

Módosított hatóanyagleadású (MR) szilárd gyógyszerformák a korszerű terápia szolgálatában

Nándori Beáta^{1,2}, Vizsy Balázs^{1,2}, dr. Bódis Attila², dr. Klebovich Imre¹ és dr. Antal István¹

Napjainkban a gyógyszeripar egyik leggyorsabban fejlődő területét jelentik az újszerű hatóanyag-felszabadító rendszerek (Novel Drug Delivery Systems – NDDS), amelyek közül legismertebbek a módosított hatóanyagleadású (MR) gyógyszerformák. Ezek a készítmények a gyógyszer hatékonyságának és tolerálhatóságának növelésével a beteg életminőségének javításán túlmenően, a hozzáadott szellemi érték (találmány) révén kivételessé tehetik a készítmény gyártójának helyzetét. A közlemény első részében bemutatjuk a per os alkalmazott módosított hatóanyagleadású szilárd készítmények alkalmazásának előnyeit és hátrányait, valamint főbb típusait (nyújtott, késleltetett és szakaszos hatóanyagleadású készítmények). A második részben összefoglaljuk számos példa segítségével az MR készítmények esetében alkalmazható különböző gyógyszer-technológiai megoldásokat (membrán-kontrollált rezervoár rendszerek, monolitikus mátrix rendszerek stb.).

Bevezetés

Az első módosított hatóanyagleadású (MR) készítményt, a Spansula kapszulát az 50-es években hozták forgalomba. Az elmúlt 30 évben az ilyen típusú orális készítmények száma dinamikusan növekedett (csak 2000 és 2005 között kb. 85%-kal), mára a forgalomban lévő allopatíás készítmények kb. 5–10%-át adják. Ma a gyógyszeripar egyik leggyorsabban fejlődő területe az újszerű hatóanyag-felszabadító rendszerek (Novel Drug Delivery System – NDDS) fejlesztésére irányul, ezt a területet angolul „Drug delivery industry”-nak is nevezik. Ezek a készítmények a gyógyszer hatékonyságának és tolerálhatóságának növelésével a beteg életminőségének javításán túlmenően, a hozzáadott szellemi érték (találmány) révén kivételessé tehetik a készítmény gyártójának helyzetét. Emellett a gyógyszergyártók számára fontos érdek, hogy a hagyományos kioldódású készítmény szabadalmának lejártá után az azonos hatóanyagú MR készítmény piacra bocsátása segíti piaci részesedésük fenntartását [1, 7].

Az áttekintésben bemutatjuk a per os alkalmazott módosított hatóanyagleadású szilárd készítmények alkalmazásának előnyeit és hátrányait, főbb típusait, illetve az előállításuknál alkalmazott technológiai megoldásokat.

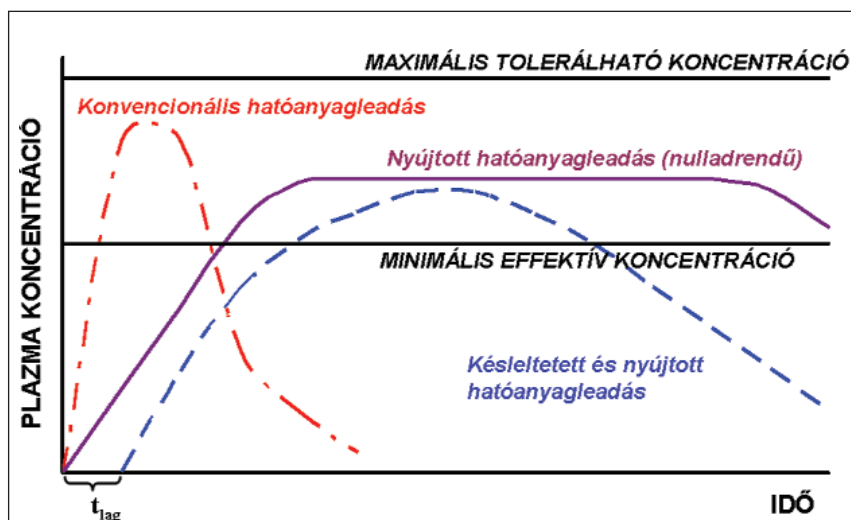
A gyógyszerformák kifejlesztésének tudományterülete jelentős fejlődésen ment át azon felismerésnek tulajdoníthatóan, hogy a hatóanyag gyógyszerformából történő felszabadulása („liberation”) meghatározza a gyógyszer sorsát a szervezetben, a későbbi – felszívódási („absorption”), megoszlási („distribution”), átalakulási („metabolism”), kiürülési („elimination”) – folyamatok befolyásolásával a gyógyszerhatást. A felsorolt folyamatok kezdőbetűiből alkotott LADME – rendszer szemléletén keresztül érthetjük meg a gyógyszer-tech-

nológia szerepének jelentőségét a hatásidőtartam és mellékhatások kialakulásának vonatkozásában [2].

