

ACTA

PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

3.

2016

APHGAO 86, (043) 73–128. (2016)



A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

<i>Chvatal Anita, Szabó Bálint, Szabóné Révész Piroska, Ambrus Rita: Új típusú hordozórendszerek fejlesztése száraz porinhalációs készítmények előállítása céljából</i>	75
<i>Kelemen Hajnal, Orgován Gábor, Székely-Szentmiklósi Blanka: Az azol-típusú antimikotikumok gyógyszerészi kémiája</i>	85
<i>Kristó Katalin, Katona Bálint, Piukovics Péter, Oláh Ildikó, Sipos Barbara, Sipos Sára Eszter, Sovány Tamás, Hódi Klára, ifj. Regdon Géza: Innovatív, szájjüregben alkalmazható szilárd gyógyszerformák előállítása és speciális vizsgálataik.</i>	99
<i>Somogyi Orsolya, Zelkó Romána: Nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerészi tanácsadás az egészségműveltség és a beteg-együttműködés tükrében a közvetlen lakossági gyógyszerellátás során. Kérdőíves felmérések hazai közforgalmú gyógyszertárakban</i>	113

CONTENTS

<i>Chvatal, A., Szabó, B., Szabó-Révész, P., Ambrus, R.:</i> Formulation of new generation drug delivery system for dry powder inhalation.	75
<i>Kelemen H., Orgován G., Székely-Szentmiklósi B.:</i> The pharmaceutical chemistry of azole antifungals . . .	85
<i>Kristó K., Katona B., Piukovics P., Oláh I., Sipos B., Sipos S.E., Sovány T., Hódi K., ifj. Regdon G.:</i> Formulation and special investigations of innovative intraoral solid dosage forms.	99
<i>Somogyi, O., Zelkó, R.:</i> Pharmaceutical counseling of non-conventional dosage forms concerning the health-literacy and the patient adherence in public medication dispensing – Questionnaire surveys in Hungarian community pharmacies.	113

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

Felelős kiadó: Prof. Dr. Szökő Éva

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001-20530530

Adószám: 19000754-2-42

Előfizetési díj egész évre: 6000 Ft + 300 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 700 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

Új típusú hordozórendszerek fejlesztése száraz porinhalációs készítmények előállítására céljából*

CHVATAL ANITA, SZABÓ BÁLINT, SZABÓNÉ RÉVÉSZ PIROSKA, AMBRUS RITA

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

*A szerzők ezzel a cikkel tisztelegnek Stampf György tanár úr emléke előtt, s őszinte köszönetüket fejezik ki azért a szakmai segítségért és biztatásért, amit tőle kaptak a kutatási téma elindításánál.

Summary

CHVATAL, A., SZABÓ, B., SZABÓ-RÉVÉSZ, P., AMBRUS, R.: *Formulation of new generation drug delivery system for dry powder inhalation*

Based on the formulation method the dry powder inhalers (DPIs) can be divided in two types: carrier-based and carrier-free drug delivery systems. The newest researches report about several high potency carrier-free formulations, where the active ingredient and the excipients are together formulated to the DPI form. However, in Hungary the commercially available DPIs are carrier-based (e.g. lactose), which means that only the micronized active ingredient reaches the deeper lungs, the big carrier deposits in the upper airways. The present work is about formulating a high efficacy mannitol-based Pulmonary Drug Delivery System (PDDS), which is able to deliver different types of active ingredients to the deeper lungs with higher deposition rate. The present study involves the physico-chemical and aerodynamical characterisation of mannitol-based PDDS. The results demonstrated the use of the appropriate excipients (leucine, poly-vinyl-alcohol, cyclodextrine) and solvent combination (ethanol-water) during the co-spray drying, increases the inhalation properties of the mannitol. Such carrier systems with optimized properties can increase the aerolization efficacy of the active ingredient.

Keywords: pulmonary drug delivery system, mannitol, DPI, Andersen Cascade Impactor, spray drying

Összefoglalás

A száraz porinhalációs rendszereket (DPI, dry powder inhaler) a formulálás módja szerint két csoportba lehet osztani: hagyományos hordozó alapú és új típusú hordozórendszerek. Magyarországon a legtöbb DPI hordozó alapú, ahol a hatóanyag a nagyméretű hordozó felületén (pl. laktóz) eloszlatva képez aggregátumot és belégzés során, arról leválva, csak az egyedi, mikronos nagyságrendű hatóanyagsemcsék érik el a tüdőrégiót. Ezen készítmények hatékonyságát nemcsak a hatóanyagsemcsék, de a hordozórendszerek fejlesztése is nagymértékben növelheti. A legújabb fejlesztések éppen ezért az új generációs DPI (új típusú hordozórendszer) készítményeket preferálják, ahol a hatóanyaggal és a megfelelő segédanyagokkal együtt alakítják ki a pulmonális bevételre alkalmas formát. Jelen munka célja tehát új típusú, mannitol-alapú DPI hordozórendszerek (PPDS, Pulmonary Drug Delivery System) fejlesztése és vizsgálata, amelyek alkalmasak lehetnek különböző fizikai-kémiai tulajdonságú hatóanyagok tüdőn keresztüli bevitelére. A vizsgálatok során a fizikai-kémiai tulajdonságok mellett, a hordozók aerodinamikai tulajdonságát és pulmonális alkalmasságát is meghatároztuk. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a ko-porlasztással előállított mannitol-alapú termékek sajátságai kedvezően befolyásolhatóak különböző segédanyagok (leucin, poli-vinil-alkohol, ciklodextrin) és oldószer kombináció (etanol-víz) alkalmazásával. Az optimalizált tulajdonságokkal rendelkező hordozórendszerek alkalmazása, a DPI készítmények hatékonyságát eredményezheti.

Kulcsszavak: száraz porinhalációs rendszerek, mannitol, porlasztva-szárítás, *in vitro* depozíció

1. Bevezetés

Az inhalációs úton alkalmazott száraz porkezelő készítmények (DPI, *dry powder inhaler*) előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek a többi inhalaszolható (pl. túlnyomásos rendszerek) viszonyítva:

- egyszerűbb belégzési manőver esetén is hatékony adagolás érhető el,
- a száraz gyógyszerformának köszönhetően stabilitásuk nagyobb,
- az előállítás költségei alacsonyabbak, mivel a gyártás nem igényel aszeptikus körülményeket,
- modern eljárásoknak köszönhetően egyre több hatóanyag bevitelére lehetséges (pl. fehérjék).

Formulálásuk mégis meglehetősen bonyolult, mivel csak a megfelelő aerodinamikai tulajdonságokkal rendelkező termék adagolása lehet pontos és hatékony [1]. Az inhalációs terápia hatékonysága függ a formulálás körülményeitől, paramétereiről, a bevételre használt eszköztől és a beteg compliance-től is. A DPI rendszerek két típusát különböztetjük meg: hordozó alapú és új típusú hordozórendszerek formulálása. Számos innovatív kutatási eredmény szól az új típusú hordozó mentes (új generációs) készítmények fejlesztéséről, de a forgalomban lévő készítmények nagy része még mindig hordozó alkalmazásával történik [2].

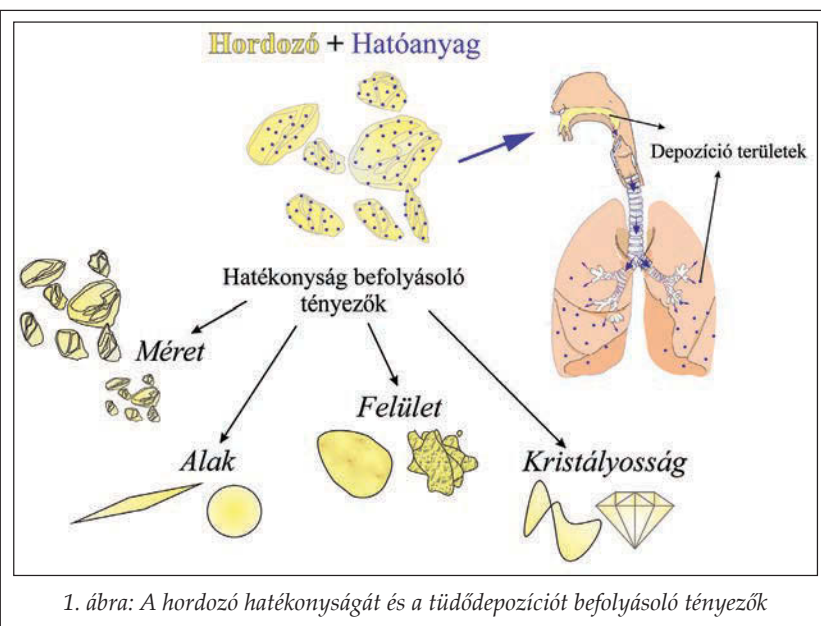
Hordozó alapú DPI formulálása során a hordozó

típusának megválasztásakor több szempontot is figyelembe kell venni. Az ideális hordozó nem toxikus, nincs farmakológiai hatása inhalációs terápia során. Sem a hatóanyaggal, sem a segédanyagokkal nem lép nem kívánt reakcióba, azoknak fizikai-kémiai tulajdonságait hátrányosan nem befolyásolja. Az iparban való felhasználásra is alkalmas, tehát gazdaságos, könnyű beszerezni, és jól „kezelhető”. A Magyarországon forgalomban lévő DPI készítmények jelentős része laktóz alkalmazásával hordozó alapú, amelyet kezdenek felváltani az előnyösebb tulajdonságokkal rendelkező egyéb cukrok és cukoralkoholok: mannit, szorbit, eritrol

[3]. A laktóz vagy más cukrok nem használhatóak hordozóként például cukorbetegség, laktóz intolerancia vagy hatóanyaggal (fehérjék) való inkompatibilitás esetén. Ezen problémák elkerülése végett alkalmazhatunk mannitot, amely rendelkezik a laktóz pozitív tulajdonságaival (stabilitás, kedvező toxicitás-profil, könnyen beszerezhető és gazdaságos) is, de mentes annak hátrányaitól. Kevésbé higroszkópos, mint a laktóz, kellemes édes ízű, ami által a beteg meggyőződhet a gyógyszer tényleges beviteléről. A mannit, mint ozmoaktív ágens, önálló száraz porinhalációs készítményként (Aridol®/Osmohale®, Bronchitol®) is forgalomban van egyes országokban [4].

A hordozó alapú (*carrier based*) DPI rendszerek közös jellemzője, hogy általában nagy szemcseméretű hordozóból (10-20 μm és 50-100 μm) és mikronizált hatóanyag részecskékből (1-5 μm) állnak (hordozó-hatóanyag adhezív keverékként) [5]. Formulálásuk elkülönülten történik, majd a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező hordozó felületére viszik fel az ugyancsak módosított tulajdonságú hatóanyag szemcséket. A hordozó alkalmazása megkönnyíti a készítmény kezelhetőségét a gyártás és tárolás folyamán. Általa pontosabbá válik a kis mennyiségű hatóanyag dozírozhatósága és a készítmény folyási tulajdonságai is nagymértékben javulnak. Emellett a hordozó jelenléte, annak íze és érzékelése a belégzés során megerősíti a betegben a gyógyszer tényleges bevitelét [6].

A gyógyszerkönyvi előírások szerint a hatóanyag szemcsék 1-5 μm -es tartományba kell, hogy essenek a megfelelő tüdőregióban történő kitapadáshoz [7]. A belégzés során a hatóanyag ré-

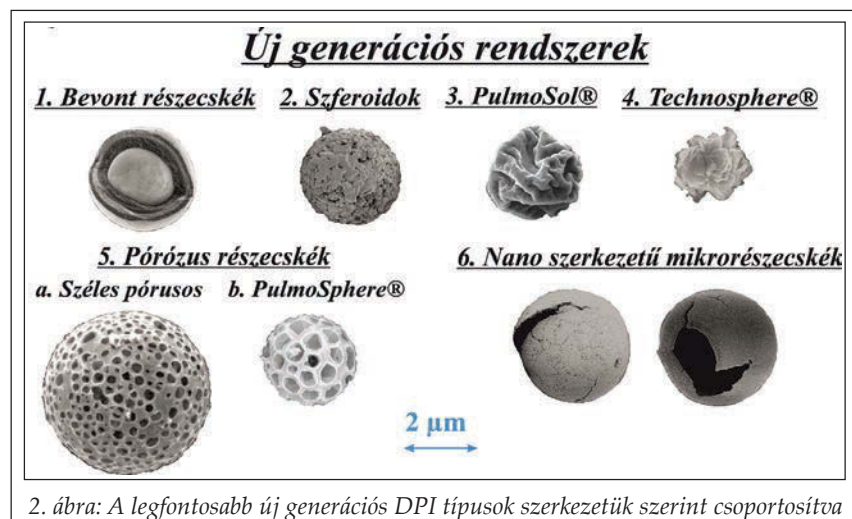


1. ábra: A hordozó hatékonyságát és a tüdődepozíciót befolyásoló tényezők

szecskének le kell válni a hordozó felületéről, hogy tovább haladjanak az alsóbb légutakba (1. ábra). A visszamaradt csupasz hordozó kitapad a felső légutakban. A hatóanyag részecskék nem megfelelő leválását az erős hordozó-hatóanyag közötti kölcsönhatás okozhatja, amely a DPI rendszer hatékonyságához vezet [8, 9]. A túl gyenge kötődés viszont a hatóanyag korai leválását és a dozírozás pontatlanságát eredményezi. Az optimális hatóanyag-hordozó közötti kötőerő kialakításáért valamint a megfelelő funkcióbetöltésért a hordozó fizikai kémiai tulajdonságai felelősek:

- méret (kicsi vagy nagy átmérő),
- alak (hosszúka, tús vagy szférikus szemcsék),
- felület (sima vagy rögös felszín) és
- kristályosság (amorf vagy kristályos forma).

