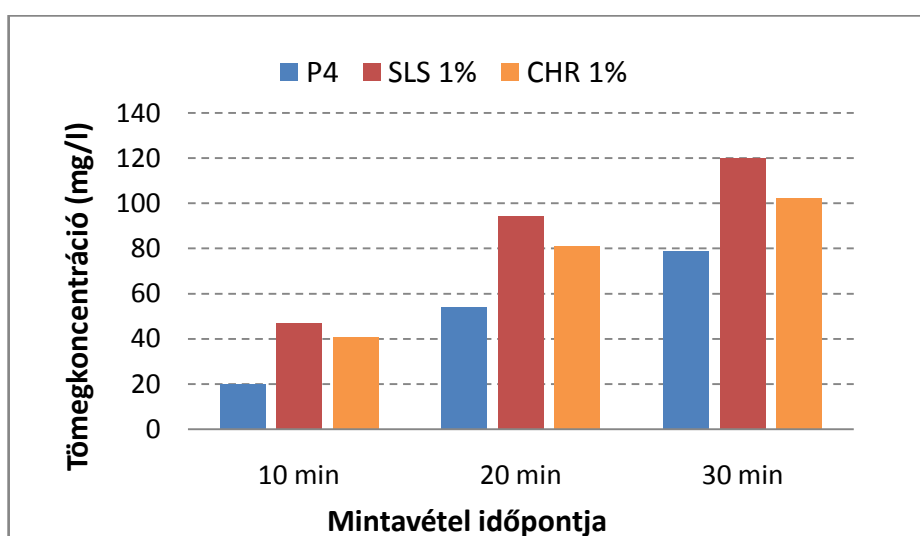
7. ábra: A hatóanyag koncentrációja az akceptor fázisban a 10., 20. és 30. percben

A 7. ábra alapján a felületaktív anyagok optimális mennyiségére tehetünk megállapításokat. Már 1 (m/m)%-os tenzidtartalom is jótékonyan befolyásolta a hatóanyag kioldódását mind az anionos, mind a nemionos szerek esetében. Mennyiségük további növelésével azonban a hatóanyag liberációja nem javult tovább, sőt a nátrium-laurilszulfát esetében még romlott is a kioldódási profil. Ez a tendencia, miszerint a felületaktív anyagok mennyiségének növelésével romlik a kioldódási profil,

nem egyedi, számos esetben figyeltek meg ehhez hasonló jelenséget a kutatók [39]. Lehetséges magyarázatként szolgál az az elmélet, amely szerint egy bizonyos tenzidkoncentráció felett a hatóanyag micellákba, vezikulákba csapdázódik. A felületaktív anyagoknak ezért a hatóanyag kioldódása szempontjából minden esetben létezik egy optimális mennyisége. Ez az általam vizsgált mindkét segédanyag esetében 1 (m/m)%-nak adódott.



8. ábra: Az optimális mennyiségű tenzidet tartalmazó kúpok összehasonlítása



9. ábra: A hatóanyag-koncentrációk összehasonlítása a 10., 20. és 30. percben

A két vizsgált adalékanyag közül az anionos tenzid biztosította a hatóanyag gyorsabb felszabadulását. Nem tekinthetünk el azonban a segédanyagok élettani vonatkozásaitól. Az anionos nátrium-laurilszulfát ugyanis a szervezetben irritálhatja a végbél epitheliumot azáltal, hogy elvonja a vizet a bélnyálkahártyából. Ennek igazolása, vagy cáfolata in vivo vizsgálatokat igényelne. A nemionos Cremophor EL esetében viszont ilyen kockázattal biztosan nem kell számolnunk, alkalmazása lényegesen biztonságosabb, mint az ionos tenzideké. A segédanyagok összehasonlításakor figyelembe kell azt is vennünk, hogy a szervezetben a hatóanyag oldódását egy gyors abszorpció lépés követi, ezért elegendő a kioldódási görbék kezdeti, felfutási szakaszát összevetni. Ez alapján már nem annyira számottevő a különbség a két felületaktív anyag kioldódásra gyakorolt hatása között.

Mindezen megfontolásokat figyelembe véve a szolubilizáló szerek közül a nemionos Cremophor[®] EL az ideális választás. Optimális mennyisége 1 %(m/m).