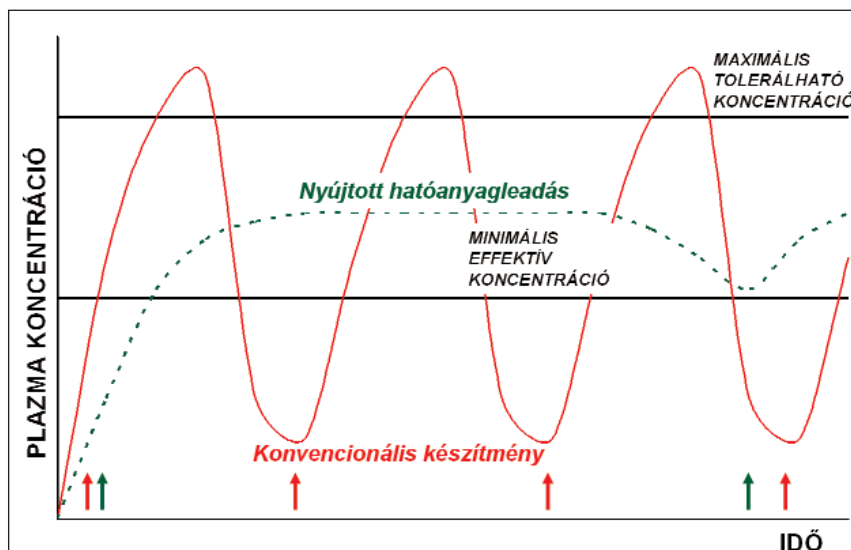
Hagyományos és módosított hatóanyagleadás

A hatóanyagleadás típusa szerint hagyományos (konvencionális, közvetlen) és módosított hatóanyagleadású gyógyszerformákat különböztetünk meg (1–2. ábra) [1, 3].

A hagyományos hatóanyagleadású (conventional release, immediate release, IR) készítmények jellemzője, hogy a hatóanyag felszabadulását nem módosították szándékosan különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással. Emiatt a hatóanyag szervezetben való viselkedése (vérkoncentráció időbeni változása, hatástartam, kialakuló mellékhatások) alapvetően csak annak anyagi tulajdonságaitól függ. Azonban a gyógyászatban alkalmazott sokféle hatóanyag nagyon különböző tulajdonságokkal rendelkezhet (pl. a pentoxifillin eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 1,6 óra, a D-vitaminé 960 óra), és sokszor nem felel meg kielégítően a terápiás célnak (pl. egész nap egyenletes vérnyomást/vérszintet biztosítson). A hatóanyag sokszor túl gyorsan szabadul fel a gyógyszerformából, melynek következtében a vérszintje a toxikus szint fölé kerülhet, ahol nagy valószínűséggel alakulnak ki mellékhatások (pl. a hagyományos nifedipin készítmények bevétele után a magas vérszint hirtelen vérnyomásesést és reflex tachycardiát okozhat) [4]. A hatóanyag szervezeten belüli kiürülése során a vérszint relatíve gyorsan csökkenhet a minimális hatékony koncentráció (MEC) alá, amely a farmakodinámiai hatás megszűnéséhez vezethet. Tartós szedésnél még ezt megelőzően újabb adag bevétele válik szükségessé. Ha ez hamar következik be, akkor a készítményt gyakran kell ada-



1. ábra: Konvencionális és módosított hatóanyagleadású készítmények vérszint-idő görbéinek összehasonlítása egyszeri adagolás esetén



2. ábra: Konvencionális és módosított hatóanyagleadású készítmények vérszint-idő görbéinek összehasonlítása ismételt adagolás esetén. A nyílak a gyógyszerbevitel időpontját jelzik.

golni, ami kényelmetlen és csökkenti a beteg együttműködését [4].

Ezzel szemben a módosított hatóanyagleadású (angol elnevezésük: modified release, MR) készítmények esetén különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással eléri, hogy a hatóanyagleadás sebessége és/vagy helye eltérjen az azonos módon alkalmazott, IR készítményekétől. Így teljesül az IR gyógyszerformák által nem biztosított terápiás vagy kényelmi célkitűzés.

Természetesen ilyen módosításra csak azoknál a hatóanyagoknál van szükség, amelyeknél a hatóanyag saját (intrinsic) felszabadulásának üteme nem megfelelő.

