

A szilárd gyógyszerformákban alkalmazott segédanyagok

Dr. Bajdik János, Kósa Annamária és ifj. dr. Regdon Géza

A gyógyszerkészítési munka során a gyógyszerész feladata a hatóanyagból és a rendelkezésre álló segédanyagokból az optimális hatékonyságú, stabil gyógyszerforma előállítása. Az utóbbi időben az originális fejlesztés költségeinek drámai növekedése miatt egyre gyakrabban találkozunk a régi bevált hatóanyagok új formában történő megjelenésével. Ennek a folyamatnak köszönhetően a gyógyszer-technológia igen dinamikus fejlődést mutat és ezáltal egyre nagyobb kihívások elé állítja a gyógyszer formulálásával foglalkozó szakembereket. Ezen célok eléréséhez a technológiai megoldások fejlődésével párhuzamosan az alkalmazott segédanyagok funkciójának és választékának is bővülnie kell.

Mielőtt a segédanyagokat részletesen megismernénk szükséges ezen anyagokat definiálni. A Ph. Hg. VIII. szerint „*Segédanyagnak nevezzük – a hatóanyag(ok)on kívül – minden olyan összetevőt, amelyet a gyógyszerkészítmény tartalmaz, vagy amelyet előállításához felhasználtak. A segédanyag szerepét tekintve lehet: a hatóanyag(ok) hordozója (vivőanyag vagy készítményalap) vagy a hordozó egyik összetevője, és alkalmazhatják azzal a céllal, hogy befolyásolják a termék stabilitását, biofarmáciai profilját, küllemét és felhasználhatóságát a beteg számára, továbbá hogy megkönnyítse a termék előállítását. Egy-egy gyógyszerkészítmény előállításához általában többféle segédanyagot használnak.*” [1]

A fenti definíció két újabb fogalmat (vivőanyag és készítményalap) említ, amelyek tisztázása mindenképpen szükséges. „*Vivőanyagnak nevezzük a folyékony halmazállapotú készítmények hatóanyagának/hatóanyagainak egy vagy több segédanyagból álló hordozóját*”; illetve „*Készítményalapnak (basis) nevezzük a féliszilárd vagy szilárd halmazállapotú készítmények hatóanyagának/hatóanyagainak egy vagy több segédanyagból álló hordozóját.*” [1]

A segédanyagok kiválasztásakor egyaránt ismerni kell a hatóanyag tulajdonságait és mennyiségét, a gyógyszerforma alkalmazási területét és a formuláláshoz alkalmazott technológiai eljárást [2]. A segédanyaggyártók felismerve a gyógyszertechnológusok igényeit, az adott felhasználási területnek megfelelően előállított termékekkel jelennek meg a piacon, így pl. a granuláláshoz, a tablettázáshoz vagy az inhalációs készítmények előállításához különböző, az adott területhez ideális tulajdonságokkal rendelkező laktóz mintákat állítanak elő [3].

Alapvető, hogy a segédanyagokból csak annyit és olyan mennyiségben használjunk, ami a gyógyszerforma előállításához mindenképpen szükséges.

A terápiában alkalmazott gyógyszerformák döntő többségét a szilárd gyógyszerformák alkotják, ezért összefoglalásunkban az ezen a területen alkalmazott segédanyagokat kívánjuk bemutatni. Erre azért is van nagy szükség, mivel a fent említett fejlesztések következtében dinamikusan nő ezen segédanyagok száma és ezek az additívek az adott gyógyszerformánál tételesen felsorolva a közforgalomban dolgozó gyógyszerészek számára is elvileg ismertek [4]. A segédanyagok alkalmazásával kapcsolatos információk abban az esetben lehetnek igazán hasznosak, ha naprakészen ismerjük a technológiai lehetőségeket és a nélkülözhetetlen segédanyagokat, továbbá tudjuk, hogy ezek hogyan befolyásolják az adott termék alkalmazhatóságát.

A szilárd gyógyszerformák közé sorolhatók a porok és porkeverékek (perorálisan alkalmazott porok, hintőporok, pezsgőporok), a granulátumok és pelleték (konvencionális, bevont, pezsgő), a tabletták (konvencionális, mátrix, bevont, pezsgő) és a kapszulák (kemény, lágy) egyaránt.

A segédanyagokat többféle szempont szerint lehet csoportosítani. Elsősorban a gyógyszerformában betöltött szerepük szerint osztályozzák őket. Jelen összeállításban is ezt az osztályozást alkalmazzuk, de – mint valamennyi kategorizálás – ez sem tekinthető teljesen pontosnak, mivel átfedések vannak a különböző csoportok között. A közleményben először azokat az anyagokat emeljük ki, melyek a konvencionális gyógyszerformák előállításához szükségesek, majd a bevonáshoz használt és a programozott hatóanyag-felszabadulást biztosító komponensek, végül pedig a kapszulatokban alkalmazott komponensek kerülnek részletezésre.

1. Hagyományos hatóanyag-leadású szilárd gyógyszerformákhoz alkalmazott segédanyagok

1.1 Töltőanyagok

Töltőanyagokat akkor használunk, ha az adott gyógyszerformában a hatóanyag mennyisége csekély. Ezeknek a segédanyagoknak a jelentőségét az a tény is növeli, hogy egyre nagyobb számban jelennek meg azok a hatóanyagok, melyeknek az egyszeri hatásos dózisa még az 1 mg-ot sem éri el, miközben általában

50 mg-nál nagyobb össztömegű tabletták előállítására javasolt [5].