5.5. A HATÓANYAG SZEMCSEMÉRETÉNEK OPTIMÁLÁSA

A kúpalapanyagban szuszpendált hatóanyag szemcsemérete kritikus paraméternek tekinthető, hiszen biofarmáciai és technológiai szempontból is jelentős hatással bír. Döntően befolyásolja a hatóanyag kioldódási profilját és a készítmény homogenitását. Mivel a kisebb szemcseátmérő homogenitás szempontjából kedvezőbb, emellett a hatóanyag hozzáférhetőségének is kedvez, a lehetőségekhez mérten célunk a szuszpendált fázis szemcseméretének minimalizálása.

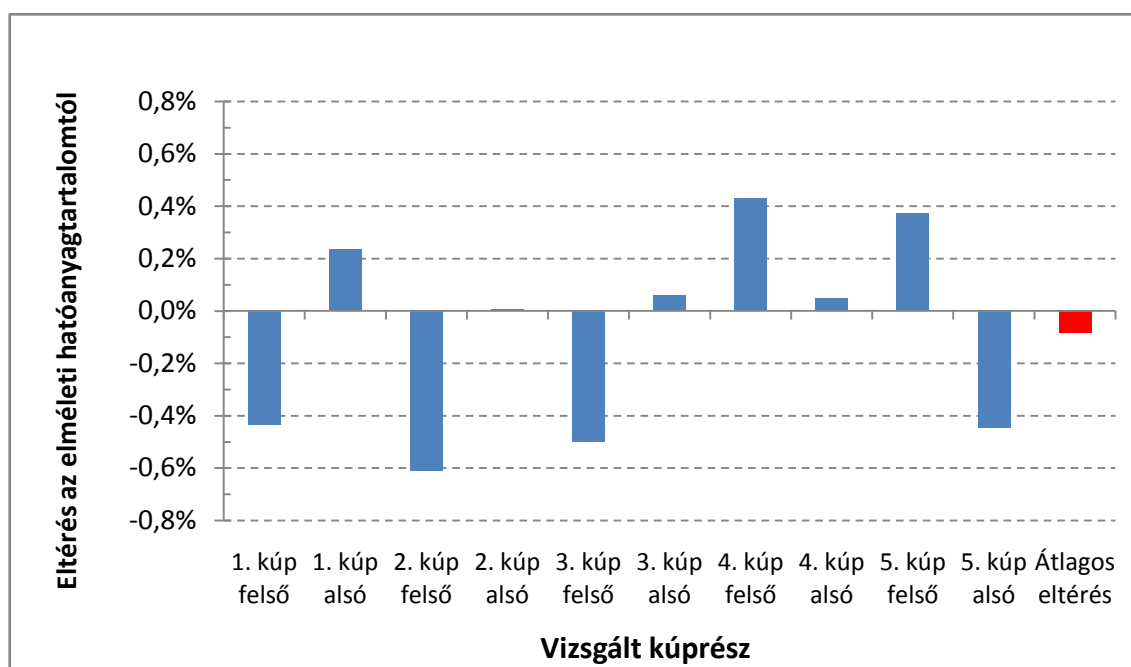
Először technológiai szempontból értékeltem a szemcseméret hatását, melyhez a hatóanyagot három szemcseátmérőben (1 mm, 100 μ m és 10 μ m) vizsgáltam. Az eredmény látványossá tételéhez a kúpokat titán-dioxiddal színeztem.