A DPI készítmények másik, kevésbé elterjedt típusa, az új típusú/generációs hordozó rendszerek (tüdőfordításban hordozó mentes rendszerek, *carrier-free systems*), amelyek esetében a hatóanyag szemcsék külön hordozó nélkül is hatékonyan belélegezhetőek. A készítmény részecskéi a megfelelő segédanyagokkal együtt formulálva alakítják ki egységes, pulmonális bevitelre alkalmas komplex szerkezetet [2]. Az új generációs DPI gyártásánál azonban nagy hangsúlyt kell fektetni az előállítási módszer megfelelő megválasztására, hiszen figyelembe kell venni az additívek és a hatóanyag tulajdonságait is [10]. A legelterjedtebb előállítási technikák között szerepel a fagyasztva és porlasztva szárítás, valamint a szuperkritikus fluid technológia, amelyekkel jól kontrollált körülmények között állíthatóak elő a kedvező tulajdonságú inhalációra alkalmas termékek. A különféle segéd-



2. ábra: A legfontosabb új generációs DPI típusok szerkezetük szerint csoportosítva

anyagok alkalmazása különböző szerkezetet eredményez, amely egy másfajta csoportosítást is lehetővé tesz (2. ábra). A legújabb fejlesztések olyan összetett hordozórendszereket eredményeznek, amelyekkel a hatóanyag célzottan juttatható az alsóbb légutakba vagy akár egy adott tüdőterületre (célzott terápia) [10].

Az új típusú DPI-ok alkalmazásával nem csak a „klasszikus” hatóanyag-tartalmú készítmények hatékonysága javítható (asztma és COPD kezelésére használt szerek), de az innovatív megoldások lehetőségét adnak új hatóanyagok tüdön keresztül bevitelére (pl. inzulin, antibiotikumok, immunoglobulinok). Az új generációs rendszerek szerkezetileg eltérőek, de közös jellemzőjük a nagy aerolizációs sajátság, amellyel még alacsonyabb légzésfunkciók mellett is magas tüdődepozíció valósítható meg [2].

Jelen munka célkitűzése mannit-alapú új típusú hordozó rendszerek (új generációs PDDS) fejlesztése és vizsgálata száraz porinhalációs készítmények előállítása céljából. Konkrét célunk az volt,

hogyan porlasztva szárítás alkalmazásával a fentebb említett PulmoSol® szerkezethez hasonló, egyenetlen felszínű, kis sűrűségű, szférikus részecskék alakítsunk ki. Számos tanulmány szól a ko-porlasztásos eljárásról, mind hordozó, mind hordozómentes rendszerek vizes és szerves oldószeres oldatból történő előállításáról, amelyekkel magasabb tüdődepozíció érhető el [11]. Egyes aditívek kis mennyisége kedvezően hat az inhalációs por fizikai-kémiai sajátságaira, diszperzitására és aerodinamikai profiljára. Az összetételekben vízdékony és vízben nem oldódó hatóanyagok DPI formulálását megkönnyítő segédanyagokat alkalmaztunk (leucin, poli-vinil-alkohol illetve ciklodextrin), így az formulálási technológia/protokoll a későbbiekben hatóanyagot magába foglaló új típusú DPI előállítására alkalmazható. Vizsgáltuk az alkalmazott aditívek és kis mennyiségű alkohol hatását a termékek mikrometriai, szerkezeti és aerodinamikai sajátságára.

3. Alkalmazott anyagok

Munkánk során mannit (M) (Hungaropharma Budapest, Magyarország) alapú összetételeket formuláltunk pulmonális gyógyszerbevitel céljából. Az említett polialkohol hordozóként való használata egyre inkább elterjedt. Kevésbé higroszkópos, mint a leggyakrabban alkalmazott laktóz, kellemes édes íze van, ami által a beteg meggyőződhet a gyógyszer bevitelének bizonyosságáról [12]. Az L-leucin

I. táblázat

Minták összetétele: M: mannit, PVA: poli-vinil-alkohol, LEU: L-leucin, CD: β -ciklodextrin

Minta	M (g)	PVA (g)	LEU (g)	CD (g)	Oldószer (ad 50,0 g)
M-w	5				víz
M-mix	5				10% etanol
M-PVA _{0,2} -w	5	0,2			víz
M-PVA _{1,0} -w	5	1,0			víz
M-PVA-mix	5	0,2			10% etanol
M-LEU _{0,1} -w	5		0,1		víz
M-LEU _{0,4} -w	5		0,4		víz
M-LEU-mix	5		0,4		10% etanol
M-LEU-CD _{0,9}	5		0,4	0,9	10% etanol
M-LEU-CD _{1,8}	5		0,4	1,8	10% etanol
M-LEU-CD _{3,6}	5		0,4	3,6	10% etanol

(LEU) (AppliChem, Németország) a porlasztva szárítás során, felhalmozódva a részecske felületén hidrofób réteget alkot, ezzel csökkentve a részecskék egymáshoz tapadását, ezáltal javítva a folyási tulajdonságokat, a belégzés során a deaggregációt és aerodinamikai sajátságokat [13]. A *poli-vinil-alkohol* (PVA) (ISP Costumer Service GmbH, Cologne, Németország) a belégzés során növeli a részecskék tüdő felszínhez való tapadását, így a kikapadt részecskék arányát növeli [14]. A *(2-hidroxi-propil)- β -ciklodextrin* (CD) (Cyclolab Ltd, Budapest, Magyarország) a gyógyszeriparban elsősorban a kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonságú hatóanyagok molekuláris kapszulázására alkalmazzák. A komplexképzés révén a gyógyszermolekulák számos sajátsága (pl. oldhatóság, biohasznosíthatóság, stabilitás) javítható alkalmazásával. DPI rendszerek komponenseként is már számos esetben alkalmazták a ciklodextrineket [15].

4. Minták előállítása ko-porlasztással

A termékeink előállítására ko-porlasztásos eljárást alkalmaztunk, amelynek lényege, hogy a segédanyagok oldatából egyetlen lépésben állítsunk elő mikrokompozitot. A porlasztva szárításra fúvókás (pneumatikus) porlasztva szárítót (Büchi Mini Spray Dryer B-191, Svájc) használtunk. Előzetes kutatási eredmények és irodalmi adatok alapján a következő eljárási paramétereket alkalmaztuk: a szárító levegő hőmérséklete 140 °C, a szárító levegő áramlásának erőssége 75%, a mintaadagoló pumpa folyadékadagolása 5 ml/min, a sűrített levegő áramlási sebessége pedig 600 l/óra volt [11].

Az összetételeket vizes (w) vagy etanolos (mix) oldatból (az etanolos oldat 90% vízből és 10% alkoholból állt) porlasztottuk, figyelembe véve az etanol kedvező hatását a termékek aerodinamikájára. A M, LEU és PVA mennyiségét és arányát előzetes kutatások eredményei és irodalomban talált adatok alapján határoztuk meg [16]. A CD mennyiségét irodalmi adatok alapján, hatóanyagok mellett alkalmazott komplexképző arányainak megfelelően definiáltuk [15]. A minták összetételét a következő táblázat (*I. táblázat*) mutatja be.

5. Vizsgálati módszerek

5.1 Részecskeméret eloszlás, morfológia, sűrűség

Az előállított rendszerek szemcseméretét Malvern Mastersizer 2000 Scirocco (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, UK) készülékkel vizsgáltuk.

A mérésekhez száraz feltétet alkalmaztunk: a közel 0,5-1,0 g tömegű mintákat levegőben, 2,0 bar nyomáson vizsgáltuk. A program segítségével megkapjuk a szemcsék méret szerinti eloszlását kifejező D[0.1], D[0.5], D[0.9] értékeket, amelyek megadják, hogy a por hány %-a (10%, 50%, 90%) kisebb az adott μm értékénél.

A szemcsék morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóp segítségével határoztuk meg (Hitachi S-4700, Hitachi Scientific Ltd., Japán). A szemcséket arany-palládiummal vontuk be (Bio-Rad SC 502, VG Microtech, Anglia), majd az elektromos vezetés kialakítására 1,3-13 mPa nyomású levegőt használtunk.

A termékek látszólagos sűrűségét (g/cm^3), egysegnyi térfogatú por tömegét lemérve kaptuk meg. Eppendorf cső térfogatát szobahőmérsékleten határoztuk meg a beletöltött desztillált víz mennyiségének segítségével. Az így kapott térfogat 1,84 cm^3 -nek adódott. A por tömegét 0,01 mg érzékenységgű mérlegen mértük le.

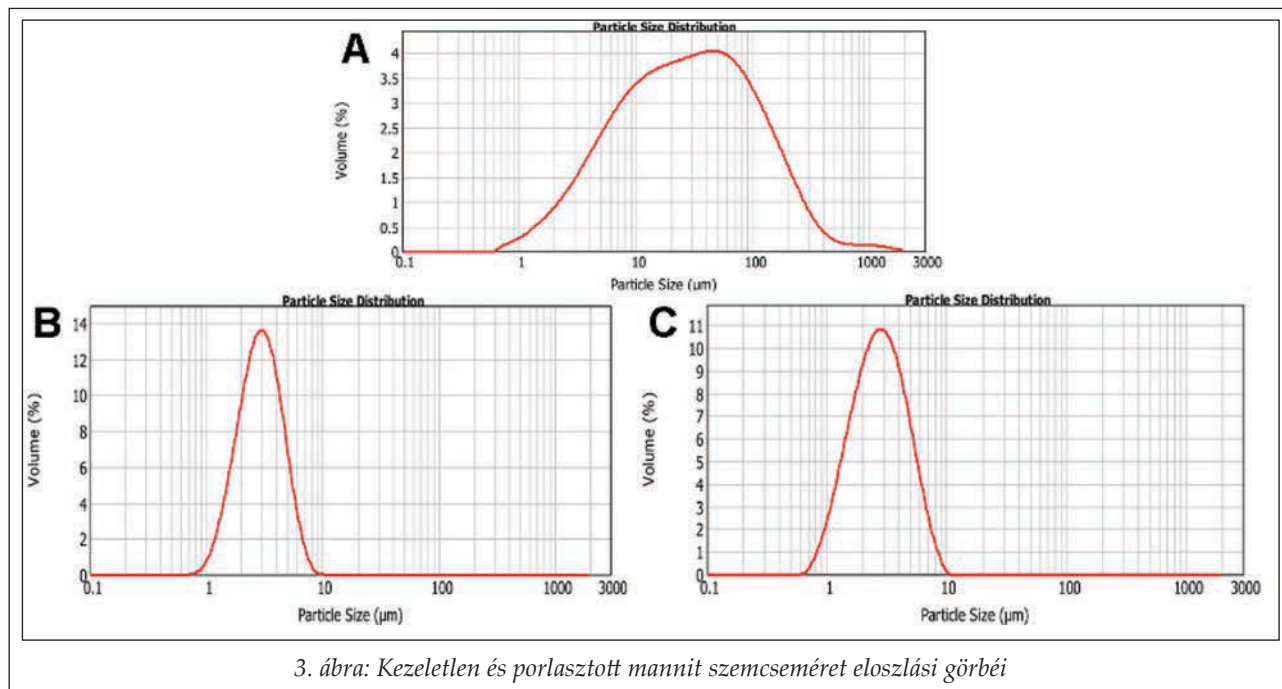
5.2 Szerkezeti jellemzés

A fizikai sajátságok és a kristályos jelleg jellemzésére porröntgen diffrakciós (XRPD, X-ray powder diffraction) vizsgálatokat alkalmaztunk. Ezen tulajdonságok mérésére Bruker D8 Advance diffraktométert (Bruker AXS GmbH., Karlsruhe, Németország) használtunk. A sugárforrás: Cu K α 1 sugárzás ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Egységesen 40 kV feszültségen és 15 mA áramerősségen történt a beolvasás 3°-tól 40°-ig (2θ), a szkennelési sebesség 0,1°/min, lépésköz pedig 0,01°. A röntgen kalibrálását szilícium koronggal végeztük. Eredményeink kiértékelésére DIFFRACT plus EVA szoftvert használtunk. A diffraktogramokat $K\alpha_2$ -vel korrigáltuk, simítottuk és alapvonal-korrekción elvégzése után értékeltük.

A termoanalitikai méréseket Mettler Toledo STAR^c készülék (Mettler Inc., Schwerzenbach, Svájc) segítségével végeztük. A differenciális pásztázó kalorimetria (DSC, differencial scanning calorimeter) méréseket argon gáz áramoltatásával (10 l/óra), 2-4 mg-os mintával 25-300 °C között, 5 °C/perc fűtési sebességgel hajtottuk végre.

5.3 *In vitro* aerodinamikai vizsgálat

Munkánk során a jelenleg hatályos Gyógyszerkönyvben hivatalos Andersen-féle kaszkádimpakort (Copley Scientific Ltd., Nottingham, Egyesült Királyság) alkalmaztuk [7]. Az *in vitro* vizsgálat elvégzéséhez a készítményt speciális kemény zse-



latin kapszulába (transzparens, 3-as méret, Cap-sugel, Németország) töltöttünk és Breezhaler® típusú egy adagos-porbelégző segítségével lélegeztettük be. Az eszközre kapcsolt vákuum pumpa (High-capacity Pump model HCP5, Critical Flow Controller Model TPK, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Egyesült Királyság) és áramlásmérő készülék (Flow Meter Model DFM 2000, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Egyesült Királyság) segítségével beállítottuk a gyakorlatban alkalmazott 60 l/perc-es áramlási sebességet és 4 másodperces belégzési időtartamot, amely megfelel az egészséges felnőtt férfi erőltetett belégzésének. A tüdőfelület realiztikusabb szimulálásához a tálcá-

kat Span-ciklohexán 40:60 arányú elegyével vontuk be. Az impaktor 8 szintjére kitapadt por mennyiségéből a KaleidaGraph program segítségével számítottuk a DPI minták finom részecske frakcióját (Fine Particle Fraction, FPF).