A leggyakrabban a glükózból és galaktózból álló diszacharidot, a *laktózt* alkalmazzuk töltőanyagként [6]. Az α -laktóz vízmentes és monohidrát, a β -laktóz viszont csak vízmentes formában fordul elő és mind amorf, mind kristályos formában alkalmazhatók. Az amorf laktóz gyorsabban feloldódik és jobb kompatibilitási tulajdonságokkal rendelkezik, mint a kristályos. Alkalmazása a TSE (BSE) problémák, illetve a növekvő mértékű laktóz intolerancia miatt visszaszorulóban van, különösen a skandináv államokban és Japánban. Töltőanyagként még más cukrok (*glükóz*, *szacharóz*, *maltóz*) és cukoralkoholok (mannit, szorbit, xilit, maltit, isomalt) is alkalmazhatók, amelynek során – a feldolgozhatóságon kívül – többek között figyelembe kell venni a tolerálhatóságukat is. Kedvező ízük miatt igen népszerűek a szublingvális, bukkális és rágótablettákban. A *glükózt* ezen kívül előszeretettel alkalmazzák vaginális tablettákban és a mannit igen jó töltőanyag injekciós oldatok előállításához használt készítmények formulálásakor. A *xilit* és a *maltóz* főleg rágótablettákban szerepel, a nedvszívó tulajdonságú *szorbit* pedig olyan készítményekben, amelyek kiszáradásra hajlamosak.

A különböző *cellulózok* igen jól alkalmazhatók töltőanyagként, különösen közvetlen tablettázáskor. A glükóz-molekulákból felépülő polimer *örölt* és *mikrokristályos* formában egyaránt előfordul. A szintén glükóz-egységeket tartalmazó keményítőket (pl. a kukorica-, burgonya- és rizskeményítőt) is lehet használni erre a célra. A részben hidrolizált (gélesített) keményítőket (Starch 1500, Lycatab C) is célszerű megemlíteni, amelyeket az utóbbi években kapszulák esetében önmagukban is alkalmaznak töltőanyagként.

Szervetlen sók is használhatók ebben a csoportban. Nem duzzadó komponensként hidrofób tulajdonságú mátrixok előállításához és a hagyományos gyógyszerformáknál egyaránt népszerű a *kalcium-hidrogénfoszfát* (dihidrát és anhidrát). Speciális esetben a *kalcium-karbonátot*, a *kalcium-szulfátot*, a *magnézium-karbonátot* és a szabályos kristályszerkezetű, jól oldódó *nátrium-kloridot* is lehet használni.

1.2 Dezintegráló anyagok

A dezintegráción a szilárd gyógyszerforma vízben vagy más folyadékban történő szétesését értjük. A szétesés fontos – bár nem egyedüli meghatározó – lépés a felszívódás szempontjából. A dezintegrációt meg kell különböztetni a tabletták feloldódásától, továbbá a tablettáknál a granulátumokra történő szétesést a granulátumok további szétesésétől. Ezért előfordulhat, hogy egy gyógyszerforma a dezintegránsok hatására a felépítő granulátum egységekre gyorsan szétesik, de ezek intakt állapotban maradnak, így a hatóanyag-felszabulás nem kezdődik meg.

A dezintegráló szerek az alábbi mechanizmusokkal fejthetik ki hatásukat:

- duzzadási nyomásuk révén,
- a kapillaritás segítségével: a folyadék gyorsabb bevezetését teszik lehetővé („kanóchatás”),
- adszorpciós hő keletkezésével: a bezárt levegő kitér és a kötések felszakadnak,
- gázfejlődéssel.

Dezintegránsként (szétejtő anyagként) legrégebben és leggyakrabban a *keményítőt* (elsősorban a kukoricából és a burgonyából előállítottat) alkalmazzák, mivel ezen anyagok a nedvesség hatására nagymértékben duzzadnak. A keményítő kedvező duzzadási tulajdonságait tovább javítva különböző térhálósított származékaikat is előállították (*nátrium-keményítő-glikolat*, *nátrium-karboxi-metil-amilopektin*, *gélesített keményítő* stb.).

Szuperdezintegránsoknak nevezzük azokat az anyagokat, melyek a konvencionális szétejtő anyagoknál jóval hatékonyabbak és ezért lényegesen kisebb arányban (2–5%) kell alkalmazni ezeket, mint pl. a keményítőt (20–40%). Ilyenek pl. a *karboxi-metil-keményítő-nátrium*, a *karboxi-metil-cellulóz-nátrium* és *-kalcium* (*kroszkarmellóz-Na* és *Ca*), *kroszpovidon* (keresztterhálós szerkezetű polivinil-pilipirrolidon), *L-HPC* (alacsony szubsztitúciós fokú *hidroxipropil-cellulóz*).

A *cellulózok* közül a már korábban említett *mikrokristályos cellulóz* a „kanóchatás” és kismértékű duzzadása révén segíti a dezintegrációt.

A széndioxid-termelődés elsősorban a pezsgőkészítményeknél (pezsgőtabletta, -granulátum) figyelhető meg. Ezekben a gyógyszerformákban savas karakterű anyagok (*citromsav* és *sói*, *borkősav*) valamint karbonátok, hidrogénkarbonátok (*nátrium-karbonát*, *nátrium-* ill. *kálium-hidrogénkarbonát*, *kalcium-karbonát*) együttesen kerülnek feldolgozásra. A gázfejlődés csak nedvesség hatására kezdődik, tehát ezeknél a készítményeknél kiemelten fontos az előállítás és a tárolás során is az alacsony páratartalom biztosítása.

Szétesést elősegítő anyagként ismert még a *galaktomannán*, a *pektin*, az *alginsav* és a *sói* (*nátrium-alginát*) is.