10. ábra: balra inhomogén, jobbra homogén kúpok

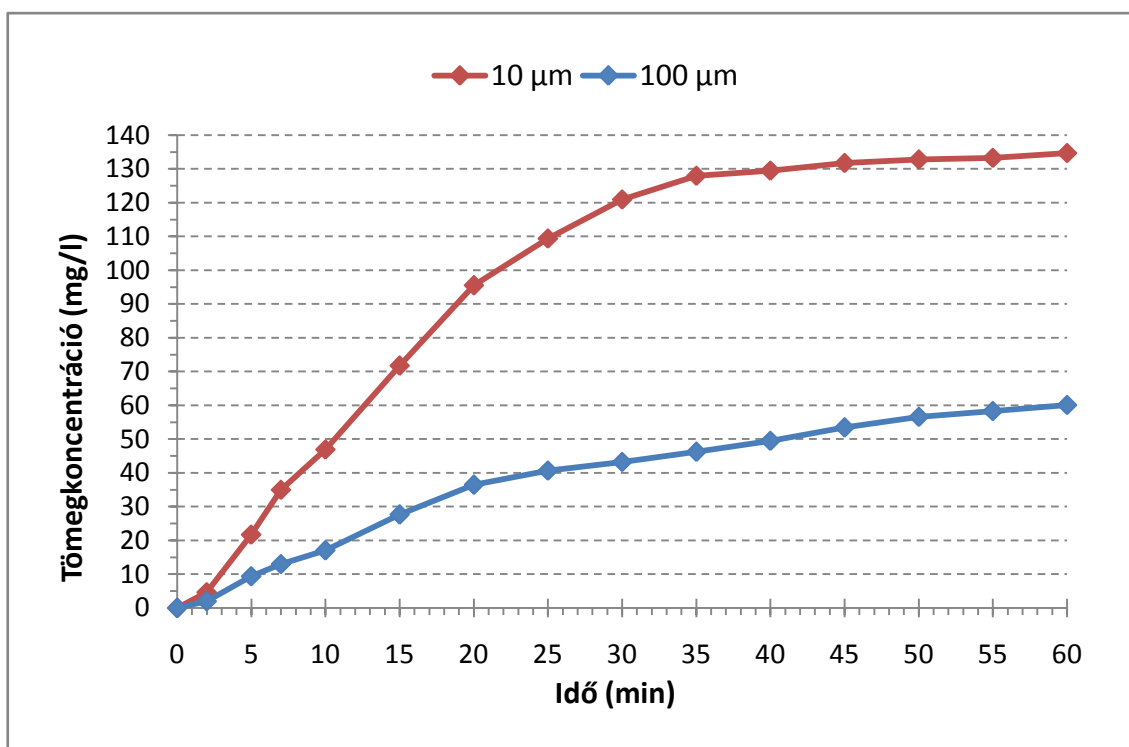
A 10. ábra bal oldalán az 1 mm szemcseátmérőjű hatóanyaggal formulált kúpok láthatók. A hatóanyag egyértelműen kiülepedett a kúp aljára. A túl nagy szemcseátmérő okán ugyanis (5) egyenlet alapján túl nagy a szemcsék ülepedési sebessége, s a

szemcsék a kúp megszilárdulása előtt szedimentálódtak. Emellett szemmel láthatóan sem azonos hatóanyag-tartalmúak a kúpok, ami egy gyógyszerkészítmény esetén elfogadhatatlan. A hatóanyag-szemcsék méretének csökkentésével sikerült kiküszöbölni ezeket a problémákat, ugyanis a 100, illetve 10 μm -es szemcseátmérőjű hatóanyag esetében a kúpok már szemre homogénnek mutatkoztak (10. ábra jobb szélén lévő kúpok). Ennek kísérletes bizonyításához a kúpokat hossz tengelyükre merőleges irányban két részre daraboltam, s a kúp alsó és felső részének hatóanyag-tartalmát a fragmensek tömege alapján számolt elméleti hatóanyag-tartalomhoz viszonyítottam. Statisztikai módszerekkel bizonyítottam a 10, illetve 100 μm -es szemcseméretű hatóanyagok esetében a kúpok egyenletes hatóanyag-eloszlását (egymintás t-próba, $p=0,05$).



11. ábra: Az egyes kúprészek hatóanyag-tartalmának százalékos eltérése az elméleti hatóanyag-tartalomtól

A továbbiakban a 10 és 100 μm szemcseátmérőjű farmakonnal formulált kúpokat kioldódás-vizsgálatban hasonlítottam össze, hogy megállapítsam a szemcseátmérő liberációra gyakorolt hatását. A 12. ábra alapján megfigyelhető, hogy a kisebb szemcseméret által biztosított nagyobb komponensátadási felület gyorsabb kioldódást tesz lehetővé (1) egyenletnek megfelelően, s ez vélhetően a hatóanyag jobb biológiai hasznosulását, hozzáférhetőségét is eredményezi.