6. Eredmények értékelése

6.1 Részecskeméret eloszlás, morfológia, sűrűség

A lézer diffrakciós görbéken jól látszik, hogy a kezeletlen M (A) átlagos részecskemérete ($D[0.5] = 27,70$ mikrométer) és heterogén szemcseméret eloszlása miatt nem felel meg a pulmonális gyógy-

II. táblázat

Mikrometriai jellemzők

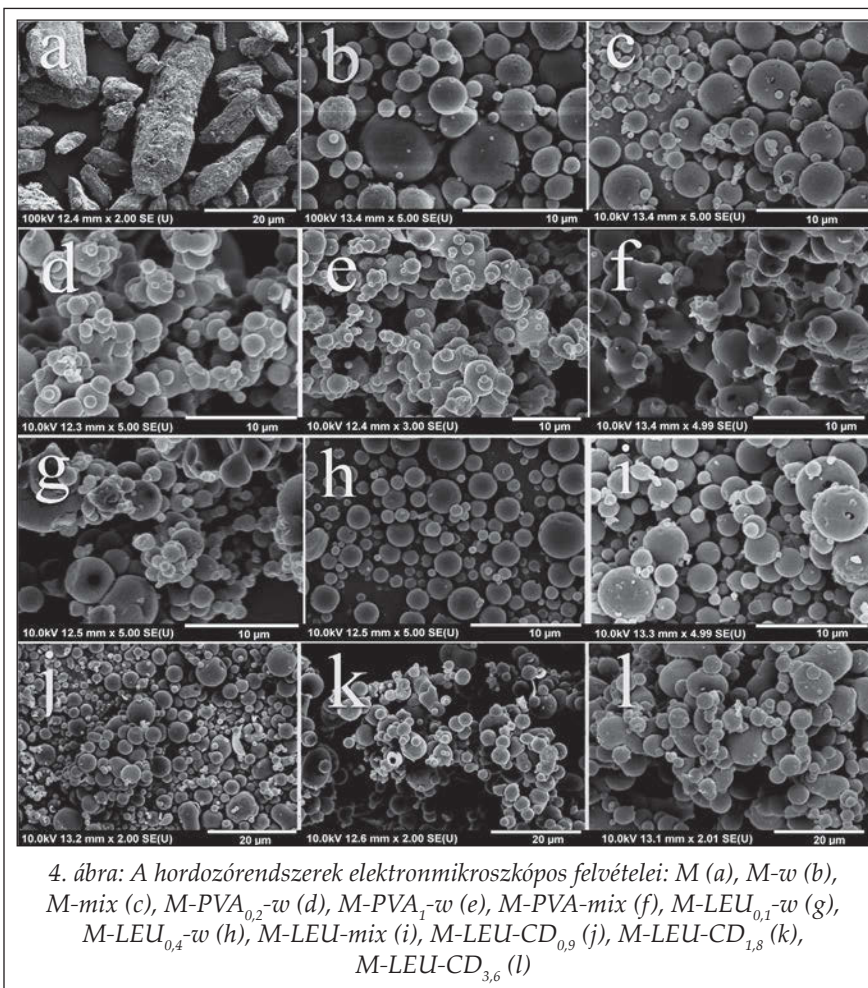
Minta	Részecskeméret (μm)			ρ látszólagos (g/cm^3)
	D[0.1]	D[0.5]	D[0.9]	
M-raw (a)	4,27	27,70	149,17	0,29
M-w (b)	1,63	2,91	4,97	0,20
M-mix (c)	1,51	2,79	4,57	0,12
M-PVA _{0,2} -w (d)	3,24	6,42	12,52	0,29
M-PVA _{1,0} -w (e)	4,08	9,99	45,07	0,17
M-PVA-mix (f)	2,41	4,72	9,49	0,09
M-LEU _{0,1} -w (g)	2,20	4,11	7,39	0,13
M-LEU _{0,4} -w (h)	1,53	2,92	5,32	0,17
M-LEU-mix (i)	1,38	2,83	5,57	0,24
M-LEU-CD _{0,9} (j)	1,61	3,30	6,46	0,29
M-LEU-CD _{1,8} (k)	2,35	5,47	10,22	0,20
M-LEU-CD _{3,6} (l)	3,95	8,25	12,10	0,12

szerbevitel követelményeinek (3. ábra). Porlasztást követően viszont az átlagos átmérő vizes oldat (B) esetén $D[0.5] = 2,91$, etanolos oldat (C) esetén pedig $D[0.5] = 2,79$ mikrométerre csökken. A szemcseméret eloszlás pedig mindkét terméknel homodiszperznek tekinthető, amely segítségével pontosabban adagolható a készítmény.

A LEU és PVA jelenléte és mennyisége a porlasztott termékek méreteloszlását nem változtatja, a homodiszperz eloszlás minden esetben megfigyelhető. Ezzel ellentétben a részecskeméret nagyban függ az alkalmazott oldószer és segédanyag kombinációtól (II. táblázat). Etanolos oldatból történő porlasztás esetén (mix) kisebb mértékben nőtt a részecskék átlagos átmérője és a szűk méreteloszlást is kedvezően befolyásolta. Megfigyelhetjük, hogy PVA hozzáadásával a részecskeméret nőtt a segédanyag nélküli termékekéhez képest, vizes és 10% etanolos oldat esetén is. A

PVA-t tartalmazó termékekkel ellentétben, a LEU mennyiségének növelésével csökken a részecskék átlagos átmérője. A CD tartalmú összetételek méreteloszlására már sokkal nagyobb hatással volt a komplexképző mennyisége. A CD tartalom növelésével nő az átlagos részecskeméret és a méreteloszlást is kedvezőtlenül befolyásolja, csak a M-LEU-CD_{0,9} esetén beszélünk homodiszperz eloszlásról.

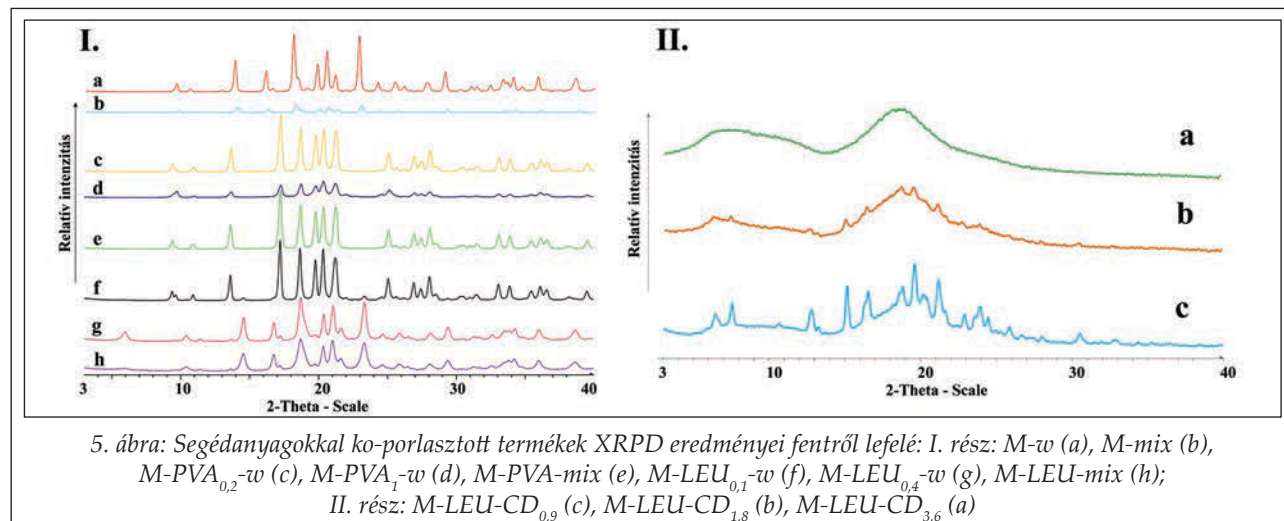
A kapott sűrűség értékek alapján elmondható, hogy a M etanolos oldatból való porlasztása során a termék látszólagos sűrűsége csökken a vizes oldatból porlasztott M-hez képest (II. táblázat). A PVA tartalmú minták esetén, míg a vizes oldatból előállított termék látszólagos sűrűsége csökken, az etanolos oldatból való ko-porlasztás során csaknem változatlan maradt. A látszólagos sűrűség csökkenését okozza a LEU jelenléte a mintában, illetve a LEU tartalmú, etanolos oldatból ko-porlasztott termék esetében kapott érték ($\rho_{\text{látszólagos}} = 0,08872 \text{ g/cm}^3$) a legkisebb. A LEU és CD együttesen tartalmazó minták esetén is tapasztalható a LEU látszólagos sűrűségét csökkentő hatása, azonban a CD mennyiségének növelésével egyre kisebb mértékben.



Az elektronmikroszkópos felvételek szerint a kezeletlen M hosszúságú kristályokat alkot egyenetlen felszínnel. Porlasztva szárítását követően viszont sima felszínű szférikus részecskéket kapunk mind vizes, mind pedig etanolos oldatból (4. ábra). A PVA-t tartalmazó részecskék alakja közel szférikus, de a képeken jól látszik, hogy egybefüggő aggregátumokat alkotnak. A LEU mennyiségének növelése javítja a por szemcséinek morfológiáját, méreteloszlását és diszperzítését. Alkalmazásával sima felszínű, szférikus részecskéket kapunk vizes és etanolos oldatból egyaránt. A CD tartalmú termékek esetében is jól megfigyelhető a LEU diszperzítást növelő hatása, azonban a CD mennyiségének növelésével ez egyre inkább háttérbe szorul, aggregátumok képződnek, ezáltal növekszik a részecskék mérete is.

6.2 Szerkezeti jellemzés

A porröntgen diffratogramon a kezeletlen M kristályos jellegére utaló éles csúcsok intenzitásai a vizes oldatnál kisebb, míg etanolos oldatnál na-



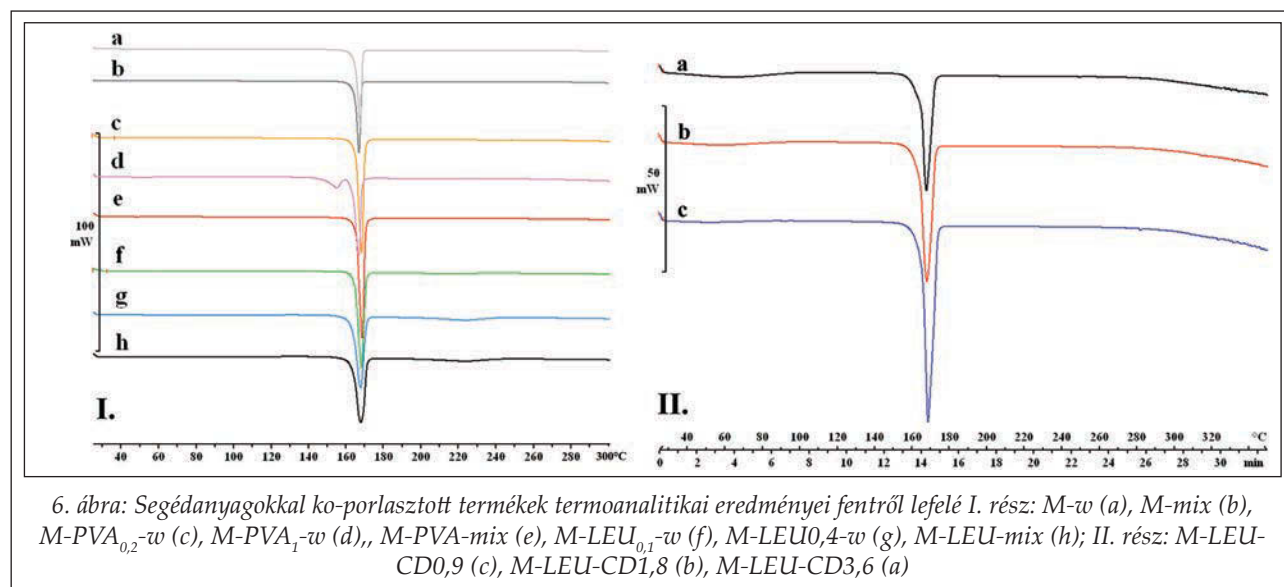
gyobb mértékben csökkennek. A porlasztás során az etanol gyors elpárolgása következtében nincs elegendő idő a M kristályok felépülésére, így ezen termékek esetében nő az amorf forma aránya. A segédanyagokkal porlasztott minták XRPD felvételein jól látható, hogy a CD amorf anyagra jellemző, míg a LEU és PVA pedig szemi-kristályos anyagra jellemző mintázatot mutat (5. ábra). A LEU és PVA alkalmazásával porlasztott termékek esetén elmondható, hogy az intenzitás csökkenése etanolos oldat esetén nagyobb mértékű volt, mint vizes oldatból való porlasztás során. A CD-t tartalmazó minták esetén a legkisebb CD tartalmú minta (0,9 g CD 50,0 g oldatban) esetén még detektálhatóak alacsony intenzitású, kristályos anyagra jellemző csúcsok, viszont a CD mennyiségét tovább növelve a termékek XRPD eredményei már amorf anyagokra jellemzőek.

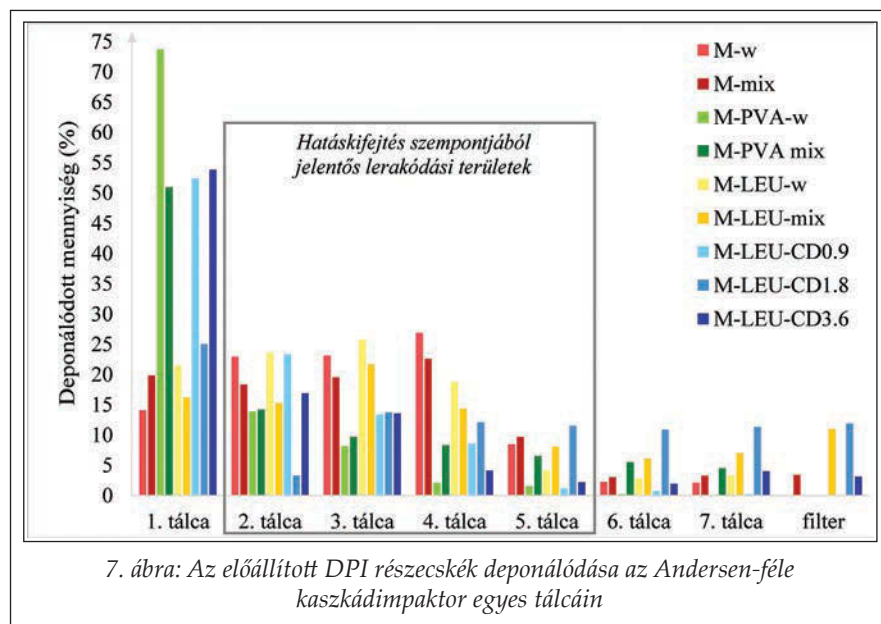
A LEU tartalmú minta DSC görbében található

második csúcs 231,5 °C-on a LEU olvadáspontját jelezheti, amely az irodalomban foglaltakkal ellentétben (293 °C) előbb jelentkezik, amelynek oka valószínűleg a LEU kristályok nagymértékű eloszlatottsága, és a már olvadt M jelenléte. A CD tartalmú termékek esetén tapasztalható nagy mértékű csökkenés a kristályosság mértékében, az amorf CD nagy mennyiségének (18%, 36% és 72%-a a mannit mennyiségének) a következménye (6. ábra).