1.3 Kötőanyagok

A szilárd gyógyszerformák előállítása során – elsősorban a tabletták formulálásakor – szükséges kiemelni a kötőanyagok szerepét. Ezek a nedves granulálás esetén részben a préseléshez használt granulátumokban, részben a granulátumok között találhatók meg.

A granulátumokban, attól függően, hogy milyen granulátum-előállítási módot választunk, a következő segédanyagok szerepelhetnek [7]:

Az *oldószeres granulálásnál*, amikor a porkeverék egy vagy több komponensét részben oldó folyadékot (víz, alkohol, a *kettő elege*) használunk, akkor a szári-

tás során kikristályosodott segédanyag (vagy hatóanyag) a felelős a kötőerőért.

Leggyakrabban a *kötőanyagok granulálást* alkalmazzák, ahol a kötőanyagot granuláló folyadékban oldják. Itt a termék szárításakor a makromolekulás komponens kolloid oldatából keletkezett film tehető felelőssé a megfelelő mechanikai szilárdságért. Ilyen kötőanyagok lehetnek különböző cellulóz-éterek (*metil-cellulóz, hidroximetil-propil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, karboximetil-cellulóz*), vinil-származékok (*polividon, polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon/vinilacetát (kopovidon), akrilát/metakrilát kopolimerek* és természetes anyagok (*zselatin, tragakanta, alginátok*).

Az olvasztással előállított granulátumokhoz a különböző molekulatömegű (általában 2000 feletti) makrogolok kerülnek alkalmazásra.

Kevés kivételtől eltekintve a hatóanyagok közvetlenül csak úgy préselhetők, ha a szemcsék közötti kötőerőt alkalmas segédanyaggal biztosítjuk, melyeket száraz kötőanyagoknak nevezünk. Erre a célra leggyakrabban a *mikrokristályos cellulózt* használjuk, amelynek a speciális, apró rostokat tartalmazó szemcséi a préselési folyamat során filmszerűen rápréselődnek a porkeverék egyes komponenseinek a felületére és ezek a kis nyúlványok tartják össze tablettát. Igazán hatékony száraz kötőanyag a finom szemcseméretű *kopovidon* (Kollidon VA 64 Fine). Száraz kötőanyagként is lehet használni azoknak a polimereknek egy részét, amelyeket nedves granulálás során alkalmazunk (pl. *polivinil-acetát, egyes cellulóz-éterek*).

1.4 Adszorpciós anyagok

Adszorpciós anyagokat akkor használunk, ha folyékony állományú hatóanyagot (pl. illóolajat, növényi kivonatot), eutektikumra hajlamos porkeveréket, higroszkópos anyagokat kell szilárd gyógyszerformába feldolgozni. Hatásuk főként azon alapszik, hogy nagy fajlagos felületük következtében megkötik a folyadékot. Elsősorban a *hidrofil és hidrofób kolloid szilícium-dioxidot* alkalmazzák erre a célra. A porózus szerkezetű, nagy belső felületű precipitált szilícium-dioxidok (Syloid, Sipernate) használata növekedőben van. Kis mennyiségű folyadék megkötésére alkalmas a *mikroszemcsés cellulóz* is, de a *bentonitnak* és a *kaolinnak* is van ilyen tulajdonsága.

1.5 Nedvességmegtartó anyagok

Azért alkalmazzuk ezeket az anyagokat, hogy kis mennyiségű nedvességet visszatartsanak a granulátumokban és tablettákban, mert a túlságosan kiszáradt anyagokat nehéz feldolgozni (pl. elektrosztatikus feltöltődés, sapkásodás miatt) és a kialakult végtermékek minősége sem lesz megfelelő (töredezés).

A *keményítő* viselkedhet vízregulátorként, tehát az ezen komponenst tartalmazó készítményeknél a túlzott kiszáradás jelenségének a szerepe lényesen kisebb. A granuláló folyadékban alkalmazott kevés *glicerinnel* vagy *propilénlikollal* a probléma jelentősége csökkenthető. A *glükóz* és a *szorbit* szintén képes nedvességet megkötöni, tehát ilyen esetben célszerű ezeket az anyagokat alkalmazni.

1.6 Hidrofilizáló anyagok

A jelenleg alkalmazott hatóanyagok döntő többsége hidrofób karakterű, tehát ezek a hatóanyagok nedves granulálással nehezen formulálhatók. Vizes rendszerű bevonás esetén is találkozhatunk ilyen problémával, illetve a készítmény szétesése is elégtelen lehet, melynek következtében a hatóanyag felszabadulása nem lesz megfelelő.

A problémák jelentős része eliminálható különböző *poliszorbátok* granuláló folyadékban történő alkalmazásával. Erre a célra alkalmazható még a *nátrium-dioktil-szulfoszukcinát (nátrium-dokuzát)*, a *dihexil-nátrium-szulfoszukcinát*, de akár a *lecitin* is.

1.7 Oldódást késleltető anyagok

Egyes esetekben (bukkális, implantációs tabletták) a gyors szétesés nem kívánatos, hanem éppen arra törekszünk, hogy a szétesési, illetve oldódási időt megnyújtsuk. Célunkat bizonyos technológiai megoldások (préserő növelése, tablettáalak megváltoztatása) mellett elsősorban segédanyagokkal érhetjük el. Ilyen segédanyag lehet az orális tablettáknál töltőanyagként alkalmazott, lassan oldódó *szacharóz*, de elsősorban a lipofil tulajdonságú *sztearin, szilárd paraffin* és *viaszok* segítségével nyújthatjuk a dezintegrációs időt.

Ezeknél a segédanyagoknál kell megemlíteni azokat a mátrixrendszereket kialakító anyagokat is, amelyek a teljes béltraktusban oldhatatlanok és a hatóanyagok felszabadulását diffúzióval biztosítják. (Részletesen a bevonáshoz alkalmazott polimerek között ismeretjük ezeket.)