12. ábra: A hatóanyag szemcseméretének hatása a kioldódásra

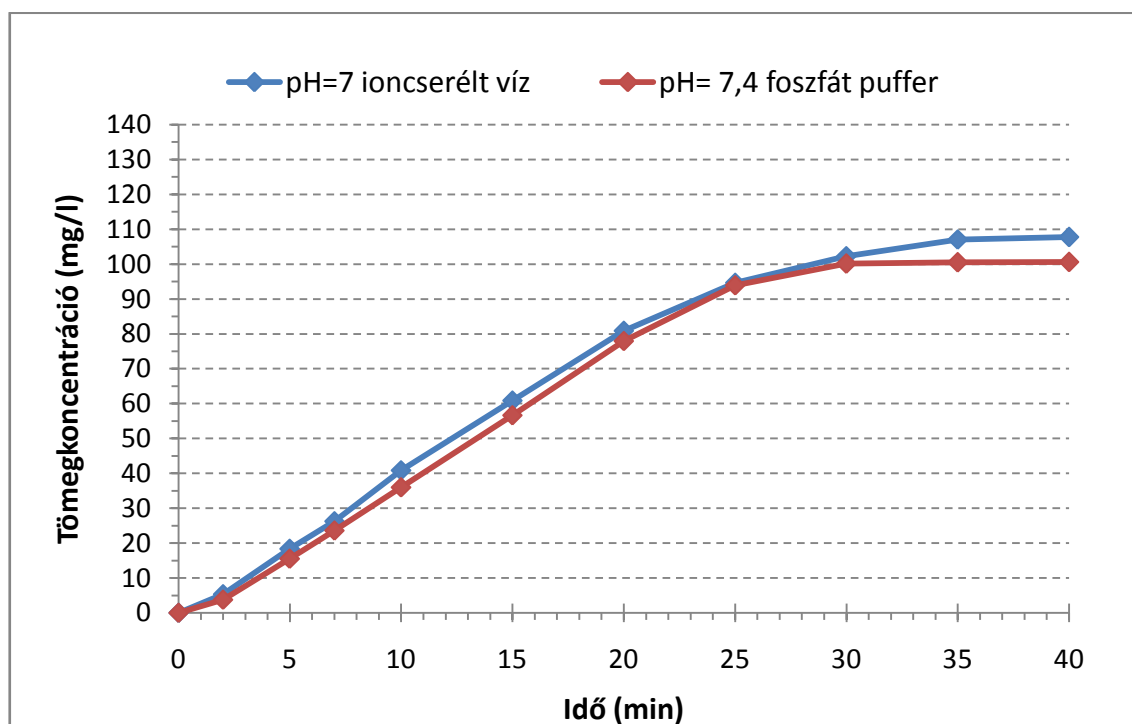
Kúpalapanyag: P4-CHR 1%

A 10 µm-es hatóanyag kioldódása lényegesen gyorsabb, hiszen már 15 perc után nagyobb hatóanyag-koncentráció mérhető az akceptor fázisban, mint egy óra elteltével a 100 µm-es hatóanyag esetében. Előbbi már 30 perc környékén telítési görbébe hajlik, míg utóbbi a 60. percben is még csak felfutási szakaszában tart. A különbség a kioldódásgörbék lefutásában tehát jelentős. Érdekes ezért a hatóanyag szemcseméretét optimalizálni a hatóanyag felszabadulásának elősegítése érdekében. Az általam vizsgált hatóanyag további szemcseméret-csökkentését azonban nem sikerült annak jelentős bomlása nélkül kivitelezni (igazolva ezzel a hatóanyag gyártó ilyen jellegű információit).

Mindezek ismeretében a készítmény biofarmáciai, technológiai és stabilitási szempontjait figyelembe véve a hatóanyag 10 µm-es szemcseméretben történő felhasználása az optimális.

5.6. A KIOLDÓ KÖZEG PH-JÁNAK HATÁSA

Mivel a bélnedv pH-ja személytől, a bél telítettségétől, a bélnedv mennyiségétől függően változik, meg kell vizsgálnunk, hogy az aktuális pH hogyan befolyásolhatja a hatóanyag felszabadulását. Mivel a bélnedv kis pufferkapacitással rendelkezik, a megfelelő segédanyagokkal a bélnedv pH-ja akár szabályozható is, ha az a készítmény hatékonysága szempontjából előnyös. Kísérleteimben a bélnedv természetes pH-tartományát vizsgáltam.