Az MR készítmények nevében sokszor néhány betűs rövidítés utal a hatóanyagleadás módosítására (pl.

MR, CR, XL, stb.), a leggyakoribb rövidítéseket az **I. táblázatban** foglaltuk össze.

Az MR tablettákkal kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a hatóanyagleadást módosító mechanizmus működése érdekében nem szabad őket széttörni vagy szétrágni. Általában nem szabad őket felezni sem akkor, ha a hatás elnyújtása vagy késleltetése olyan megoldással vagy réteggel történik, amit az eltörés megbont (pl. filmbevonat).

Ugyanakkor, bizonyos esetekben felezhetők a tabletták, pl. ha a szemcsék egyenként rendelkeznek bevonattal vagy a hatóanyagot egyenletes eloszlásban kioldódást szabályozó mátrix tartalmazza. A tablettákon lévő filmbevonat nem minden esetben gátolja a felezhetőséget, mivel sokszor nem befolyásolja a hatóanyag felszabadulását, hanem egyéb funkciója van (esztétikai, ízfedés, hatóanyag védelme a tárolás során). A kérdést bonyolítja, hogy a készítmény betegtájékoztatóján, illetve alkalmazási előíratban szereplő összetételéből sokszor nem lehet eldönteni, hogy pontosan milyen technológiával készült. Természetesen a tabletták felezhetőségét a hatóanyagleadást szabályozó technológiai megoldásokon kívül más tényezők is gátolhatják, pl. a nagyon kis tablettaméret, különleges alak, szűk terápiás index stb. A **II. táblázatban** példákat tüntettünk fel felezhető és nem felezhető készítményekre az alkalmazási előíratok alapján [5].

MR készítmények típusai

A módosított hatóanyagleadású készítményeken belül az Európai és a Magyar Gyógyszerkönyv három típust különböztet meg: nyújtott, késleltetett és szakaszos hatóanyagleadású gyógyszerformákat [3, 6].

Nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerformák

A nyújtott hatóanyagleadású készítmények különlegesen tervezett összetételnek és/vagy gyártási eljárásnak köszönhetően lassabban adják le a hatóanyagot,

I. táblázat

**Gyógyszerkészítmények neveiben előforduló rövidítések jelentése és példák az alkalmazási előiratok alapján
(Gyógyszer Kompendium 2005.)**

Rövidítés	Teljes angol kifejezés	Jelentése	Példa	A példa szokásos adagolási rendje
MR	modified release	módosított hatóanyagleadás	Diaprel MR	1x (reggel)
CR ER SR XL	controlled release extended release sustained release extra long	nyújtott hatóanyagleadás	Tegretol CR Efectin ER Xanax SR Cardura XL	2–3x 1x 1–2x 1x
ZOK, Z	zero order kinetics	nulladrendű kinetikájú (egyenletes) hatóanyag-felszabadulás	Betaloc ZOK	1x (reggel)
OD*	once daily	napi egyszeri adagolás	Ciplox OD	1x
Uno/ Duo		napi egyszeri/ kétszeri adagolás	Klacid UNO Augmentin DUO	1x 2x
Duo		hatóanyag kétféle pellet formában van a készítményben	Diclofenac Duo Pharmavit	1–2x
GITS	gastro-intestinal therapeutic system	gasztrointesztinális terápiás rendszer	Adalat GITS	1x
HBS	hydrodynamically balanced system	hidrodinamikailag kiegyensúlyozott rendszer (úszó gasztroretentív gyógyszerforma)	Madopar HBS	3x

A *-gal jelölt rövidítés csak külföldön forgalmazott készítmény nevében szerepel

mint az azonos módon alkalmazott, hagyományos hatóanyagleadású készítmények. A Ph. Eur. a „*prolonged*” és „*extended release*” angol kifejezéseket tekintti egyenértékűnek a nyújtott hatóanyagleadással, de a „*controlled release, controlled delivery, slow release, sustained release, extra long, retard*” kifejezések is elterjedtek a szakirodalomban [3, 4, 6].

Legfontosabb előnyeik közé tartozik, hogy csökkentik a mellékhatások veszélyét, mivel a vérszint nem éri el a toxikus szintet (maximálisan tolerálható dózis, MTD). Másrészt hosszabb időn át fenntartják a terápiás hatást, így ritkább adagolást igényelnek. A kettő

együtt lényegesen javítja nemcsak a beteg életminőségét, hanem együttműködését is a kezelés során.

A tartós hatás miatt képesek ébredés után közvetlenül időzítve is hatékony vérszintet biztosítani, aminek különösen nagy jelentősége van pl. reumatoid arthritissnél az ízületek reggeli merevsége esetén [4, 7, 8].