1.8 Glidánsok

A gördülékenységet növelő segédanyagokat (glidánsok) azért alkalmazzuk, hogy javítsuk a tablettázandó, kapszulázandó anyag folyási tulajdonságait. A glidánsok elsősorban a szemcsék közötti súrlódást csökkentik. Erre a célra leggyakrabban a *talkum* kerül felhasználásra, bár alkalmazását korlátozza, hogy bizonyos állatkísérletekben nyálkahártya-károsító hatását írták le. A porfolyást elősegíti a *magnézium-sztearát*, a *hidrofil szilícium-dioxid*, a *sztearin*, a *nagy molekulatömegű makrogolok*, a *hidrogénezett gyapotmagolaj* és a *magnézium-szilikát* is.

1.9 Lubrikánsok

A kenőanyagok (lubrikánsok) alkalmazásának célja a préselés során a matricaureg fala és a tablettá oldala között fellépő súrlódás csökkentése.

A lubrikánsokat vízben oldhatatlan és vízdékony csoportra oszthatjuk. A vízben nem oldódó komponensek főleg az alkáliföldfém szappanok (*magnézium-, kalcium- és cink-sztearát*). Ebbe a csoportba sorolhatók továbbá a különböző *hidrogénezett olajok*, *zsíralkoholok* (*cetil-alkohol, sztearil-alkohol, cetil-sztearil-alkohol*), a különböző *zsírsavak* (*sztearinsav, palmitinsav*) és *észterei* (*gliceril-monosztearát, gliceril-palmitosztearát*) valamint a *talkum* is. Pezsgőtabletták előállításakor gyakran alkalmaznak folyékony lubrikánsokat is, mint pl. a különböző olajokat (*semleges olaj, ricinusolaj*) [8]. A vízdékony lubrikánsok csoportja egyre bővül, mivel a tablettafelületen lévő, vízben oldhatatlan komponensek vékony rétege a dezintegrációt igen kedvezőtlenül képes befolyásolni. Vízdékony lubrikánsok pl. a *makrogolok*, az *aszkorbil-palmitát* és a *nátrium-sztearil-fumarát*.

1.10 Antiadhéziós anyagok

Tapadásgátló (antiadhéziós) anyagokat azért alkalmazunk, hogy csökkentsük a tabletták bélyegzőkhöz történő tapadását. Az előzőekben említett hidrofób anyagokat (lubrikánsok és glidánsok) erre a célra is alkalmazhatjuk, de a legnépszerűbbek a *fémzsappanok*.

1.11 Antisztatikumok

Az elektrosztatikus feltöltődés jelentősen hátráltatja mind a tabletták, mind a kapszulák formulálását. Az antisztatikumok hatása azon alapul, hogy vagy csökkentik a részecskék közötti súrlódást, vagy növelik az anyag vezetőképességét. Korábban említésre került, hogy kismennyiségű nedvesség hatására a jelenség csökkenthető, tehát a nedvességmegtartó anyagok közvetetten ilyen hatással is rendelkeznek. Antisztatikumként alkalmazott segédanyagok főként a *kolloid szilícium-dioxid*, a *poliszorbátok*, a *makrogolok*, a *nátrium-laurilszulfát* és a *kvaterner ammóniumvegyületek*.

1.12 Ízesítő- és aromaanyagok

Főként az orális és a feloldást vagy diszpergálást követően perorálisan alkalmazandó készítményeknél (pl. granulátumoknál) használják az ízesítő- és aromaanyagokat. A töltőanyagoknál említett cukrok és cukoralkoholok megfelelő koncentrációban alkalmazva betöltik az édesítő komponens funkcióját is. Vannak azonban olyan segédanyagok, amelyek csak édesítő komponensként szerepelnek az összetételekben. Ilyen például a *ciklamát*, a *szacharimid nátrium*, az *aceszulfám* és az *aszpartám*.

A készítmények alkalmazhatóságát főleg a gyermekgyógyászatban befolyásolja döntően a készítmény aromája, amely nemcsak az íz, hanem a szag korrigálását is jelenti. Ezt a különböző természetes anyagok (pl. *illóolajok*, *vanillin*, *karamell*) vagy a mesterséges aromák (*málna*, *eper*, *narancs*, *citrom*) segítségével érhetjük el.

1.13 Színező anyagok

A színező komponensek alkalmazásának több célja van. Elsődlegesen növeli a gyógyszerbiztonságot, mivel használatukkal az azonosíthatóság biztosítható. A megfelelően megválasztott szín – esetleg összhangban a készítmény aromájával – javítja a beteg együttműködését. A színezékek alkalmazását bizonyos esetekben a hatóanyag kedvezőtlen színe teszi indokolttá. Elsősorban a bevonatokban használják, de porkeverékekben is alkalmazhatók. A festékek részletezése a bevonatokban alkalmazott segédanyagoknál található.

1.14 Egyéb segédanyagok

A feloldásra vagy diszpergálásra szánt granulátumok esetén azok a segédanyagok is megtalálhatók az összetételben, amelyek az oldat vagy szuszpenzió alkalmazását, tárolását teszik lehetővé, így pl. az aroma- és színező komponensek mellett mikrobiológiai tartósítószer (nátrium-benzoát, kálium-benzoát) és antioxidánsok (nátrium-diszulfid, aszkorbinsav) is szerepelhetnek. Ezekben a készítményekben nagy gyakorisággal alkalmazzák a *xantán-gumit*, ami a folyadék viszkozitását növeli és így a hatóanyag egyenletes adagolását biztosítja. Ugyanezt lehet elérni a porkeverékekben alkalmazott polimerekkel (*karmellóz-nátrium*) és a *hidrofil szilícium-dioxiddal* is.