13. ábra: A pH hatása a hatóanyag felszabadulására

Az eredmények alapján az akceptor fázis pH-jának növelésével kismértékben romlik a hatóanyag kioldódási profilja. Ez a farmakon oldhatósági viszonyainak megváltozásával magyarázható. A hatóanyag gyenge bázis, ennek megfelelően a pH növekedésével nő a disszociálatlan forma hányada, s ezáltal csökken a farmakon oldhatósága. A hatóanyag gyorsabb liberációjának a savasabb közeg kedvezne. Ez egyrészt a végbél fiziológias körülményeiből adódóan nem megvalósítható, másrészt pedig nem is érdemes, mert a kockázat (bélnyálkahártya irritációja) mellett minimálisra becsülhető az ebből származó kioldódás- és hatásbeli előny.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatási munkám célja egy olyan antivirális hatóanyag-tartalmú, a gyógyszerellátásban kúpként forgalomban nem lévő rektális készítmény fejlesztése volt, amely biztonságosan alkalmazható, gazdaságosan előállítható és a hatóanyag megfelelő hozzáférhetőségét teszi lehetővé. Az új gyógyszerforma szükségességét a fennálló terápiás igények indokolták, a tablettás kezelés ugyanis speciális esetekben nem valósítható meg. Másrészt az orális adminisztráció során a máj intenzív first pass metabolizmusa miatt a hatóanyag jelentős bomlást szenved, s ez kihat annak biohasznosulására.

Figyelembe véve a szervezet fiziológiai jellemzőit, a rektális gyógyszerbevitel biofarmáciai aspektusait, valamint a hatóanyag fizikai és kémiai tulajdonságait, a farmakonként különféle kúpalapanyagokban formuláltam, s vizsgáltam a hatóanyag in vitro felszabadulását az optimális vehikulum megválasztása érdekében. Megállapítottam, hogy a hidrofil alapanyagok lényegesen gyorsabb liberációt tesznek lehetővé, mint a lipofil társaik. Közülük a legkisebb hidroxilszámú, PEG 400/PEG 6000 2:8 összetételű kúpalapanyag tette lehetővé a hatóanyag leggyorsabb kioldódását.

Munkám következő lépéseként megfelelő segédanyagok segítségével sikerült a farmakon felszabadulását tovább fokozni. E célból anionos és nemionos felületaktív anyagokat vizsgáltam, s kerestem azok ideális mennyiségét. Megállapítottam, hogy mindkét típusú szolubilizáló szer esetében az optimum 1 (m/m)%. Ennél nagyobb koncentráció alkalmazása nem indokolt, sőt bizonyos esetekben az károsan is befolyásolta a liberációt. A tenzidek biztonságos alkalmazhatóságát is figyelembe véve a nemionos Cremophor EL szolubilizáló szer alkalmazása javasolt.

Megállapítottam és értelmeztem az akceptor fázis pH-jának a hatóanyag felszabadulására gyakorolt hatását. A farmakon hozzáférhetőségének a savasabb közeg a kedvező. A kúpban szuszpendált hatóanyag szemcseméretét stabilitási, biofarmáciai és technológiai szempontok alapján optimalizáltam. A hatóanyag előnyösebb felszabadulása mellett itt fontos szempont volt a készítmény homogenitásának biztosítása is.

Eredményeimet felhasználva javaslatot tettem az antivirális hatóanyag-tartalmú kúpkészítmény lehetséges összetételére, mely a vizsgálati körülmények között a lehető legjobb hatóanyag felszabadulást tette lehetővé. A kúpalapanyag PEG 400/PEG 6000 2:8 arányú keveréke, 1 (m/m)% Cremophor EL nemionos tenzidtartalom mellett. A szuszpendált hatóanyag szemcseátmérője 10 µm.

7. SUMMARY

The objective of my research was to formulate a new rectal suppository of an antiviral drug - a dosage form not yet available in pharmaceutical care of the given drug - that offers proper biological effectiveness, can be used safely and produced economically viable. This new dosage form avoids first pass metabolism, offers an alternative therapeutic solution along oral application and makes administration possible in situations when the original oral route should be avoided due to specific reasons (such as vomiting, diseases of liver or bad patient compliance).