A nyújtott hatóanyagleadású készítmények csoportján belül általában a legjobb terápiás hatékonyságot a folyamatos és egyenletes (nulladrendű) hatóanyagleadást biztosító gyógyszerformák mutatják. Ebben az esetben a kioldódási sebesség és az eliminációs sebesség egyensúlya egyenletes plazmaszintet biztosít (plató fázis).

Ugyanakkor a nyújtott hatóanyagleadású készítmények alkalmazásának vannak hátrányai is. Mivel hatóanyagtartalmuk általában magasabb, ezért a nyújtott hatóanyagleadást biztosító mechanizmus zavara (pl. filmbevonat sérülése, tablettá integritásának megszűnése) gyorsabb hatóanyag-kiáramlást, ezáltal toxikus vérszintet eredményezhet. Ebből a szempontból előnyösebbek a multipartikuláris gyógyszerformák, pl. pelletek, minitabletták. Nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerforma esetén a magasabb hatóanyagtartalom és a speciális segédanyagok miatt a tabletták mérete általában nagyobb, mint a konvencionális tablettáké, ami nehezíti a nyelést és a gyomor-bél rendszeren való továbbhaladást. Ezért fontos az előírás szerinti alkalmazás (pl. szükséges mennyiségű folyadék a bevételhez). Pl. a retard kálium tablettakészítmények helyi szövetkárosodást okozhatnak azoknál a betegeknél, akiknél a bélmotilitás patológiás okból vagy más gyógyszer ha-

II. táblázat

Példák Magyarországon forgalomban lévő felezhető és nem felezhető készítményekre az alkalmazási előiratok alapján (Gyógyszer Kompendium 2005.)

Felezhető	Nem felezhető
Betaloc ZOK	Adalat GITS
Isoptin SR (kivéve E)	Cardura XL
Sinemet CR	Contramal retard
Convulex retard	Ceclor retard
Retafyllin retard	Corinfar (UNO) retard
Theospirex retard	Diaprel MR
Metoprolol Z	Kálium-R
Tegretol CR	Klacid UNO, XL
	Pretanix retard
	Trental
	Nitromint retard

tására lecsökkent [4]. A nyújtott hatóanyagleadású készítmények alkalmazásának további hátrányai [7]:

- a hatóanyagleadás ütemét a hagyományos gyógyszerformákhoz képest jobban befolyásolja az elfogyasztott étel, illetve a gasztrointesztinális tranzit idő (az az időtartam, amely alatt a készítmény, illetve hatóanyag áthalad a GI-traktuson);

- a hatás egyes esetekben később kezdődik.

A hosszú biológiai felezési idejű hatóanyagoknál általában abban jelentkezik klinikai előny a nyújtott hatóanyagleadású készítmény alkalmazásából, hogy jobb a tolerálhatóság, kevesebb a mellékhatás. Bizonyos esetekben viszont a nyújtott hatóanyagleadású készítmények kis eliminációs félidejű hatóanyagok esetében sem rendelkeznek kifejezett előnyökkel:

- nagy terápiás szélességű hatóanyagoknál, amennyiben a vérszint a teljes adagolási intervallum során a minimális effektív koncentráció felett marad;

- rövid biológiai felezési idejű hatóanyagoknál, amelyek farmakológiai hatását bizonyos mechanizmusok késleltetik:

- szöveti kötődéssel rendelkező ACE inhibitorok;
- irreverzibilis hatásmechanizmusú hatóanyag, pl. a vérlemezke-ciklooxigenáz gátló aspirin;
- ha a farmakológiai válasz és a vérszint közötti kapcsolat viszonylag gyenge vagy a vérszint a dózis-hatás görbe plató szakaszán helyezkedik el (pl. tiazidok magas vérnyomásban);
- a hatóanyag farmakológiailag aktív metabolit(ok)ká alakul, amelyeknek hosszabb a biológiai felezési ideje, mint az anyavegyületnek, pl. quinapril, tamoxifen, trandolapril, venlafaxin [4].

A hagyományos gyógyszerformáról a nyújtott hatásúra való áttérésnél az orvos általában a napi dózist veszi alapul. Egyes esetekben a megfelelő terápiás hatékonyság a nyújtott hatású készítmény alacsonyabb dóziséval is elérhető [4]. A nyújtott hatású készítmények komplexitása és nagyobb egyének közti és egyénen belüli variabilitása miatt meg kell győződni arról, hogy az átállástól várt pozitív hatás (ritkább adagolás, csökkenő mellékhatások) valóban megvalósul-e.