Meg kell említeni azokat az egyre nagyobb számban alkalmazott segédanyag-kombinációkat is, melyeket a gyártók úgy hoznak forgalomba, hogy a szilárd szemcsék több segédanyagból épülnek fel. Ezek az anyagok magukban hordozzák a felépítő komponensek kedvező tulajdonságait, de a megfelelő formulálással az adott területen (elsősorban közvetlen préselés) a hátrányos tulajdonságok kevésbé érvényesülnek. Ilyen kombináció lehet pl. a *Ludipress®* (*laktóz-monohidrát + polividon K30 + kroszpovidon*), a *Prosolv®* HD 90 (*mikrokristályos cellulóz + hidrofil szilícium-dioxid*), illetve a *Cellactose®* 80 (*laktóz-monohidrát + őrlött cellulóz*).

2. A bevonatokban használt segédanyagok

A szilárd gyógyszerformák előállítása során egyre gyakrabban alkalmazunk bevonási műveletet. A XX. század első felében a bevonás elsősorban a cukros dra-

zsírozást jelentette. Az 1950-es években jelentek meg az első filmbevonatú termékek, de az igazán gyors fejlődés a filmbevonás során alkalmazott segédanyagok előállításában és alkalmazhatóságában az 1970-es évekre tehető. A filmbevonással elérhető technológiai és biofarmáciai előnyök a cukros drázsírozást háttérbe szorították [9–10].

2.1 Cukros drázsírozásnál alkalmazott anyagok

A cukros drázsírozást elsősorban a külső környezeti paraméterekkel szembeni védelem, az ízjavítás és az azonosíthatóság céljából alkalmazzák. A felhasznált segédanyagok száma lényegesen kevesebb, mint a filmbevonatú termékekénél. Az előállítás valamennyi lépésében (alapozás, simítás, festés, polírozás) felhasználásra kerül a *szacharóz*, mint bevonó komponens. Az alapozás során az alapozó szirup *zselatint* vagy *agart* is tartalmaz, illetve az alapozó por *talkumot*, *kalcium-karbonátot*, *kaolint*, *keményítőt* és *magnézium-oxidot* is tartalmazhat. A festés során a célnak legmegfelelőbb színező komponenst célszerű alkalmazni (ezeket a filmbevonás segédanyagai között mutatjuk be). A fényesítés során különböző viaszokat használhatunk (pl. *fehértviasz*, *karnaubaviasz*, *paraffin* és *különböző gyanták*).

A cukros drázsírozás során az alapozás megelőző lépése lehet egy filmréteg felvitele, melynek célja egy víz elleni védőbevonat kialakítása (szerves oldószeres rendszerből) vagy a hatóanyag-kioldódás befolyásolása. Ezeknek a polimereknek az alkalmazása azonban már átvezet a filmbevonatú termékekhez.

2.2 Filmbevonásnál alkalmazott anyagok

A filmbevonás a cukros drázsírozással ellentétben nemcsak tabletták, hanem kristályok, pelleték, granulátumok és kapszulák felületén is alkalmazható. A különböző polimerek alkalmazhatóságát és feldolgozhatóságát azok oldódási tulajdonságai határozzák meg. Feldolgozásuk történhet oldatból (vizes vagy szerves oldószeres) vagy vizes diszperziós rendszerből [11]. Az oldatos rendszer alkalmazásakor a bevonó anyag oldódási tulajdonságain kívül az alkalmazott oldószer tulajdonságait is figyelembe kell venni. Mivel a szerves oldószereket csak korlátozottan és szigorú szabályok betartása mellett lehet alkalmazni, a vízben nem oldódó polimerek esetén a vizes diszperziók kerültek előtérbe. Alkalmazásukkor figyelembe kell venni, hogy ezek emulziós vagy szuszpenziós rendszerek, ezért a gyártó cégeknek a folyadék előállítása során a polimerek mellett a stabilizálás céljából felületaktív anyagokat (pl. különböző *poliszorbátok*, *nátrium-laurilszulfát*) is használniuk kell (ezek a segédanyagok a vizes diszperziók esetén biztosan szerepelnek a bevonatban).

2.2.1 Polimerek

A polimerek oldódás szempontjából a következő csoportokra oszthatók:

- vizes közegben a pH-tól függetlenül oldódó polimerek,
- vizes közegben pH-függően oldható polimerek,
- vizes közegben pH-tól függetlenül oldhatatlan polimerek.

2.2.1.1 Vizes közegben a pH-tól függetlenül oldódó polimerek

A bevonatok ezen csoportja a gyomorban gyorsan oldódik, ezért elsősorban védőbevonatok kialakítására alkalmas. Felhasználási területük:

- a hatóanyag védelme a nedvesség, oxigén, fény ellen,
- íz- és szagfedés,
- színezés, megkülönböztethetőség elősegítése,
- bevétel (lenyelés) elősegítése.

A következő, vizes közegben a pH-tól függetlenül oldódó polimerek alkalmazhatók:

- cellulóz-éterek (pl. *hidroxietil-cellulóz*, *metilcellulóz*, *hidroxipropil-metilcellulóz* – szinonim elnevezés: *hipromellóz* –, *hidroxipropil-cellulóz*),
- vinil-származékok (*polividon*, *polivinil-alkohol*),
- makrogolok.

Amennyiben nem az ízfedés vagy az alkalmazás (lenyelés) elősegítése a cél, az ezekkel a bevonatokkal készült termékeket felezni is lehet.