Taking the characteristics of rectal drug administration, the physiological state of the rectum and properties of the drug into consideration, many suppositories were formulated using different suppository bases and compositions. In vitro dissolution studies were carried out to determine the optimal base composition. The studies showed that - compared to lipophylic bases - hydrophylic bases resulted in significantly quicker liberation of the drug, of which the base with the lowest hidroxyyl number (with the composition of PEG 400/PEG 6000, 2:8) was best overall.

In order to further improve dissolution of the drug, anionic and nonionic surfactants were tested with special respect to examining how the concentration of these additives influenced in vitro drug liberation. The optimal surfactant content was found to be 1 w/w% in both cases. Using higher concetrations was not beneficial or was even found to be disadvantageous regarding drug availability. Due to the irritation risk of the anionic surfactant, use of the nonionic Cremophor EL is recommended.

In vitro liberation was examined as function of the pH of the acceptor phase. The optimal particle size of the drug was determined considering the biopharmaceutical and technological needs as well as aspects of drug stability.

In view of the statements above I proposed a composition suitable for formulating suppositories containing the particular antiviral drug that ensured quickest dissolution under the experimental conditions. The optimal suppository base was found to be the mixture of PEG 400 and PEG 6000 (2:8) containing 1 w/w% Cremophor EL with a drug particle size of 10 μm .

8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] VIII. Magyar Gyógyszerkönyv, 1, 720-721., Medicina Könyvkiadó (2003)
- [2] Rác I., Selmeci B.: Gyógyszertechnológia III., 343-344., Medicina Könyvkiadó (2001)
- [3] A. Galbraith, S. Bullock, E. Manias, B. Hunt, A. Richards: Fundamentals of Pharmacology: An Applied Approach for Nursing and Health, 61. (2007)
- [4] H.A.L. Vyvyan, Z. Hanafiah: Patients' attitudes to rectal drug administration; Anaesthesia 50(11), 983-984., (1995)
- [5] de Boer A. G., Moolenaar F., de Leede L. G.J., Breimer, D. D: Rectal Drug Administration: Clinical Pharmacokinetic Considerations; J. Clin. Pharm. 7(4), 285-311., (1982)
- [6] A. G. de Boer, D. D. Breimer: Hepatic first-pass effect and controlled drug delivery following rectal administration; Adv. Drug Delivery Reviews, 28(2) 229-237 (1997)
- [7] Gyógyszer Kompendium 2011, Pharmindex (2011)
- [8] F. Moolenaar, P. Meyler, E. Frijlink, T. H. Jauw, J. Visser, H. Proost: Rectal absorption of morphine from controlled release suppositories; Int. Journal of Pharmaceutics, 114, 117-120 (1995)
- [9] E. Breura, S. Watanabe, R. L. Fainsinger, K. Spachynski, M. S. Almazor, C. Inturrisi: Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain; Pain, 62(2), 141-146 (1995)
- [10] Regdon G., Fazekas T., Regdon G. Jr., Selmeczi B.: Formulation and in vitro examination of furosemide containing suppositories and preliminary experiences of their clinical use; Pharmazie, 51(2), 116-119 (1996)
- [11] Luo J., Cao J., Jiang X., Cui H.: Effect of low molecular weight heparin rectal suppository on experimental ulcerative colitis in mice; Biomed Pharmacother, 64(7), 441-445 (2010)
- [12] E. Bergogne-Bérézin, A. Bryskier: The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application; J. Antimicrob. Chem., 43(2), 177-185. (1999)
- [13] Remington 20th Edition, 852., Lippincott Williams & Wilkins (2003)
- [14] VIII. Magyar Gyógyszerkönyv, 1, 125-126., 805., Medicina Könyvkiadó (2003)
- [15] Müller B. W.: Suppositorien. Pharmakologie, biopharmazie und Galenik rektal und vaginal anzuwendender arzneiformen; Pharmazie in unserer Zeit 15(3) 91. (1986)
- [16] Sonali S. Bharate, Sandip B. Bharate, Amrita N. Bajaj: Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients; J. Excipients and Food Chem. 1(3) 4-26. (2010)
- [17] A. H. Kibbe: Handbook of pharmaceutical excipients, 4, 597-600 (2000)
- [18] Zuber M, Pellion B, Arnaud P, Chaumeil JC.: Kinetics of theophylline release from suppositories: Influence of physicochemical parameters. Int J Pharm. 47, 31-36. (1988)
- [19] Onyeji CO, Adebayo AS, Babalola CP.: Effects of absorption enhancers in chloroquine suppository formulations; Eur. J. Pharm. Sci., 9, 131-136. (1999)