6.3 In vitro aerodinamikai vizsgálat

Az Andersen-féle kaszkádimpaktorral kapott tálcánkenti depozíciókat a 7. ábra szemlélteti. A gyógyszer hatékonysága szempontjából a 2-5. tálcákon kitapadt részecskéknek van jelentősége, amelyek átmérője az 1-5 µm-es tartományba esnek. Jól látható, hogy az adott régióban az önmagában





7. ábra: Az előállított DPI részecskék deponálódása az Andersen-féle kaszkádirmpaktor egyes tálcáin

Az ábrán látható, hogy a PVA hatására nő a készítményben az 1. tálcán ($9\ \mu\text{m}$ áthullási átmérő) kitapadt részecskék aránya, aminek következtében az FPF értékek itt a legalacsonyabbak (25,85% vizes és 38,91% etanolos oldat esetén). A CD mennyiségének növelésével az FPF érték szintén csökken. A M és a segédanyagok ko-porlasztásával előállított termékek közül a legjobb FPF értéket a LEU tartalmú minta vizes oldatával érték el, míg a legrosszabbat a PVA-t tartalmazó, vizes oldatból való ko-porlasztással. A PVA illetve CD tartalmú kombinációk esetében megfigyelhető

és LEU jelenlétében porlasztott minták deponálódnak nagyobb százalékban, míg alsóbb és felsőbb légutakba csekélyebb mennyiségben rakódnak. Ezt a megfigyelést, a magasabb FPF értékek is alátámasztják (III. táblázat).

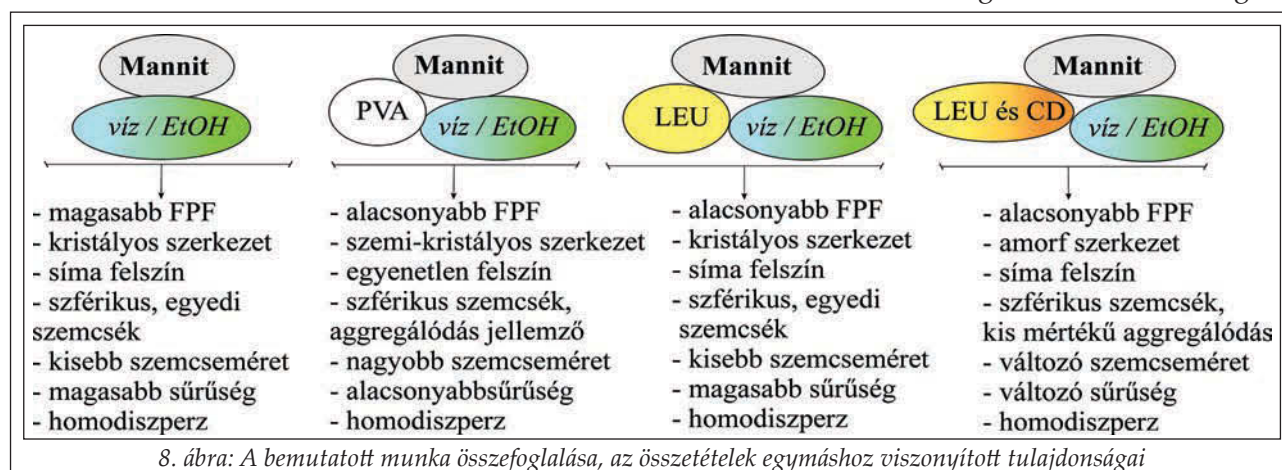
50% fölötti felső légúti lerakódás nem megfelelő, tehát az összetétel további optimalizálást igényel a nagyobb hatékonyság elérése érdekében.

7. Összefoglalás, jövőkép

III. táblázat
Minták finom részecske frakció (FPF) értékei

Minta	FPF (%)
M-w	81,45
M-mix	70,27
M-PVA-w	25,85
M-PVA-mix	38,91
M-LEU-w	72,33
M-LEU-mix	59,51
M-LEU-CD _{0,9}	46,52
M-LEU-CD _{1,8}	40,78
M-LEU-CD _{3,6}	36,91

A kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy LEU, PVA és CD alkalmazásával pulmonálisan alkalmazható új típusú hordozórendszereket állíthatunk elő (7. ábra). A kiindulási anyagok, majd a termékek mikrometriai, szerkezeti és *in vitro* depozíciós vizsgálatát végeztük el. Megállapítottuk, hogy kismennyiségű alkohol alkalmazása kedvezően befolyásolja a mikrometriai sajátságokat. A szemcseméretanalízis és morfológiai mérések eredményei szerint, a LEU és CD adott mennyiségben és arányban való alkalmazása, a tüdő depozíciónak kedvező 1-5 μm méretű, homodiszperz szemcseméret eloszlást eredményezett. A DSC-vel és XRPD-vel végzett szerkezeti vizsgálata-



8. ábra: A bemutatott munka összefoglalása, az összetételek egymáshoz viszonyított tulajdonságai

tok azt mutatták, hogy a termékek kristályossága csökkent a porlasztás során. A LEU és CD együttes alkalmazása során kapott minta már amorf jellegűt mutat így a szerkezetet ért változások következtében a stabilitás tanulmányozása további méréseket igényel. Az Andersen-féle kaszkádimpaktorral végzett vizsgálatok során kapott finom részecske frakció értékek alapján a LEU tartalmú minták bizonyultak a legalkalmasabbnak pulmonális bevétel céljára. Bár a CD hozzáadása csökkenti a termékek finom részecske frakcióját, optimalizálva a hordozó összetételét ez esetben is megfelelő FPF százalékot kaphatunk (8. ábra).

Az előállított termékek alkalmasak lehetnek a mannit, mint ozmoaktív hatóanyag DPI formulálására, valamint különböző fizikai-kémiai sajátosságú hatóanyagok esetében DPI készítmények hordozó rendszereiként kerülhetnek felhasználásra.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Bolyai János kutatói ösztöndíj (2014-2017) támogatásával valósult meg.

IRODALOM

1. Telko, M.J., Hickey, A.J.: *Respiratory Care* 50, 1209–1227 (2005).
2. Chvatal A., Benke E., Szabóné Révész P., Ambrus R.: *Gyógyszerészet* 60, 197-206 (2016).
3. Pomázi A., Szabóné Révész P., Ambrus R.: *Gyógyszerészet* 53, 397-404 (2009).
4. Steckel, H., Bolzen, N.: *Int. J. Pharm.* 270, 297-306 (2004).
5. Peng, T., Lin, S., Niu, B., Wang, X., Huang, Y., Zhang, X., Li, G., Pan, X., Wu, Ch.: *Acta Pharm. Sinica B.* 6, 308-318 (2016).
6. <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-novel-drug-carrier-systems/the-role-of-carrier-in-dry-powder-inhaler> (2016. március. 03.)
7. Pomázi A., Chvatal A., Ambrus R., Szabóné Révész P.: *Gyógyszerészet* 58, 131-139 (2014).
8. de Boer, A.H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J., Kussendrager, K.D. Frijlink, H.W.: *Int. J. Pharm.* 260, 201-216 (2003).
9. Lida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K., Leuenberger, H.: *Chemical & Pharm. Bulletin.* 51, 1-5 (2003).
10. Healy, A.M., Amaro, M.L., Paluch, K.J., Tajber, L.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 75, 32–52 (2014).
11. Pomázi, A., Ambrus, R., Sipos, P., Szabó-Révész, P.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 56, 183-190 (2011).
12. Momin, M.N., Hedayati, A., Nokhodchi, A.: *BioImpacts.* 1, 105-111 (2011).
13. Seville, P.C., Learoyd, T.P., Li, H.Y., Williamson, I.J., Birchall, J.C.: *Powder Technol.* 178 (1) 40-50 (2007).
14. Pilcer, G., Amighi, K.: *Int. J. Pharm.* 382, 1-19 (2009).
15. Sohajda T.: *Biológiaiilag aktív vegyületek ciklodextrin komplexei: stabilitást és enantiomer elválasztást befolyásoló tényezők vizsgálata.* PhD disszertáció, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet Budapest (2012).
16. Pomázi, A., Buttini, F., Ambrus, R., Colombo, P., Szabóné Révész, P.: *Eur. Polymer J.* 49, 2518-2527 (2013).

Érkezett: 2016. augusztus 25.

Az azol-típusú antimikotikumok gyógyszerészeti kémiája

KELEMEN HAJNAL^{1*}, ORGOVÁN GÁBOR², SZÉKELY-SZENTMIKLÓSI BLANKA¹

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gh. Marinescu u. 38, Marosvásárhely, 540139, Romania

²Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 9 - 1092

*Levelezési cím: hajnal.kelemen@umftgm.ro

Summary

KELEMEN H., ORGOVÁN G., SZÉKELY-SZENTMIKLÓSI B.: *The pharmaceutical chemistry of azole antifungals*

Azole antifungals are a group of compounds that play essential role in the treatment of surface and deep mycoses. They can be used externally to treat fungal infections of skin, mucous membranes and external genitalia but they are also suitable for oral treatment of systemic mycoses. Structurally they are classified into two groups: imidazoles and triazoles. Triazole antimycotics have wider spectrum of activity, favorable pharmacokinetics, they are of milder side effects and so far less developed anti-fungal resistance. This paper provides an overview on the history, synthesis, physico-chemical properties, structure-activity relationships of azole antifungals but it also deals with their pharmacological properties and mechanism of action.

Összefoglalás

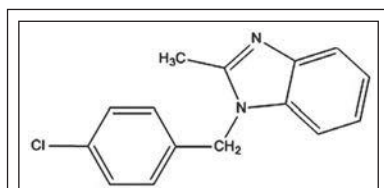
Az azol-típusú antimikotikumok a felületi és mély mikózisok gyógyításának alapvető hatóanyagai. Alkalmazhatók külsőleg a bőr, nyálkahártyák, külső nemi szervek gombás fertőzéseinek kezelésére, ugyanakkor a szisztémás mikózisok szájon át történő kezelésére is. Molekulaszerkezeti alapvázuk tekintetében két csoportjukat különböztetjük meg: imidazolok és triazolok. A triazolgyűrűs antimikotikumok szélesebb hatásspektrumúak, kedvezőbb farmakokinetikájúak, mint az imidazol származékok, enyhébb mellékhatásokkal rendelkeznek, ezidáig kevésbé alakult ki ellenük rezisztencia. Az összefoglalóban bemutatjuk az antifungális azolok történetét, képviselőit, előállítását, fizikai-kémiai tulajdonságait, szerkezet-hatás összefüggéseit, és kitérünk a szerek farmakológiai tulajdonságaira és hatásmechanizmusára is.

I. Történet, áttekintés

Imidazolt tartalmazó antifungális hatású vegyületek régóta ismertek, és többnyire a növényvédelemben használatosak (benzimidazolok, tiobendazol, mebendazol) [1-2].

A gyógyszerként használható, gombaellenes hatású azolok felfedezése Woolley nevéhez fűződik, aki 1944-ben megfigyelte, hogy a benzimidazol gátolja bizonyos mikroorganizmusok növekedését. Ezen megfigyelések vezettek az 1-(p-klórbenzil)-2-metilimidazol szintéziséhez, amit 1958-1959-ben klórmidazol néven alkalmaztak, mint az első humán felhasználású, külsőleg alkalmazott benzimidazol-származékot, amely hatásos egyes élesztőkre és dermatofitonokra [3] (1. ábra).

Ezt követően a klotrimazol (Bayer, 1969) [4], valamint a mikonazol előállítási szabadalmával (Jansen, 1969) [5] elkezdődött egy kb. 15 évet átfogó korszak nagyszámú gombaellenes imidazol előállításával, amelyek hatása a gombák



1. ábra: A klórmidazol szerkezete

ergoszterol bioszintézisének gátlásán alapszik. Jelentős előrelépés volt a ketokonazol bevezetése (1981) [6], mely a szisztémás mikózisok kezelésére orálisan alkalmazható, szemben a csak parenterálisan alkalmazható mikonazollal [7].

Valódi sikertörténet a triazolok csoportjába tartozó flukonazol (Pfizer, 1988) megjelenése, ami szisztémás gombásodásban orálisan és parenterálisan is alkalmazható, nagyságrendekkel hatékonyabb, mint a ketokonazol, valamint hatásspektruma is szélesebb [8].

Az 1990-es évek újabb szisztémás hatású triazolgyűrűs antimikotikumok (vorikonazol, pozakonazol) felfedezését jelentették, amelyek szélesebb hatásspektrumúak, kedvezőbb farmakokinetikájúak, mint az imidazolgyűrűs antimikotikumok, és enyhébb mellékhatásokkal rendelkeznek, rezisztencia is kevésbé alakul ki ellenük [9].

Jelenleg is több új triazol vegyület vizsgálata folyik klinikai fázis III. stádiumban (pl. ravikonazol és albakonazol). Az izavikonazol 2015-ben kapott hatósági jóváhagyást [10-11].

II. Osztályozás

Az azol típusú antimikotikumok felületi és mély

1. táblázat

Az imidazol vázat tartalmazó antimikotikumok felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintése

Hatóanyag	Felfedezés éve, cég	Bevezetés éve
mikonazol	1969, Janssen	1972
izokonazol	1969, Janssen	1979
klotrimazol	1969, Bayer	1972
ekonazol	1969, Janssen	1975
tiokonazol	1975, Pfizer	1979
ketokonazol	1977, Janssen	1981
bifonazol	1980, Bayer	1982
fentikonazol	1981, Recordati SpA	1982
oxiconazol	1979, Hoffmann La Roche	1982
butokonazol	1978, Syntex Research L.	1983
szulkonazol	1982, Syntex Research L.	1984
tiakonazol	1979, Pfizer	1986
omokonazol	1987, Siegfied	1987
alikonazol	1988, Knoll Pharmaceuticals	Fázis III.
lanokonazol, TJN-318	1994, Nihon Nohyaku	1994
szertakonazol	1999	2003

2. táblázat

A triazol vázat tartalmazó antimikotikumok felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintése

Hatóanyag	Felfedezés éve cég	Bevezetés éve
vibunazol	1980, Bayer	1986
flukonazol	1981-1982, Pfizer	1988
terkonazol	1983, Janssen	1987
itrakonazol	1984, Janssen	1985
vorikonazol	1995, Pfizer	2001
pozakonazol	2002, Schering Plough	2006
altekonazol	Knoll	1987
ravukonazol	1999, Bristol-Myers S.	Fázis III
saperconazol (R 66905)	1988, Janssen	1998
izavukonazol (BAL4815)	2005, Astellas, Basilea Pharma	2015
albakonazol (UR-9825)	2004, GSK	Fázis III

mikózisok gyógyítására egyaránt alkalmasak, helyi alkalmazás esetén a gyulladt szövetekbe is behatolnak, szisztémás mikózisok szájon át történő kezelésének első lehetőségét jelentik.