Késleltetett hatóanyagleadású gyógyszerformák

A késleltetett hatóanyagleadású készítmények (*delayed release*) hatóanyag-felszabadulását különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással késleltetik, így a hatóanyag kioldódása egy véges időérték (*lag time*, t_{lag}) után indul csak meg. A vérszint csúcserőke (C_{max}) későbbi időpontban jelentkezik. Ide tartoznak a bélben oldódó, illetve gyomornedv-ellenálló (gasztrorezisztens) granulátumok, kapszulák, tableták [4]. A késleltetett hatóanyagleadású készítményekkel nem az a közvetlen cél, hogy a hatást elnyújtsuk, hanem az, hogy a hatóanyag-felszabadulás időbeli illetve helybeni eltolódásával egyrészt a nem kívánatos

folyamatokat (a gyomornedv károsítja a hatóanyagot vagy a hatóanyag károsítja a gyomornyálkahártyát) megakadályozzuk, illetve ha a hatás kívánt helye egy későbbi bélszakasz, pl. a vastagbél, akkor elérjük azt, hogy a hatóanyag ne szabaduljon fel egy korábbi bélszakaszban, ahol károsodhat.

Szakaszos hatóanyagleadású gyógyszerformák

A szakaszos hatóanyagleadású készítmények (*pulsatile release*) hatóanyagleadása az összetételnek illetve gyártási eljárásnak köszönhetően egymást követő szakaszokban történik. A hatóanyagleadásban szünetek közbeiktatása például a következő esetekben kívánatos:

- olyan életfunkcióknál, amelyek cirkadián ritmust követnek: hormonok (renin, aldosteron, kortizol) elválasztása, gyomor savtermelése, gyomorürülés sebessége, gyomor-bél rendszer vérrellátása;

- olyan betegségeknél, tüneteknél, amelyek súlyossága a nap során változik: asztma, myocardialis infarktus, angina pectoris, fekély, magas vérnyomás;

- olyan hatóanyagoknál, amelyekkel szemben tolerancia alakul ki, ha folyamatosan jelen vannak a hatás helyén (pl. nitrátok).

Számos uni- és multipartikuláris megoldás született szakaszos hatóanyagleadású készítményre: többretegű tabletta, hatóanyagot tartalmazó és nem tartalmazó rétegek váltakozása a kapszulatokon belül, illetve egy kapszulába töltött, különféle mértékben késleltetett kioldódású részecskék. Ezek nagy részét még csak in vitro körülmények között vizsgálták, a szervezetben való viselkedésükről nagyon kevés ismerettel rendelkezünk [9].

MR készítmények gyógyszer technológiai megoldásai

Az MR készítményeket a hatóanyag-felszabadulást biztosító gyógyszerforma felépítése illetve a hatóanyagleadást szabályozó fizikai-kémiai mechanizmus típusa szerint is csoportosíthatjuk. Módosított hatóanyagleadású per os gyógyszerformák szerkezetük alapján általában két csoportba sorolhatók:

- **rezervoár rendszerek**, amelyeknél a hatóanyagot a készítmény egy meghatározott része mint „raktár” tartalmazza és attól elkülönül a hatóanyagleadást szabályozó membránburok;

- **monolitikus mátrix rendszerek**, amelyeknél a hatóanyag egyenletesen eloszlva található az egységes és összetartó szerkezettel rendelkező „mátrix”-ban.

Az alapvető különbség a *membrán kontrollált rezervoár rendszerek* és a *monolitikus mátrix rendszerek* között, hogy előbbieken a szabályozó membránt alkotó segédanyag a hatóanyagraktárként szolgáló rész felületét burkolja, míg utóbbiak esetében a szabályozó segédanyag a rendszer egységes építőköve.

A hatóanyagleadást szabályozó alapvető mechanizmusok elsődlegesen a diffúzió és az oldódás. A végbemelő folyamatok általában a rendszer hidratációjával kezdődnek, mint például hidrokolloidok duzzadása illetve polimerben alkalmazott jól oldódó alkotórészek oldódása csatornaképzés céljából. Ennek eredményeként víz, mint kioldóközeg diffundál be a rendszerbe, megtörténik a hatóanyag legalább részleges oldódása, majd az oldott hatóanyag gyógyszerformából kifelé irányuló diffúziójával ténylegesen végbemegy a kioldódási folyamat. A fenti részfolyamatok megvalósulhatnak párhuzamosan, illetve egymást követően is. A folyamatok hajtóereje a koncentrációkülönbség a hatóanyag diffúziója és a víz gyógyszerforma belseje felé irányuló penetrációja esetén egyaránt. Az oldódás és diffúzió folyamata megfelelő segédanyagok alkalmazásával jellemzően befolyásolható.