2.2.1.2 Vizes közegben pH-tól függően oldódó polimerek

Ezeket a filmképzőket gyomorban és bélben oldódó film kialakítását biztosító csoportokra oszthatjuk.

Gyomorban oldódó filmeket akkor alkalmazunk, amikor a fentebb már említett védőhatás elérése a cél, de a film oldódásának a savas közegben célszerű megkezdődnie. Ezért az ilyen bevonatú granulátumot tartalmazó készítményt (pl. tablettát vagy kapszulát) az íz- és a szagfedés károsodása nélkül lehet megtörni vagy vízben diszpergálni (porítani nem szabad!). Kationos polimerizátumként a *poli(butil-metakrilát)*, a *dimetil-amino-etil-metakrilát* és *metil-metakrilát kopolimere* (Eudragit® E) használható ilyen célra.

A bélben oldódó (intesztinoszolvens) bevonatokat az alábbi esetekben alkalmazzuk:

- a gyomor védelme a hatóanyag izgató hatásával szemben,
- a hatóanyag védelme a gyomorsavval szemben,
- tartós, elhúzódó hatás elérése,
- lokális hatású gyógyszer esetén.

Az alábbi polimereket alkalmazhatjuk:

- természetes polimerek: pl. *sellak*, *zein*,
- cellulóz-észterek: *cellacefát* (*cellulóz-acetát-ftalát*), *hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát*,

– polivinil-származékok: *polivinil-acetát-ftalát*,
 – akrilsav-származékok: *metakrilsav metil-metakrilát kopolimer 1:2* (Eudragit® S), *poli-metakrilsav etilmetakrilát kopolimer* (Eudragit L® 100–55).

Az ezeket a segédanyagokat tartalmazó tablettákat csak akkor lehet felezni, ha a préseléshez alkalmazott közttermékek (granulátum, pellet, kristály) egyedileg vannak bevonva, de a terméket ekkor sem szabad porítani.

2.2.1.3 Vizes közegben pH-tól függetlenül oldhatatlan polimerek

A permeábilis filmet képző polimerek esetén a bevont termékekből a hatóanyag-felszabadulás diffúzióval történik. A permeábilis membránon keresztül a folyadék bejut a bevont gyógyszerformába, ott feloldja a hatóanyagot, ami oldat formájában diffundál keresztül a filmbevonaton.

Az alkalmazott polimerek a következők:

– akrilsav-származékok: *etil-akrilát, metil-metakrilát 2:1 kopolimer* (Eudragit® NE), *etil-akrilát, metil-metakrilát, trimetil-ammonio-etil-klorid kopolimer* (Eudragit® RS és RL),
 – cellulóz-származékok: *etil-cellulóz*,
 – permeábilis *polivinil-acetát* (Kollicoat SR).

A hatóanyag felszabadulása befolyásolható porusformáló anyagokkal, melyek a bevonatból gyorsan kioldódnak és módosítják a film áteresztőképességét. Ilyen anyagok elsősorban a vízben pH-tól függetlenül, vagy pH-tól függően oldódó polimerek, melyekkel a kívánalmaknak megfelelő kioldódási profil biztosítható. A filmbevonat kikristályosodó cukrok, cukoralkoholok is betölthetnek ilyen funkciót.

A polimereket gyakran kombinálják a megfelelő kioldódási profil, vagy a megfelelő védelem biztosításához. Jó tudni, hogy nemcsak a nem oldódó polimerekhez keverhetünk oldódókat, hanem a különböző pH-n oldódó polimerek kombinációja is alkalmazható.

A nem oldódó filmet képző polimerek másik csoportja szemipermeábilis, amely segédanyagokat az ozmotikus hatóanyag-leadású gyógyszerformák előállítására használják. Ebben az esetben csak a víz diffundál be a bevonaton, feloldja a hatóanyagot és a segédanyagokat, és a kialakuló ozmózis nyomás a bevonaton fűrt nyíláson keresztül préseli ki a hatóanyag oldatát/szuszpenzióját (pl. Cardura XL). Ilyen segédanyagok pl.: a *cellulóz-acetát*, a *cellulóz-butirát*, a *cellulóz-acetát-butirát*.

2.3 Egyéb segédanyagok (lágyítószer, színezőanyagok, antiadhezív anyagok és habzásgátlók)

A filmbevonat megfelelő tulajdonságához a filmképző komponenseken kívül egyéb segédanyagok alkalmazására is szükség van [14].

A *lágyítószer* a feldolgozás paramétereinek (pl.

minimális filmképzési hőmérséklet csökkentése) és a film mechanikai tulajdonságainak javítására alkalmazuk. A lágyítószereket az alábbi csoportokba oszthatjuk:

– Poliolkok:

– *glicerín*,
 – *propilénglikol*,
 – *makrogolok*;

– Szerves észterek:

– ftalát észterek (*dietil-*, *dibutil-*), bár alkalmazásukat ma már nem javasolják,
 – citrát észterek (*trietil-*, *acetil-trietil-*, *acetiltributil-*),
 – *dibutil-szebakát*,
 – *triacetin*;

– Olajok:

– *ricinusolaj*,
 – *frakcionált kókuszolaj*.

A lágyító kiválasztásánál figyelembe kell venni, hogy a poliolkok vízben oldódnak, tehát a filmbevonat pórusképzőként szerepelhetnek, vagyis ezt a típust inkább az oldódó filmeknél célszerű alkalmazni. A lipofil tulajdonságú lágyítókat (olajok, szerves észterek) elsősorban a permeábilis bevonatokat kialakító polimer diszperziókban használják. Természetesen az ideális komponens a kialakult film paramétereinek vizsgálatát követően lehet meghatározni.