Szerkezetileg az azol típusú antimikotikumoknak két csoportját különböztetjük meg: imidazolok és triazolok.

1. Imidazolok

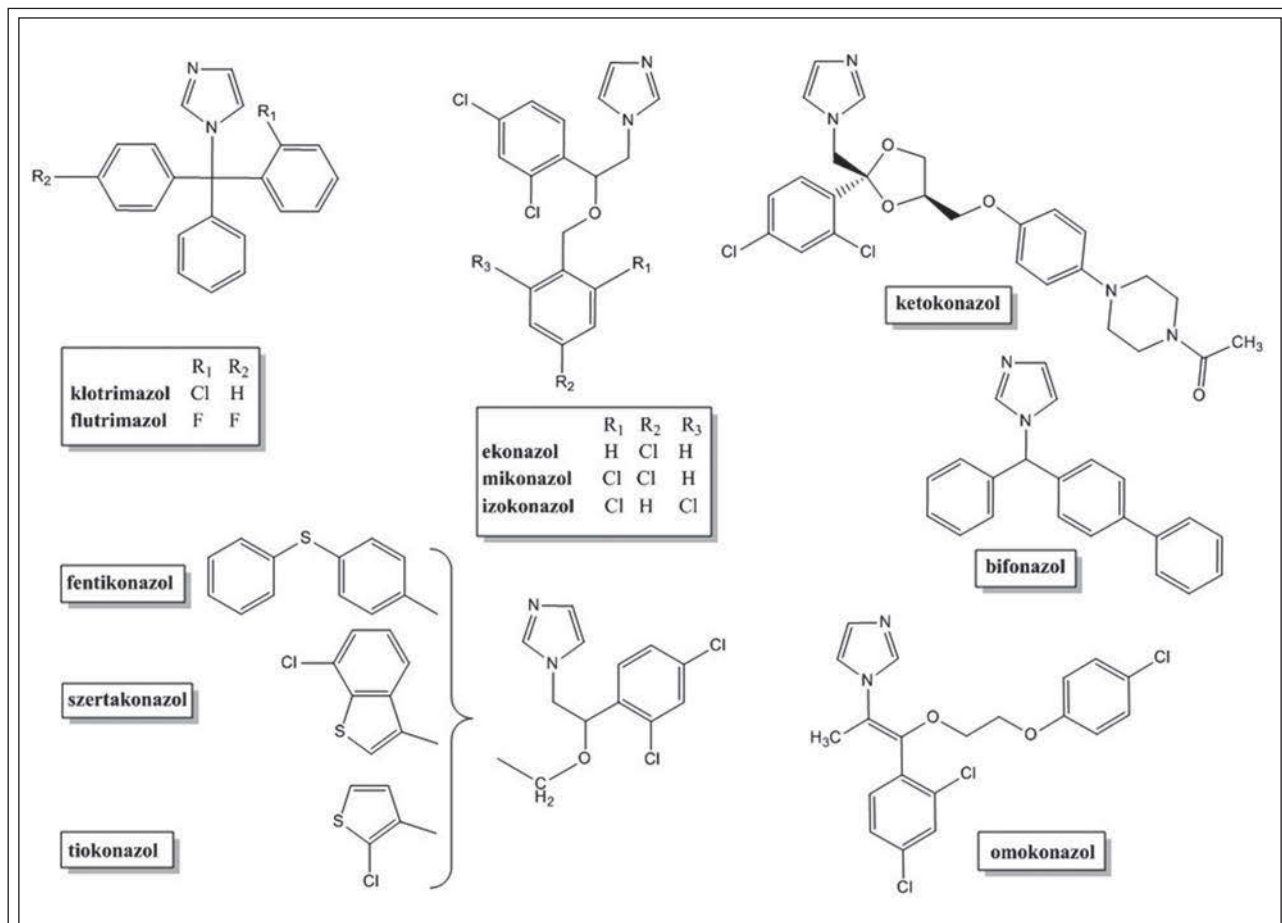
E csoport vegyületeiben az imidazolgyűrű 1-es helyzetű N atomjához változatos, sokszor halogén szubsztituenst hordozó aromás csoportok kapcsolódnak (*klotrimazol, ketokonazol, bifonazol, ekonazol* stb.). Találhatók közöttük kéntartalmú származékok is (*szertakonazol, tiokonazol, stb.*). Képviselőiket a **2. ábra** mutatja be.

2. Triazolok

Az antifungális triazolok ötagú, három nitrogénatomot tartalmazó gyűrűiben a heteroatomok 1,2,4 elhelyezkedésűek. E vegyületek hatásossága megcáfolta azt a feltevést, hogy az antifungális hatás az imidazolgyűrűhöz kötött [12-13]. Képviselőiket a **3. ábra** mutatja be.

Szerkezet és generációs hovatartozás szerint a legfontosabb gombaellenes azolok a következőképpen osztályozhatók:

- Imidazolok – I. generáció (*klotrimazol, mikonazol, ekonazol, izokonazol, tiokonazol, sulkonazol* stb.),
- Imidazolok – II. generáció (*ketokonazol*),
- Triazolok – I. generáció (*flukonazol, itrakonazol*),

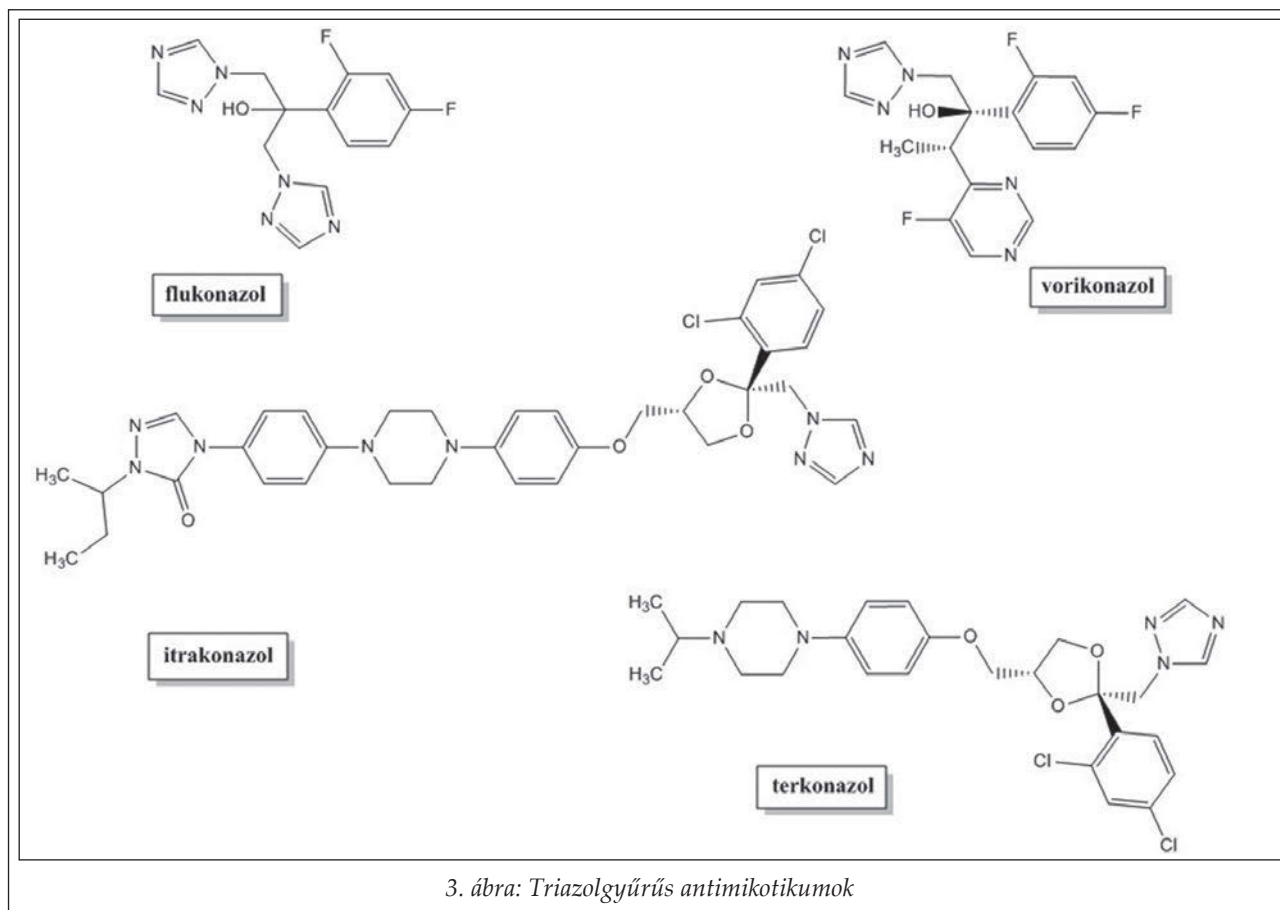


2. ábra: Imidazolgyűrűs antimikotikumok

3. táblázat

Az azol típusú antimikotikumok osztályozása kémiai szerkezet, hatásspektrum, farmakokinetikai tulajdonságok, alkalmazás módja szerint

Generációk	Hatóanyag	Alkalmazás
I. Generációs azolok (imidazolok)	Benzil-imidazolok	klotrimazol
		bifonazol
		flutrimazol
	I. generációs konazolok	mikonazol
	Fenil-etil-imidazolok	ekonazol
		izokonazol
		tiokonazol
		szertakonazol
		fentikonazol
		szulkonazol
II. Generációs azolok (imidazolok, triazolok)	Imidazolok – különböző szerkezetek	butokonazol
		omokonazol
	II. generációs konazolok	ketokonazol
III. Generációs azolok (triazolok)		terkonazol
		itrakonazol
	III. generációs konazolok	flukonazol
	vorikonazol	



3. ábra: Triazolgyűrűs antimikotikumok

– Triazolok – II. generáció (vorikonazol).

A legfontosabb antifungális azolokat generációs besorolás, részleges kémiai szerkezet és az alkalmazás módja szerint [14] a 3. táblázat foglalja össze.

3. Újabb antimikotikus azolok

Pozakonazol

Triazol származék, 2005-től van kereskedelmi forgalomban. Tetrahydrofuran gyűrűt is tartalmaz, hosszú oldallánca több kötődési helyet biztosít a targetként szolgáló CYP51 molekula számára. Több királis szénatom is található benne, a

2-pentanolban levő két optikailag aktív szénatom egyaránt *S* konfigurációjú [15] (4. ábra).

Izavukonazol

A legújabb forgalomban lévő triazol vegyület [16] (5. ábra).

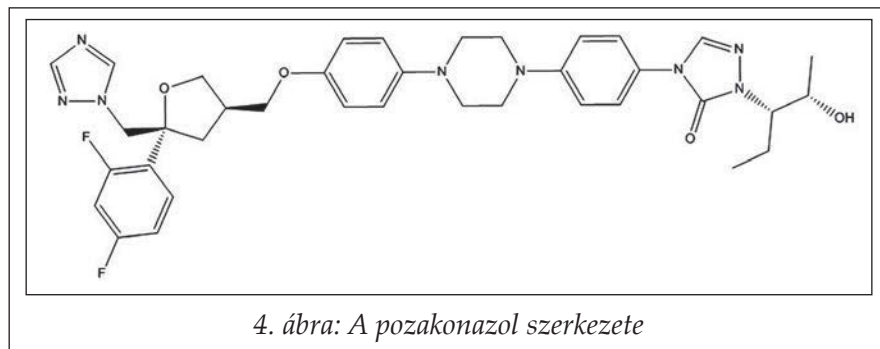
Saperkonazol

Az itrakonazol fluorozott származéka, lipofilebb mint az itrakonazol, vízben kevésbé oldódik, ezért hatékonyabb *Aspergillus*-féleségekre [17-18].

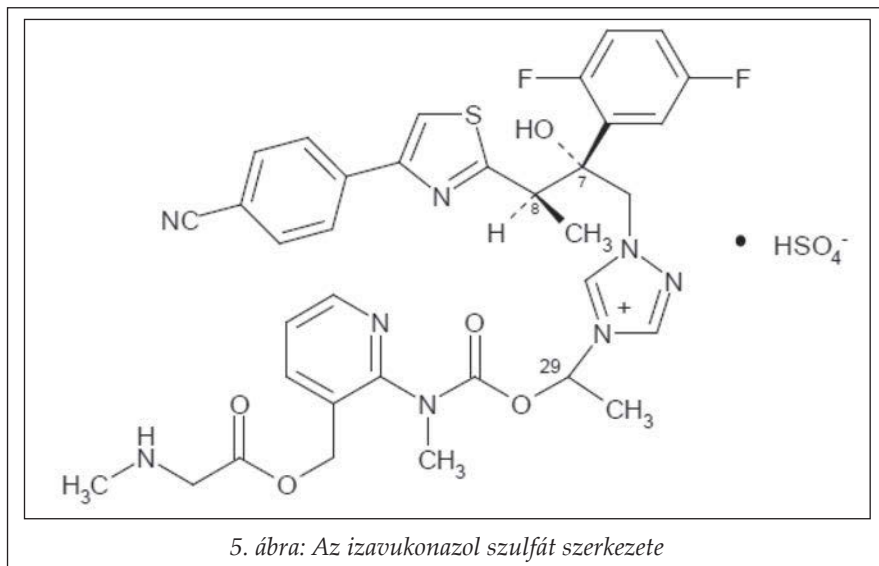
Ravukonazol

Vorikonazol analóg, ahol a pirimidin gyűrű helyett tiazol gyűrű található [19-21] (7. ábra).