Membrán-kontrollált rezervoár rendszerek

Membrán-kontrollált rezervoár rendszerek klaszikus példája a gasztrorezisztens gyógyszerforma, amelyek esetében az intesztinoszolvens polimer bevonat oldódása biztosítja a késleltetett hatóanyagleadást.

Ugyanakkor nyújtott hatóanyagleadás céljából korszerű megoldás a bevont pellet mint többegységes gyógyszerforma kapszulában (pl. Kaldyum[®], Efectin ER[®], Olicard[®]). Ilyen készítményekben hatóanyagleadást szabályozó membránként általában vízdoldhatatlan, de ugyanakkor permeabilis, tehát lassú diffúziót megengedő polimereket használnak (pl. Eudragit[®] NE, RL, RS és etilcellulóz). A bevonat vastagságának és összetételének adalékokkal (pl. lágyítókkal, porusképzőkkel) történő változtatásával a hatóanyag kioldódásának sebessége szabályozható. További lehetőség, hogy egy kapszulatokba különböző bevonattal illetve hatóanyagleadási sebességgel rendelkező pelleteket töltve (pl. Diclofenac DUO[®] kapszula) alakítható ki a hatóanyag-felszabadulás kívánt üteme. Nyilvánvalóan a készítményeket nem szabad szétrágni, mivel a bevonat sérülése miatt a hatóanyag felszabadulásának sebessége többszörösére növekszik.



3. ábra: Clarinase[®] tabletta felülete és oldalsó keresztmetszete

A pelletek tablettákká is préselhetők, és ebben az esetben a tablettán belül minden egyes bevont pellet, mint különálló membrán-kontrollált hatóanyagleadó rendszer működhet. Ennek köszönhetően pl. a Betaloc ZOK[®] tabletta felezhető, de ugyanakkor nem porítható vagy rágható szét.

Mátrix rendszerek

Mátrix rendszerek létrehozhatók hidrofíli és vízdoldhatatlan segédanyagok felhasználásával egyaránt. Hidrofíli mátrix rendszerekben a keresztterhálós polimerek duzzadása valódi gélstruktúrát eredményez, de elegendő lehet a diffúzió lassítására sűrű, viszkózus rendszer kialakulása is pl. hidroxipropil-metilcellulózból illetve hidroxietilcellulózból. A Nitromint[®] retard tablettában pl. keresztterhálós karboxi-polimetilén (Carbomer) és polivinil-pirrolidon (kopovidon) építi fel a hidrofíli vázát.

Ha a mátrix vízdoldhatatlan polimerből épül fel, akkor a hatóanyagleadás szempontjából meghatározó tulajdonság lesz a porozitás, mert a diffúzió leggyakrabban a víz által kitöltött pórusokon keresztül mehet végbe. Más esetekben a polimer vázstruktúra megfelelő ütemű eróziója teszi lehetővé, hogy a kioldó közeg hozzáférjen a még szilárd állapotban lévő hatóanyaghoz (pl. Retafyllin[®] tabletta). Az *erózió* korlátozódhat a rendszer felületére, de érintheti a mátrix kisebb tömegét is. Jellemzően hidrofób mátrixok (pl. Kalium R[®], Kalium Durules[®] tabletta) kialakítására lehet szükség jól oldódó sók esetében, amikor viasz és más komponens (pl. sztearin, cetilalkohol, polivinil-butirát), illetve paraffin szerepel mint fontos segédanyag.

Meg kell jegyeznünk, hogy az esetek többségében a készítményeket nem sorolhatjuk be kizárólagosan egy-egy típusba a hatóanyagleadást szabályozó mechanizmus szempontjából, a kioldódás gyakran bonyolult, mert a szabályozó mechanizmusok (*diffúzió, oldódás, erózió*) összekapcsolásán alapszik [4, 7, 11].

Különleges megoldás az úgynevezett többrétegű tabletta, amelynek külső rétege konvencionális hatóanyagleadású, a belső mag pedig diffúzió-kontrollált réteggel van ellátva. Így fix terápiás kombinációk egy készítményben alkalmazhatók, akkor is, ha a hatóanyagok különböző farmakokinetikai tulajdonsággal rendelkeznek. Példa erre a Zyrtec-D[®] tabletta (cetirizin, pszeudoefedrin), valamint a Clarinase[®] tabletta (loratadin, pszeudoefedrin). Ezeknél a készítményeknél a második generációs antihisztaminok hosszú biológiai felezési ideje nem igényli a nyújtott hatóanyagleadást, így ezek teljes egészében a külső, konvencionális rétegben helyezkednek el (**3. ábra**), míg a rövid felezési idejű pszeudoefedrin egy része a belső, bevonnattal ellátott magban van [12].