A filmekben a megfelelő szín eléréséhez különböző típusú *színezőanyagokat* használhatunk. A színezés hatékonysága növelhető, ha az összetételben olyan fényvédő komponens alkalmazunk, ami egyrészt biztosítja a megfelelő fényvédelmet, másrészt lefedi a mag színét és így a hatóanyag színe nem befolyásolja a bevont termékét. Ilyen komponens a filmbevonat termékek döntő többségében megtalálható, nehezen feldolgozható *titán-dioxid*.

A színező komponenseket a következően csoportosíthatjuk.

– Az utóbbi időben a leggyakrabban a *szerves festékeket* alkalmazzák, bár megítélésük országonként és régióként változik. A csoport egy része vízben oldható, de a vízzeloldékony festékek fedőképességénél és színállandóságánál mutatkozó problémák miatt elkészítették a szilárd oldhatatlan hordozóhoz (főleg *alumíniumsók*, de lehet *titán-dioxid* és *vas-oxid* is) kötött változatokat is, melyeket lakkfestékeknek hívnak. A vízzeloldékony komponens elnevezése általában a színre utaló fantázianév (pl. *Sunset yellow*, *Patent blue* stb.), vagy valamilyen kódszámot tartalmazó rövidítés, amelyhez a lakkfestékek esetén kapcsolják a lakk (angolul *lake*) szót (pl. a *Lithol Rubin* helyett használják a *D&C red 6* jelölést és az ebből előállított lakkfesték esetén a *D&C red 6 lake* kifejezést).

– A *szervetlen festékek* közül elsősorban a vízben oldhatatlan *vasoxidokat* (sárga, vörös, fekete) használják, de a *titán-dioxid*, a *kalcium-szulfát* és *talkum* is lehet ilyen komponens.

Kémiai és fizikailag különböző tulajdonságú természetes festékeket (*β -karotin, riboflavin, kármin, antociánok*) is lehet alkalmazni, bár ezek az utóbbi időben háttérbe szorulnak.

Egyes polimerek igen adhezív tulajdonságúak (a bevont termékek összeragadnak), ami a bevont termékek további feldolgozását, csomagolását lehetetlenné teszi. Ilyen esetekben szükség van a *tapadáscsökkentő segédanyagok* alkalmazására. Ebbe a csoportba azokat a segédanyagokat soroljuk, amelyeket a tablettázásnál is használnak (pl. *magnézium-sztearát, mikronizált talkum, hidrofílszilícium-dioxid*).

A filmképző folyadék előállítása során szükség lehet *habzágátló anyagok* (*dimetikon, szimetikon, szilikonemulzió*) alkalmazására is.

4. Módosított hatóanyag-leadású mátrix rendszerekben alkalmazott segédanyagok

A filmbevonás során alkalmazott polimerek segítségével nemcsak bevont termékek előállítására nyílik mód, hanem a porkeverék egyik komponenseként (általában 10%-nál nagyobb koncentrációban) vagy granuláló folyadékokban alkalmazva a polimert, a hatóanyag-kioldódást megfelelő profil szerint biztosító mátrix rendszerekhez is használhatók [12, 13]. A rendszerek lehetnek hidrofíl mátrixok (gélesedő hidrofíl polimerekből: *karbomer, hidroxi-propil-metil-cellulóz*) és vízben oldhatatlan polimereket tartalmazó mátrixok. Az utóbbi esetben elsősorban azokat a polimereket alkalmazzuk, amelyek a filmbevonás során permeabilis bevonatként szerepelnek, bár használhatók egyéb nem oldódó, de lebomló ún. biodegradálható anyagok is (pl. *politejsav és poliglikolsav kopolimere*), sőt egyes lipidek is betölthetik ezt a funkciót. A hidrofíl rendszereknél a mátrix duzzadása következtében a hatóanyag felszabadulásakor a diffúzió és a mátrix lassú oldódása egyaránt megfigyelhető. A nem oldódó rendszereknél a meghatározó tényező a diffúzió, és bizonyos esetekben a mátrix eróziója. A mátrix-rendszerekre jellemző, hogy a hatóanyagokból az egyszeri dózissal nagyobb mennyiséget tartalmaznak, vagyis súlyos mérgezési tünetekkel kell számolni nem megfelelő alkalmazást (porítást, szétrágást, folyadékban történő diszpergálást) követően. Tehát, ha a tableta magjában nem oldódó polimereket használtak, a készítményt nem szabad feladni, kivéve, ha a tablettát felépítő granulátumok vagy pelletek egyedileg vannak kezelve (bevonva, mátrix granulátum), mivel ilyenkor ezek a partikulumok biztosítják a megfelelő kioldódást (pl. *Betaloc ZOK®*). A porítás ebben az esetben is tilos. A mátrix készítményekre is jellemző a polimerek kombinálása.

Az utóbbi időben egyre terjednek azok a polimerek, amelyek a hatóanyag védelmének vagy a hatóanyag felszabadulásán kívül bioadhezív tulajdonságokkal is ren-

delkeznek, ennek megfelelően a nyálkahártyát borító mucinhoz kötődve megnövelik a készítmény tartózkodási idejét az adott helyen. Ilyen segédanyagok a *karagen*, a *karbomer* és a *kitozán*.

5. A kapszulákban alkalmazott segédanyagok

A kapszulátöltetben alkalmazott segédanyagokat korábban részletesen ismertettük. A kapszulafalban használt anyagok közül kiemelkedő jelentőségű a *zselatin*, mint a fal fő alkotó komponense. Mivel a zselatin állati eredetű, egyre intenzívebb kutatások folynak más, szintetikus polimerek irányába; ilyen például a *hidroxi-propil-metil-cellulóz*. A zselatintokok a kiszáradás elkerülése miatt gyakran tartalmaznak vízmegkötő segédanyagokat, pl. *glicerint, szorbitot*. Ezen segédanyagok mennyiségének növelésével lágy zselatin-kapszulákat lehet formulálni. A kapszulafal előállításához használt folyadékokban találhatunk – korábban már részletezett – habzágátló segédanyagokat. A kapszula színezéséhez használt anyagok is megegyeznek a korábban bemutatottakkal. A feliratozáshoz használt folyadékok a festékek kívül filmképző komponenseket tartalmaznak.