A Gyógyszerkönyvben hivatalos és Magyarországon forgalomban lévő vegyületet a 4. táblázat tartalmazza [22-23].



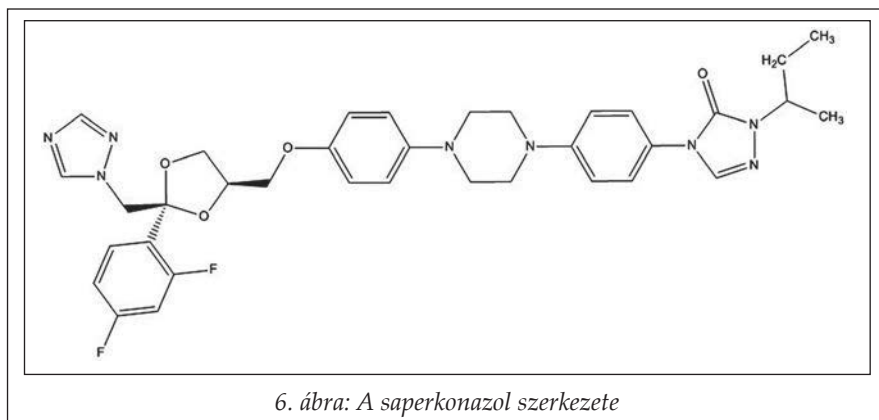
4. ábra: A pozakonazol szerkezete



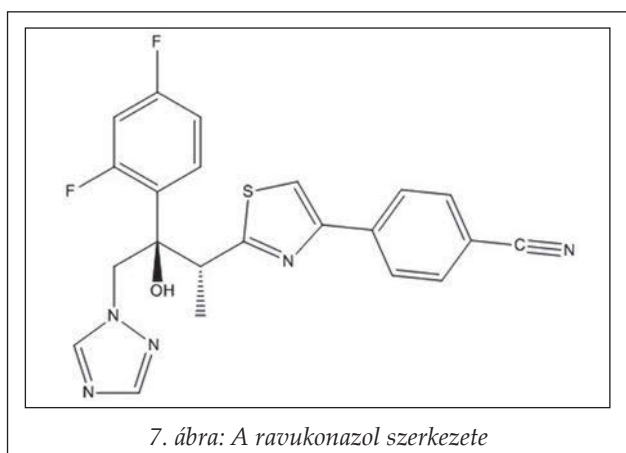
Ketokonazol

Az előállítás első lépésében 2,4-diklór-acetofenont bromoznak, a terméket imidazol-nátrium sóval kezelnek, így ketonvegyületet nyernek. A szintézis következő lépésében a ketont klórfenezinnel reagáltatják, *ketált* (dioxolán) nyernek, amit N-acetil-piperazinnal ketokonazzalá alakítanak [24].

A ketokonazol, amint a 9. ábrán is látható, optikailag aktív vegyület, két kiralitáscentrummal rendelkezik, gyógyszerként a *cisz* izomer racém elegyet használják. A *cisz* konfiguráció itt azt jelenti, hogy a gyűrű 4-es számú szénatomjához kapcsolódó hidrogén és a 2,4-diklórfenilcsoport az ötagú dioxolán-gyűrű azonos oldalán található. Az enantiomerek elválasztása királis HPLC-vel és szuperkritikus folyadékkromatográfiával is lehetséges [25].



Flukonazol



A flukonazol első szintézisére a gombaellenes hatású vegyületek vízdékonyságának növelésére való törekvés vezetett, hiszen így farmakológiai előnyöket lehetett remélni. A fluoratomok bevezetésétől pedig az aktivitás fokozódása volt várható. Az előállítás 1,3-diklór acetonból kiindulva történik a 10. ábrán bemutatott folyamatok szerint [24]:

IV. Szerkezet-tulajdonságok-hatás

Irodalmi adatok szerint az antimikotikumok szelektíven gátolják a szteroid-bioszintézist, hiszen az azol típusú vegyületek a szteroid-bioszintézisben részt vevő citokróm P-450 enzim hamis szubszttrajai [24-27].

III. Előállítás

Klotrimazol

Difenil-metán aktív metilén-csoportja reagál o-diklór-benzollal, majd a keletkezett tritil-monoklorid (2'-klór-trifenil-metán) imidazol-nátriummal klotrimazzal alakul [14] (8. ábra).

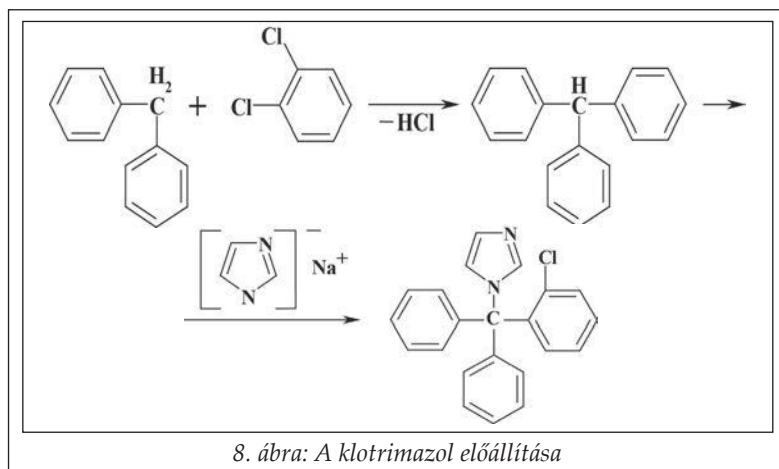
Az I. és II. generációs azolok szerkezet-hatás összefüggése

Kiindulva az I. generációs konazolok széles hatásköréből, valamint igen erős gombaellenes hatásából, a Janssen kutatói vízdékonny, jobb

4. táblázat

A főbb azol típusú antimikotikumok áttekintése gyógyszerkönyvi megjelenés és magyarországi forgalmazottság szerint

Hatóanyag	Gyógyszerkönyvi név	Forgalomban van
Imidazolgyűrűs-származékok		
klotrimazol	Clotrimazolum	+
flutrimazol	Flutrimazolum	+
bifonazol	Bifonazolum	+
ekonazol	Econazolum	+
ekonazol-nitrát	Econazoli nitrás	
mikonazol	Miconazolum	+
mikonazol-nitrát	Miconazoli nitrás	+
izokonazol	Isoconazolum	-
izokonazol-nitrát	Isoconazoli nitrás	+
omokonazol-nitrát	-	+
fentikonazol-nitrát	Fenticonazoli nitrás	+
szertakonazol-nitrát	Sertaconasoli nitrás	+
tiokonazol	Tioconazolum	-
ketokonazol	Ketoconazolum	+
Triazolgyűrűs-származékok		
flukonazol	Fluconazolum	+
vorikonazol	Voriconazolum	+
itrakonazol	Itraconazolum	+
terkonazol	Terconazolum	-
pozakonazol		+



8. ábra: A klotrimazol előállítása

biohasznosíthatóságú, szisztémás mikózisokban orálisan és/vagy parenterálisan alkalmazható vegyületeket kerestek. Kutatásaik eredménye a *ketokonazol* felfedezése, amely a II. generációs konazolok kulcsvegyülete.

Megőrizvén a fenil-etil-imidazol szerkezetet, megfigyelve, hogy a benzil-amin származékok (oximok redukálásával keletkező) megnövekedett *in vitro* hatással rendelkeznek a dermatophytonokon, fenacil-keetonokat vizsgáltak, amelyeket éterek és aminok közös intermediereként alkalmaztak. Az előállított vegyületek megőrizték a jó gombaellenes hatást, viszont nem voltak vízdékonnyak.

Vízdékony vegyületeket a ketocsoport ketál-szerkezetbe való beépítésével sikerült előállítani, így aromás dioxolánt nyertek.

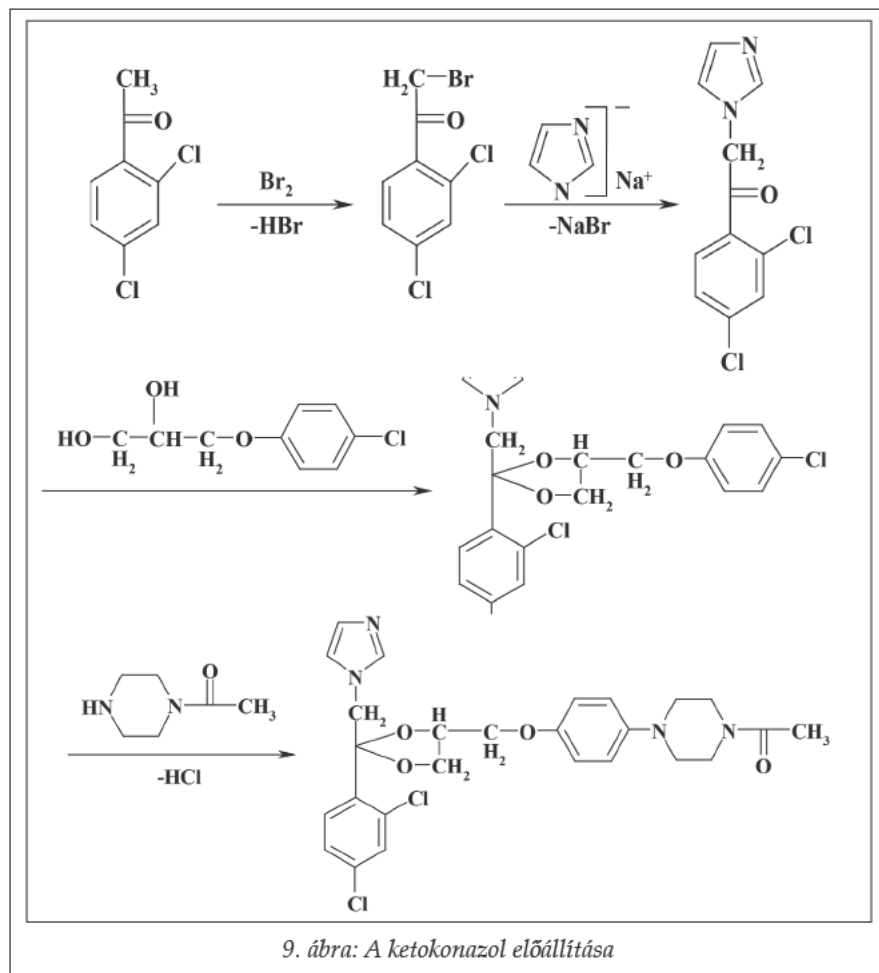
A klórfenezin gombaellenes hatását ismerve, a kutatók kondenzáló vegyületként alkalmazták, így sikerült előállítani a glicerín ciklikus ketáljait (glicidil-éterek), amelyek a ketokonazol és a többi II. generációs konazol szintéziséhez vezettek.

Szerkezetileg fenil-etil-imidazol származékok vagy fenil-etil-triazol származékok, amelyek az α -fenil szén-

atomnál dioxolán (ketál)-gyűrűt tartalmaznak, a képviselők: *ketokonazol* (imidazol származék), *terkonazol* és *itrakonazol* (1,2,4-triazol származék).

Az imidazolok szerkezet – hatás összefüggései a következőkben foglalhatók össze:

- Az imidazolgyűrű fontos a gombaellenes hatáshoz. Helyettesítése hasonló (benzimidazol) gyűrűvel a gombaellenes hatás elvesztéséhez vezet. Az imidazolgyűrű helyettesítése 1,2,4-triazolgyűrűvel hatásos, metabolikusan stabilabb vegyületeket eredményez.
- A gombaellenes hatás nagyobb, ha az imidazol- vagy triazolgyűrűhöz fenil-etil-csoport kapcsolódik.



előállítani, melyek hatékonyak szisztémás mikózisokban: a szubsztituens lehet poláros (pl. acetil – ketokonazol) vagy nagy térkitöltésű (fenil-1,3,4-triazol-2-on – itrakonazol).

– Az öttagú 1,3-dioxolán gyűrű jelenléte geometriai izomerek megjelenését eredményezi. Megfigyelték, hogy a cisz izomerek mind *in vivo*, mind *in vitro* kísérletekben hatékonyabbak a transz izomereknél [14, 27].

A III. generációs azolok (triazolok) szerkezet-hatás összefüggése

A szisztémás hatású, széles hatásspektrumú, metabolikusan stabil, megfelelő farmakokinetikájú gombaellenes vegyület kifejlesztése során a Pfizer kutatói úgy találták, hogy az imidazolgyűrű a felelős az instabil, bizonytalan metabolizmusért.