- [20] Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E.: Effects of drug solubility on *in vitro* availability rate from suppositories with lipophilic excipients. *Pharmazie*, 55, 372-377. (2000)
- [21] Realdon N, Ragazzi E, Ragazzi E. Effect of drug solubility on *in vitro* availability rate from suppositories with polyethylene glycol excipients; *Pharmazie*, 56, 163-167. (2001)
- [22] P. S Mohanachandran, P. G Sindhumol, T. S Kiran: Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview; *Pharmacie Globale (IJCP)*, 1(4), 1-10. (2010)
- [23] R. Ambrus, M. Kata, I. Erős: Nifluminsav oldékonysági tulajdonságainak növelése ciklodextrin és polividon felhasználásával; *Acta Pharm. Hun.* 75(1) 31-36. (2005)
- [24] Sz. Berkó: Formulation of rectal suppositories containing diuretic drugs and their biopharmaceutical studies, PhD Thesis (2002)
- [25] P. dr. Csóka I.: Szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerformák tervezése és vizsgálata; MTA Könyvtár Repozitória, OTKA T046908 (2007)
- [26] M. Mosharraf, C. Nyström: The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of micro-sized practically insoluble drugs; *Int. J. of Pharm.*, 122(1-2), 35-47. (1995)
- [27] M.E.Aulton: *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design* 2nd Ed. 19-20., Churchill Livingstone (2002)
- [28] Rácz I., Selmeci B.: *Gyógyszertechnológia III.*, 350-356., Medicina Könyvkiadó (2001)
- [29] W. I. Higuchi: Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release processes, *J. Pharm. Sci.* 56, 315-324. (1967)
- [30] Jinno, J., Crison, J. R., Amidon, G. L.: Dissolution of ionizable water-insoluble drugs, the combined effect of pH and surfactant; *J. Pharm. Sci.* 89, 268-274. (2000)
- [31] Cyprian O., Amusa S., Chinedum P.: Effects of absorption enhancers in chloroquine suppository formulations; *Eu. J. Pharm. Sci.* 9, 131-136. (1999)
- [32] Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics* 11th Ed., McGraw-Hill, 460-462., (2006)
- [33] Remington: *The science and practice of pharmacy* 21st Ed., 878., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)
- [34] Révész P.: *Gyógyszertechnológia*, 256-259., Jatepress SZTE Szeged, (2007)
- [35] *European Pharmacopoeia 7.0*, 227-228., 233-234., 3370-3373., EDQM (2011)
- [36] *United States Pharmacopoeia and National Formulary XXX.*, 139-157. (2007)
- [37] Dalia G., Hanan R., Randa T.: Preparation and evaluation of fenoterol hydrobromide suppositories; *Drug Discoveries & Therapeutics.* 5(6), 311-318. (2011)
- [38] Happiness M.: Development and assessment of azithromycin paediatric suppository formulations, PhD Thesis (2006)
- [39] J. Hanaee, Y. Javadzadeh, S. Taftachi, D. Farid, A. Nokhodchi: The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories; *Il Farmaco* 59, 903-906. (2004)

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani tanszéki témavezetőmnek, Dr. Marosi György egyetemi tanárnak a feladatom megoldásához nyújtott segítségéért, hasznos tanácsaiért és szakmai észrevételeiért.

Ezúton szeretném megköszönni külső konzulensemnek, Dr. Máthé Tibornak a kitűzött érdekes témát, töretlen szakmai támogatását, segítségét és biztatását.

Külön köszönet jár továbbá Lászlóné Csapó Júliának, Erdőháti Zsókéknak, Keserű Mártának, valamint a TEVA Gyógyszergyár Zrt. debreceni gyárában a Generikus Kutatás-Fejlesztési Igazgatóság valamennyi dolgozójának, közvetlenségükért, így munkám kellemes hangulatban folyhatott és eredményesen zárulhatott.