A Geomatrix védjegyzett néven ismert és szabadalmaztatott technológiai eljárás (Skye Pharma Plc.,



4. ábra: Adalat GITS® tabletta felülete és keresztmetszete a nyílással, valamint a tablettán lezajló változások demineralizált vízben 5, illetve 18 óra után.

USA) szintén többretegű tablettára vonatkozik, amelyben a hatóanyagot egy középső mátrix réteg tartalmazza alulról és felülről barrier (takaró) rétegek által határolva. A hatóanyag felszabadulása kezdetben a tabletta oldalán, később a barrier rétegek fokozatos erodálódásával a mátrix mag teljes felületén történik. A levodopát és karbidopát tartalmazó Sinemet CR® tablettában, polivinil-acetát-krotonsav és HPMC kombinált alkalmazásával a textúra lassú erodálódásával szabadul fel a két hatóanyag. Ennél a terméknel a betegek azt tapasztalhatják, hogy a hatás a reggeli bevételt követően csak több óra elteltével jelentkezik a késleltetett hatóanyagleadás miatt [1, 7, 10].

Ozmotikus pumpa elven alapuló hatóanyagleadó rendszerek

Ezen az elven működő készítmények az ozmotikus nyomáskülönbséget alkalmazzák mint a hatóanyag felszabadítás hajtóerejét. Legegyszerűbb formájuk egy ozmotikusan aktív, hatóanyagot tartalmazó magból és félig áteresztő tulajdonságú burokból áll. A burkoló membránrétegen egy jól definiált méretű nyílást vágunk általában lézerrel, amelyen keresztül végbemehet a hatóanyag kiáramlása. Amikor a tabletta bekerül az emésztőnedvbe, a víz áthatol a félig áteresztő hártán és feloldja a hatóanyag egy részét. Az oldott hatóanyagot tartalmazó tér és a tabletta környezete között ozmotikus gradiens alakul ki, ez a hajtóereje a hatóanyag leadásának. Ez az ún. „elementary osmotic pump” (EOP) technológia, melynek kifejlesztése Felix Theeuwes (Alza Corp., USA) nevéhez fűződik. Ma már számtalan módosítása, továbbfejlesztése létezik. A jelenleg forgalomban lévő termékekben leggyakrabban a „push-pull” típusú ozmotikus rendszert alkalmazzák. Ilyen kétrétegű tablettában (pl. Cardura XL® és Adalat GITS® tabletta) a felső, a nyíláshoz közel eső réteg a

farmakont és ozmotikus ágenst (pl. NaCl) tartalmazó mag, míg az alsó réteg meghatározott duzzadási tulajdonságú hidrokolloid komponens. A hatóanyagleadás az alsó réteg duzzadása által vezérelve, a hatóanyag sűrű szuszpenziójának nyíláson át történő kiperéselődésével (4. ábra) történik [7, 11].

Különleges MR gyógyszer technológiai lehetőségek

Ioncserező gyanták

Az ioncserező gyanták felületének tulajdonságai nagy mértékben függenek a pH-tól, ezért ha a hatóanyagot megfelelő ioncserező gyantához kötik, a gyomor-bél rendszer különböző pH értékű szakaszain különböző mértékben fog kötődni a gyantához, és a kívánt helyen leválik róla [7].

Gasztroretentív készítmények

Általánosan kijelenthetjük, hogy a nyújtott hatóanyagleadású készítmények kioldódási tulajdonságai tovább optimálhatók, ha a gyomor-bél traktusban töltött időtartam megnyúlik, oly módon, hogy az abszorpció ablaknál (a gyomor-bél rendszernek az a sokszor igen rövid szakasza, ahol a hatóanyag képes felszívódni) vagy az azt megelőző szakaszban hosszabb időt töltsön a készítmény, mint amennyi időt a természetes bélperisztaltika lehetővé tenné. Ha a hatóanyag a gyomorból vagy a vékonybél első szakaszából szívódik fel, vagy stabilitása csak alacsony pH-n megfelelő, akkor jön szóba a gasztroretentív (hosszú ideig a gyomorban tartózkodó) készítmény formulálása [11].