Mivel a terciér alkoholok az

- Az imidazol-származékok étercsoportjának amincsoporttal történő helyettesítése (benzilamin-származékok) növeli a dermatophytonok elleni hatást.
- Az éter-, tioéter-, oxim-, amin-csoportok helyettesítése ketál-szerkezettel (dioxilán-származékok) perorális adagolás után nagyobb biohasznosíthatóságú vegyületeket eredményez.
- A klórfenezin *para* helyzetű klóratomjának helyettesítése más szubsztituensekkel (pl. bróm, fenil), a mikonazolnál nagyobb gombaellenes hatású, de toxikusabb vegyülethez vezetett.
- A klórfenezin fenilcsoportjának helyettesítése *para* helyzetben imidazolgyűrűvel vagy más aromás heterociklussal hatásos, de nagyon toxikus vegyületeket eredményezett. Telített heterociklusokkal (pirrolidin, morfolin, piperazin) való helyettesítés az I. generációs imidazolokhoz hasonló hatásspektrumú vegyületekhez vezetett, amelyek vízdékonyabbak, ezért orálisan adagolhatók. Legelőnyösebb helyettesítőnek a piperazin bizonyult.
- Szubsztituált piperazingyűrű beépítésével nagyobb biohasznosíthatóságú vegyületeket lehet

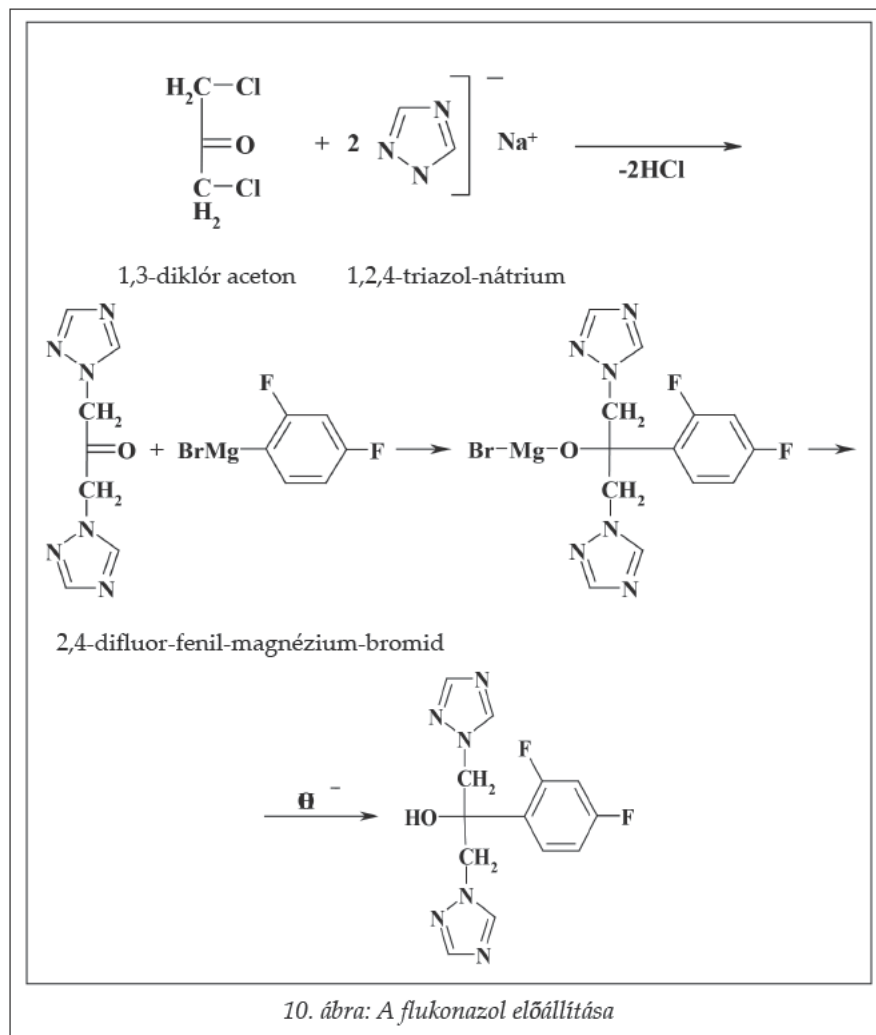
étereknél hidrofílebbek, így a fejlesztések során ilyen csoportokat tartalmazó vagyületeket állítottak elő. A korábbi szerkezetekből megőrizték a 2,4-diklórfenil-gyűrűt, amelyhez terciér-alkohol csoporttal rendelkező szerkezetet kapcsoltak (1-N-imidazolil-2-hidroxi-propán), a propilcsoport 3-as helyzetében különböző szubsztituenseket kapcsoltak.

A metabolikus stabilitás növelése érdekében, az imidazolgyűrűt más aromás heterociklussal helyettesítették. A vizsgált heterociklusok közül csak az 1,2,4-triazol bizonyult gombaellenes hatásúnak.

Az imidazolokhoz viszonyítva a triazolok *in vitro* kevésbé hatásosak, azonban *in vivo* hatékonyságuk felülmúlja azokat, a nagyobb metabolikus stabilitásnak köszönhetően.

Egy második 1,2,4-triazolgyűrű bevitele a 2-propanolrész 2-as helyzetébe egy bisz-triazol származékot eredményezett, amelynek a gombaellenes hatása és a metabolikus stabilitása is megnőtt.

A teratogén, hepatotoxikus 2,4-diklórfenilgyűrű helyettesítése a megfelelő difluorvegyülettel, a *flukonazol* – az első III. generációs azol – előállításához vezetett.



talmaznak; legelőnyösebbek a 2 és/vagy 4 pozíciók.

– A 2,4-difluorszármazékok vízdékonyabbak és kevésbé toxikusak mint a 2,4-diklór-származékok, így parenterálisan is alkalmazhatók, valamint a teratogenitásuk és a hepatotoxicitásuk is kisebb.

– Az egyik 1,2,4-triazolgyűrű helyettesítése piridinnel *Aspergillus* törzseken nagyobb hatékonyságú, de metabolikusan kevésbé stabil vegyületeket eredményez.

– A piridingyűrű helyettesítése erősen elektronhiányos heterociklussal (pl. fluoropirimidin) *Aspergillus* törzseken hatékonyabb és metabolikusan is stabil vegyületeket eredményez (*vorikonazol*).

– Metilcsoport bevitele a 2-propanol-rész 3-as helyzetébe növeli a gombaellenes hatást és újabb kiralitáscentrumot hoz létre, így az optikai izomerek száma négyre nő. A ketokonazoltól eltérően, az *anti* - (*R,S*) izomerek hatékonyak. Az új metilcsoport a 13- β -lanos-

A III. generációs azolok 1-triazolo-2-propanol csoportot tartalmaznak, képviselik a *flukonazol*, és a *vorikonazol*.

A triazolok szerkezet-hatás összefüggései a következőkben foglalhatók össze:

- A gombaellenes hatás feltétele a szerkezetben levő terciér hidroxilcsoport és egy vagy két elektronhiányos aromás heterociklus.
- 1,2,4-triazolok a gombák lanoszterol-demetiláz enziméhez 10000-szer nagyobb affinitással kötődnek mint a megfelelő humán enzimekhez, így a vegyületek toxicitása kisebb és kölcsönhatások is ritkábban fordulnak elő.
- A bisz-1,2,4-triazol vegyületek metabolikus stabilitása nagyobb (pl. a *flukonazol* 90 %-a változatlan formában ürül).
- A terciér hidroxilcsoport megfelelő hidrofilitást biztosít mind orális, mind parenterális készítmények formulálásához.
- A leghatékonyabb vegyületek azok, amelyek a 2-propanol-rész 2-es helyzetében egy egy vagy két halogénnel szubsztituált fenilcsoportot tar-

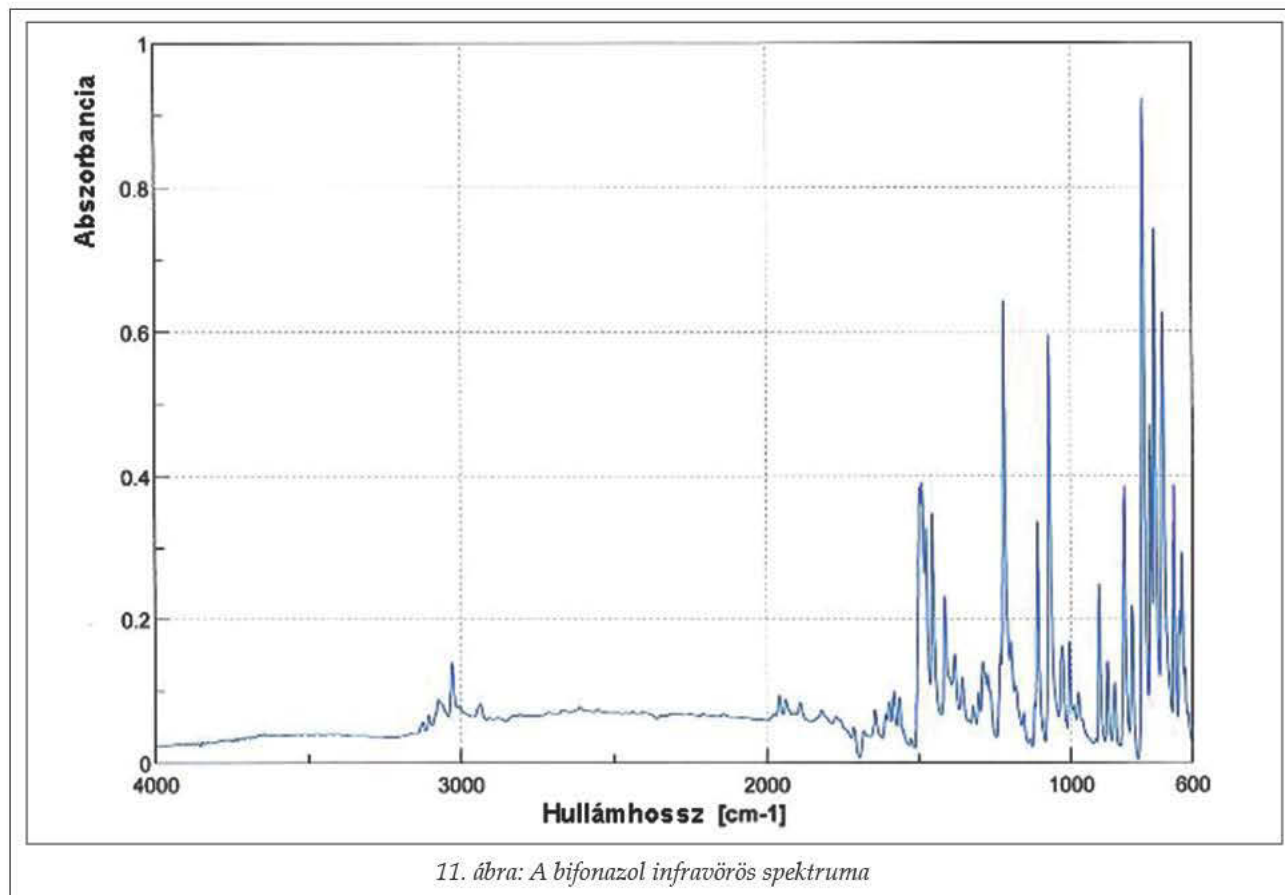
szterol metilcsoportjának helyére kötődik a lanoszterol-demetiláz enzimén, így a vegyületek enzimaffinitása is megnő. A hatékony sztereoizomerek esetén a 2,4-difluorfenilcsoport a szteroidok A és B gyűrűje helyére tud kötődni, míg az ehhez képest keresztirányú triazol- vagy pirimidinyűrű a szterol oldallánc irányába mutat [14, 27].

Fizikai-kémiai tulajdonságok

Az imidazol-származékok fehér vagy halványsárga vegyületek, melyek vízben, a só formában használt származékok kivételével, nem oldódnak.

A vegyületek az aromás gyűrűk jelenléte miatt UV-aktívak. Általában egy, a *ketokonazol* esetében viszont két kiralitáscentrummal rendelkeznek, de valamennyi vegyület racém formában hivatalos a gyógyszerkönyvben.

Az imidazolgyűrűnek köszönhetően gyengén bázikus vegyületek, pK_a értékeik 6-7 közé esnek, erős savakkal jól kristályosodó sókat képeznek.



11. ábra: A bifonazol infravörös spektruma

Az apoláros csoportok jelenléte miatt erősen lipofil vegyületek (pl. *klotrimazol* $\log P = 5,2$; *ketokonazol* $\log P = 4,3$).

Az antifungális triazolok az antifungális imidazolokhoz képest gyengébb bázisok (pl. *flukonazol* $pK_a = 1,5$; *itrakonazol* $pK_a = 3,7$), fiziológias szöveti pH-án szabad bázis formában fordulnak elő. A hidroxilcsoportot tartalmazó *flukonazol* és *vorikonazol* vízoldhatósága jobb, így parenterálisan is alkalmazhatók [13-14, 24].

Analitika

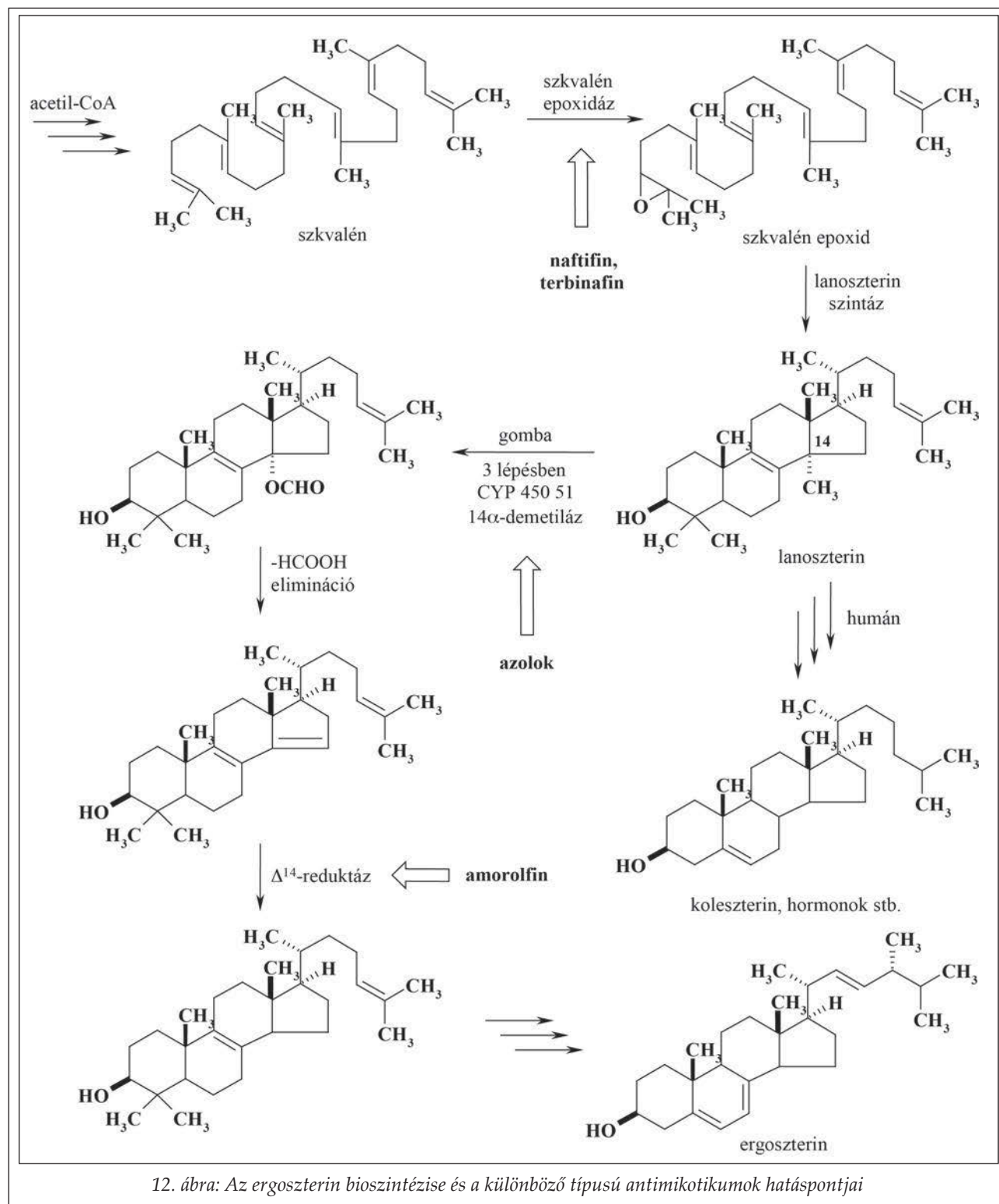
A Ph. Eur. szerinti azonosításuk elsődleges módszerei az infravörös spektroszkópia, az olvadáspont meghatározása és a vékonyréteg-kromatográfia. Emellett előfordul az UV spektrum felvétele is [22].