6. Összefoglalás

A szilárd gyógyszerformában alkalmazott segédanyagok összefoglaló ismertetéséből látható, hogy nehéz az egyes segédanyagok tökéletes besorolását biztosító csoportosítást alkotni, mivel egyes anyagok igen szerteágazó alkalmazási területtel rendelkeznek és vannak többfunkciós segédanyagok is. A közforgalomban fellelhető adatbázisokban a segédanyag pontos mennyisége nem áll a gyógyszerészek rendelkezésére és így bizonyos esetekben nem lehet pontosan megítélni az adott anyagok szerepét. Mindezek ellenére a segédanyagok ismerete sok segítséget nyújthat, mert az esetek többségében következtetni lehet belőlük az előállítás technológiájára és a termékek optimális alkalmazására. Ezen információk felhasználásával a betegek részéről felmerülő kérdésekre (pl. az adott filmbevonatú termék felelhető-e) gyors és adekvát válasz adható, mellyel tovább lehet növelni a társadalom igényét a gyógyszerészek által nyújtott szakmai információkra.

IRODALOM

1. Pharmacopoea Hungarica Ed. VIII., Medicina, Budapest (2003) – 2. Ráczi I., Selmeczi B.: Gyógyszertechnológia I–III, Medicina, Budapest, 2001 – 3. Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Weller, P. I.: Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th Edition, Pharmaceutical Press, London (2003) – 4. Pharmindex 2005, CMPMedica, Budapest – 5. Aulton, M. E.:

Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, London (2002) – 6. *Ritschel, W. A., Bauer-Brandl, A.*: Die Tablette, Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2002) – 7. *Pietsch, W.*, Agglomeration Processes, Wiley-VCH, Weinheim (2002) – 8. *Swarbrick, J., Boylan, J. C.*: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Second Edition, Volume 3, Marcel Dekker Inc., New York (2002) – 9. *Cole, G.*: Pharmaceutical Coating Technology, Taylor & Francis Ltd., London (1995) – 10. *Bauer, K. H., Lehmann, K., Osterwald, H. P., Rohang, G.*: Coated Pharmaceutical Dosage Forms, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart (1998) – 11. *Lehmann, K.*: Practical Course in Film Coating

of Pharmaceutical Dosage Forms with Eudragit®, Pharma Polymers: Darmstadt (1999) – 12. *Hillary, A. M., Llojd, A. W., Swarbrick, J.*, Drug delivery and Targeting for Pharmacists on Pharmaceutical Scientists, Taylor&Francis, London (2001) – 13. *Florence, A. T., Attwood, D.*: Physico-chemical Principles of Pharmacy 3rd Ed., Pharmaceutical Press, London (1998) – 14. *Florence, A. T.*: Materials Used in Pharmaceutical Formulation, Blackwell Scientific Publications, London (1984).

J. Bajdik, A. Kósa, G. Regdon jun.: **Additives used in solid dosage forms**

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszer technológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

MEGHÍVÓ DR. KÜTTEL DEZSŐ EMLÉKTÁBLA AVATÁSRA

Tisztelettel meghívjuk a 2006. szeptember 8-án tartandó emléktábla avatási ünnepségre, melyet *dr. Küttel Dezső* a gyógyszerészeti tudományok kandidátusa tiszteletére rendez a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság.

Helyszín: Kőszeg, Rákóczi F. u. 3.

Időpont: 2006. szeptember 8. 10 óra

Program:

10.00–10.30 Ünnepi megemlékezések a szülőház előtt
Prof. dr. Erős István ünnepi beszéde
Réffy Mária nyugalmazott főgyógyszerész megemlékezése

10.30–10.45 Az Emléktábla leleplezése, koszorúzások
10.45–11.00 Rövid kulturális műsor
11.00–11.45 Múzeum, könyvtár megtekintése a szülőházban

További helyszín: Irottkő Hotel

12.00–12.10 *Dr. Küttel Sándor*: A Küttel dinasztia
12.10–12.20 *Dr. Stampf György*: Emlékezés Küttel Dezső tudományos munkásságára
12.20–12.30 *Dr. Bariska István*: Kőszeg és a Küttel-család
12.30–12.40 *Dr. Grabarits István*: Emlékeim Dezső bácsiról
12.40–12.50 *Dr. Zádeczky Sándor*: A szakfelügyeleti tevékenység Küttel Dezső korában

13.10–14.30 Fogadás

14.30– Séta a kőszegi temetőbe, koszorúzás, gyertyagyújtás *dr. Küttel Dezső* sírjánál
14.55–15.00 *Némethné Makkos Katalin*: Rövid emlékképek Küttel Dezsőről
15.00– *Ferentzi Mónika* az MGYT Gyógyszerésztörténeti Szakosztály elnökének záróbeszéde, az emléknapi értékelése

Jelentkezési cím: *Dr. Kiss Gézané* MGYT Vas Megyei Szervezet elnök (9700 Szombathely, Sugár u. 9.; Telefon: 06-94-506-304; Fax: 06-94-506-335; E-mail: kisgne@vas.antsz.hu)

Az érdeklődő és *dr. Küttel Dezső* emlékét tisztelő kollégákat szeretettel várjuk.