A gasztroretentív tulajdonság többféle módon valósulhat meg [13]:

- a készítmény a gyomortartalom felszínén úszik vagy a gyomortartalomban lebeg,
 - duzzadás eredményeként olyan mértékű térfogatnövekedés történik, mely megakadályozza, hogy a készítmény egy bizonyos időn belül elhagyja a gyomrot,
 - a készítmény olyan muko-/bukoadhezív (nyálkahártyához tapadó) tulajdonságú segédanyagokat tartalmaz, melytől meghatározott ideig a gyomorfallhoz tapad.
- Számos gyógyszer-technológiai megoldás alkalmazható gasztroretentív készítményeknél:
- alacsony sűrűségű préselvény,
 - duzzadó komponensek okozta sűrűség csökkenés,



5. ábra: Madopar HBS® kapszula vízbe helyezés előtt és 5 órával utána

- duzzadó komponensek okozta jelentős térfogat növekedés,
- impregnált kapszulatok + duzzadó tulajdonságú segédanyagok (Madopar HBS® kapszula, **5. ábra**),
- gázképző segédanyagok,
- muko-/bukoadezív segédanyagok.

Összefoglalás

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a módosított hatóanyagleadású készítmények számos előnyt kínálnak a beteg számára terápiás előnyök, kényelem és compliance szempontjából. Bár azoknak a hatóanyagoknak az aránya, melyeknél a módosított hatóanyagleadás klinikailag szignifikáns előnyökkel bír, korlátozott. Alapvető kritérium, hogy a bevétel frekvenciája csökkenjen és/vagy a mellékhatás profil jobb legyen, mint a konvencionális készítménynél. Más esetekben gyakran szabaddalmi szempontok állnak a módosított hatóanyag leadású készítmény piaci bevezetésének háttérében.

AJÁNLOTT IRODALOM

[1] Antal I.: A hatóanyag orális felszívódásának előrejelzésére alkalmazott kioldódás vizsgálatok biofarmáciai vonatkozásai. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 71, 280–288 (2001)

[2] Kiss D., Zelkó R.: Gasztroretentív hatóanyag-leadó rendszerek jellemzése. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 75, 169–176 (2005) (Az irodalomban 13. számmal)

[3] Rácz I., Selmeczi B.: Gyógyszer-technológia I–III, Medicina, Budapest, 2001. (Az irodalomban 2. számmal)

IRODALOM

Az 1–13. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

B. Nándori, B. Vizsy, A. Bódis, I. Klebovich and I. Antal: **Modified-release solid dosage forms in modern therapy**

Novel Drug Delivery Systems (NDDS) present one of the most rapidly developing field of pharmaceutical industry today, among which modified release (MR) dosage forms are the most well-known. These compositions allow patients increased quality of life through effectiveness and tolerability and they provide manufacturers a unique situation through special benefits of intellectual property. In the first part of this paper we introduce the advantages and disadvantages of application of MR solid oral dosage forms and their major categories (prolonged, delayed and pulsatile release). In the second part, several pharmaceutical technological solutions are demonstrated with examples (membrane controlled reservoir systems, monolithic matrix systems, etc.).

¹Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, Högyes Endre u. 7. – 1092

²Richter Gedeon Rt, Készítményfejlesztési Főosztály, Budapest, Gyömrői út 19–21. – 1103

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar közleménye a 75, 70, 65, 60 és 50 éve végzett gyógyszerészek részére

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara örömmel ápolja azt a hagyományt, hogy volt diákjainak **jubileumi díszoklevelet** adományoz.

Tájékoztatjuk azokat a gyógyszerészeket, akik diplomájukat az Egyetem jogelődjénél, a Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetemen, a Pázmány Péter Tudományegyetemen, illetve a Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1931-ben, 1936-ban, 1941-ben, 1946-ban, illetve 1956-ban szerezték meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, a gránit, a rubin, a vas, a gyémánt, illetve az arany díszoklevél elnyerése érdekében **2006. május 20-ig** a Gyógyszerésztudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.) nyújthatják be kérelmüket.

A kérelemben kérjük feltüntetni az oklevél keltét, a diplomában szereplő nevet, rövid szakmai életrajzot és értesítési címet.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban telefonon (266-0449), levélben (a fenti címen) vagy letölthető a Kar honlapjáról www.gytk.sote.hu.

Keresek megvételre a **Richter Gedeon** gyógyszergyárral és az alapító személyével kapcsolatban mindenfajta dokumentumot, fényképet, relikviát (gyógyszerdoboz, ajándéktárgy) és papírrégiséget (reklám, plakát, részvény, naptár, számla stb.). Telefon: 06-70-388-2153.

A keresett könyvek:

dr. Szarvasházi Judit: A magyar gyógyszerészet reklámtörténete 1945-ig (Galenus, 1999)

Prof. dr. Zalai Károly: A magyar gyógyszerészet nagyjai (Galenus, 2001)

Pillich Lajos: Chemical Works of Gedeon Richter Ltd. (Medicina, 1976)