Szemléltetésként a *bifonazol* infravörös spektrumát mutatjuk be, ahol 3140 cm^{-1} értéknél az imidazolgyűrű C-H vegyértékrezgések, míg 3070 cm^{-1} értéknél a három fenilcsoport C-H vegyértékrezgései jelentkeznek. 1566 cm^{-1} -nél találhatóak az aromás C=C kettős kötések vegyértékrezgéseitől származó jelek. $1680\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ tartományban az imidazolgyűrű alifás C-N vegyértékrezgései mu-

tatkoznak, míg az $1500\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ ujjlenyomat tartományban a deformációs rezgések változatos sokasága jelenik meg a molekulát egyértelműen azonosító, sávegyüttesek formájában [28-29].

A vékonyréteg-kromatográfias (VRK) módszereknél szilikagél állófázis, és a vegyületek jellemének megfelelően mérsékelt poláros mozgófázis alkalmazása optimális [30]. Szennyezésvizsgálatokra kromatográfias módszereket alkalmaz a Gyógyszerkönyv. Például a *klotrimazol* cikkelyében két nevesített, bomlásból eredő potenciális szennyezőre (2-klór-fenil-dimetilmetanol, illetve imidazol) két külön normál fázisú VRK vizsgálat használatos. A többi azol (*bifonazol*, *flukonazol*, *ketokonazol*, *vorikonazol*, *itrakonazol*) esetében a nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) van előírva általában UV detektálással a szennyezők kimutatására. A nem racemát formában hivatalos azolok enantiomer tisztaságát is HPLC-vel határozzák meg.

A tartalmi meghatározás nemvízes közegű bázisméréssel történik, jégecetes közegben (*klotrimazol*, *bifonazol*, *ekonazol*) vagy ecetsav – metil-etilketon elegyben (*mikonazol*, *itrakonazol*, *fentikonazol*) történő perklórsavas titrálással. A több bázikus csoportot tartalmazó vegyületeknél, a potencio-



metrikus titrálás során az előíratban megadott inflexiós pontnál kell a mérőoldat fogyását leolvasni. Például a *terkonazol*, *itraconazol* esetén a potenciometrikus titrálást a második inflexiós pontig kell végezni, így e vegyületeket kétértékű bázisként határozzuk meg [22].

Az antimikotikus azolok nem-gyógyszerkönyvi analitikájára is jellemző a kromatográfia [31], különösen a HPLC, különböző detektálási módszerekkel [32-33].

A VRK alkalmazásával sikerült elválasztani keverékben levő azolokat: bifonazol, flukonazol,

ketokonazol és itrakonazol. Az elválasztás a következő mozgófázisokkal bizonyult hatékonynak: hexán–etil-acetát–metanol–víz–jégecet valamint kloroform–etil-acetát–jégecet–víz [34]. Egy másik közlemény acetón–n-hexán, metanol–toluol és metil-etil-ke-ton–toluol mozgófázisokról számol be, különböző szerves módosítókkal [35].

A HPLC módszer mellett szól az eredmények jó reprodukálhatósága egy adott rendszerben, a technika sokoldalúsága. Az UV-detektálás [36] mellett más hatékony technikákkal (pl. tömegspektrometria) való kapcsolást is gyakran alkalmaznak [37-47].

A kapilláris elektroforézis is több esetben használt módszer [48-52].

Hatásmechanizmus, rezisztencia

Az azoloknak az alkalmazott dózistól függően fungisztatikus vagy fungicid hatása van. Az antimikotikus azolok a szteroidok bioszintézisébe avatkoznak be. Az ergoszterin a gombák sejtmembránjának nélkülözhetetlen eleme, az anyagcseréhez szükséges porinok (transzmembrán szelektív csatornák) strukturális alkotója. Az emberi szervezettől eltérően a gombák nem tudják a kör-

nyezetükben levő szteroidokat felvenni és hasznosítani, ezért ezek bioszintézisének a gátlása végzetes a gombára nézve.

A szteroidokban található gyűrűrendszer bioszintézise szkvalénből történik. Az azolok a már kész szteránváz 14- α -metilcsoportjának eltávolítását gátolják. Ez egy többlépcsős oxidációs folyamat, amit a citokróm P450 rendszerhez tartozó demetiláz enzim végez. Az azolok megakadályozzák a lanoszterin 14- α -helyzetű demetileződését ergoszterinné, ezáltal megváltozik a membrán szerkezet, amelynek következtében számos membránfunkció károsodik (pl. fokozódó permeabilitás, membránhoz kötött enzimek gátlódnak). (12. ábra) Az azolok rendkívül szelektívek, hiszen elsősorban a gombák és nem a gazdaszervezet citokróm P-450 hemláncához kötődnek [53-54].

Az azolokkal szembeni rezisztencia leggyakoribb okai közé sorolható az ergoszterol bioszintézis módosulása, a gyógyszerkötőhely módosulása, a mitokondriális diszfunkció, a gyógyszer efflux, a glukán szintázok megváltozásai [57].

V. Farmakokinetikai tulajdonságok

A terápiában leggyakrabban alkalmazott antimí-

5. táblázat

Az azol típusú antimikotikumok főbb farmakokinetikai jellemői

Név	Felszívódás, biohasznosíthatóság (BH)	Plazmafehérje kötődés	Metabolizáció	Kiürülés
<i>klotrimazol</i>	ép bőrön: 0,5% hüvely nyálkahártyán: 3-10%	50 %	májban	vesén, aktív toxikus metabolitok $T_{1/2} = 3-5$ h
<i>mikonazol</i>	mérsékelt a gyomorból BH: 98 %	98 %	májban	vesén, inaktív metabolitok $T_{1/2} = 4$ h
<i>ekonazol</i>	mérsékelt a gyomorból BH: 98 %	98 %	májban	vesén, inaktív metabolitok
<i>ketokonazol</i>	nagyon jó a gyomorból, a savas pH elősegíti	84%, eritrocitákhoz 15%, szabandon 1 %	májban oxidáció, oxidatív dealkiláció	aktív formában vesén 13 %, széklet 2-4 % $T_{1/2} = 6,5-9,6$ h
<i>itrakonazol</i>	nagyon jó a gyomorból, a savas pH elősegíti	99 %	májban, hidroxiláció	vesén 35 % $T_{1/2} = 24-36$ h
<i>flukonazol</i>	nagyon jó a gyomorból, BH: 90 %, i.p. 87 %	11% kumulálódik a gerincvelő- folyadékban,	májban, csekély mértékben 10%	széklettel változatlan formában 80%, vesén metabolitok 11% $T_{1/2} = 30$ h (p. o.) 72-85 h (i.v.)
<i>vorikonazol</i>	nagyon jó a gyomorból BH: 96 %	58 %	májban	vizelettel változatlanul 2% $T_{1/2} =$ dóziszfüggő
<i>pozakonazol</i>	nagyon jó a gyomorból BH: 96 %	98 %	májban	vizelettel, széklettel $T_{1/2} = 20-66$ h

kótikus hatású azolok farmakokinetikai jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze [14, 53].

VI. Hatásspektrum, alkalmazás

Az imidazolgyűrűs gombaellenes vegyületek megfelelő koncentrációban fungicid hatásúak, emellett baktériumok és protozoonok ellen is hatékonyak. Gátolják a *Candidák*, a *dermatophytonok*, az *Aspergillus*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum*, a *Mucor*, a *Paracoccidioides brasiliensis*, az *Actinomyceták*, *Gram-pozitív* baktériumok, néhány *anaerob* baktérium és a *Trichomonas vaginalis* növekedését.

Mellékhatásaik a poliénekhez képest jóval enyhébbek, pl. hányinger, hányás, bőrkiütések. Azonban mivel potenciális inhibitorai a számos gyógyszer metabolizmusában részt vevő citokróom P450 (CYP) 3A4 enzimnek, így a gyógyszer-kölcsönhatásokra különös figyelmet kell fordítani [13-14].

A klotrimazol nagyon hatásos *Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporon*, *Candida* által okozott felületi mikózisokban. *Gram-pozitív* baktériumok szaporodását már alacsony koncentrációban is gátolja. Nagy koncentrációban *Trichomonas vaginalis* ellen is hatékony.

A rezisztencia előfordulása alacsony. Főleg helyileg (pl. hüvely-, szájgombásodás) alkalmazható, 1%-os hatóanyagtartalmú kenőcs vagy krém formájában. Helyi alkalmazás esetén csak minimális mennyiségben szívódik fel. A felszívódott vegyület a májban metabolizálódik inaktív, de toxikus vegyületté. Orálisan adagolva jól felszívódik és hatásos, azonban súlyos mellékhatásokat okozhat. Enziminduktor. Kizárólag külsőleg oldat, spray, kenőcs, krém, hüvelytabletta formájában alkalmazzák.

A mikonazol a klotrimazolnál jobban felszívódik a gyomorból. Széles spektrumú antimikotikum. Hatékony *Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Candida*, *Aspergillus*, *Malassezia furfur*, *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*, *Gram-pozitív* baktériumok által okozott gombásodásban. Lokálisan, szájon át és parenterálisan is alkalmazható. Helyileg kenőcs, hüvelykrém, hüvelytabletta, aeroszol vagy gél formájában alkalmazzák 2%-os koncentrációban

Az ekonazol szintén helyileg alkalmazható oldat, krém, spray formájában, illetve hüvelykúpban.

A bifonazol a mikonazolhoz hasonló hatásspektrumú; előnye, hogy napi egyszeri helyi alkalmazása is megfelelően eredményes. A mikonazolhoz viszonyítva lassú a penetráló képessége, viszont hosszú a bőr megtartó ideje, így hosszú ideig hatásos.

Az imidazol antimikotikumok egyik legjelentősebb tagja a *ketokonazol*, ami a szisztémás mikózisok kezelésében orálisan is alkalmazható. Számos gombafaj (főleg *Aspergillus*), *Gram-pozitív* baktériumok, sőt a *Herpes simplex* vírus szaporodását is alacsony koncentrációban gátolja. Hatásos griseofulvin rezisztens törzsekre is. Igen előnyös tulajdonsága, hogy orálisan adagolva, farmakológiai aktív formában megjelenik a hüvelyben is.

Leggyakoribb mellékhatásai nagy dózisok tartós adagolása után jelentkeznek: hányinger, impotencia, májkárosodás, nők esetén vérzészavarok. Diszulfiram-szerű reakciót is kiválthat. Ciklosporinnal együtt adva késlelteti annak kiürülését, ezért vesetoxikus. Legkellemetlenebb mellékhatásai a koleszterin és tesztoszteron bioszintézis gátlásával magyarázhatók. Nem zavarja az immunfunkciót. Szájon át, helyileg és parenterálisan is adagolható [23-24].

A *fentikonazol* széles spektrumú, hosszú hatás tartamú lokális antimikotikum *Candida*-fajok és dermatofitonok (*Malassezia furfur*) ellen. Antibakteriális (*Gardrenella vaginalis*) és trichomonas ellenes hatása is van. Felületi fertőzésekben használják, krém, hüvelykrém, hüvelykúp formájában. Terhesség alatt nem alkalmazható.

A *sulkonazol* az ekonazol bioizosztér származéka, amelyben az éteres oxigén atomot kénnel helyettesítették. A haj és hajás fejbőr mikózisában, pitiriazis, korpás fejbőr kezelésére alkalmazzák, krém és lemosó oldat formájában.

A III. generációs származékok közül a *flukonazol* orális alkalmazás esetén gyorsan felszívódik. Előnye, hogy *per os* és parenterálisan is adható. A ketokonazolnál két nagyságrenddel hatékonyabb *Candida* által okozott mikózisokban és szisztémás kandidiázisban is. Hatásos *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatididis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* fajokra és *dermatophytonokra*.

Szisztémás mikózisok (mellhártya, tüdő, húgyutak) kezelésében napi egyszeri alkalmazása is elegendő lehet. Mivel képes átjutni a vér-agy gáton, így gombás eredetű központi idegrendszeri fertőzések kezelésére is alkalmazható. Az imidazol-származékokhoz hasonlóan lokális gombás fertőzések kezelésére is használható.

Kiváló farmakokinetikai tulajdonságainak köszönhetően szisztémás mikózisok esetén elegendő a napi egyszeri adagolás is.

Az egyik legújabb azol-származék, a *vorikonazol* orális biohasznosulása nagyon jó. A legtöbb *Candida* faj esetén fungisztatikus, míg egyes *Aspergillus* és *Fusarium* törzseknél fungicid hatással ren-

6. táblázat

Az azol típusú antimikotikumok kölcsönhatásai más gyógyszerekkel

Enzim	Inhibitor	Metabolizált gyógyszerek	Következmények
CYP2C9	mikonazol flukonazol vorikonazol	orális antikoagulánsok fenitoin AINS, fluvasztatin tolbutamid	antikoaguláns hatás növekszik fenitoin toxikussága növekszik toxikusság növekszik hipoglikémiás veszély
CYP3A4	flukonazol ketokonazol	antiaritmiás szerek 1B és 1C csoport makrolidok benzodiazepinek (alprazolam, diazepam, 3-OH diazepam, midazolam) Ca-antagonisták, teofilin, sztatínok, szteroidok (tesztoszteron, progeszteron, hidrokortizon) tramadol, fentanil, metadon, isaprid, szildenafil, buspiron, dexametazon imunoszuppresszív szerek (ciklosporin, tacrolimus, sirolimus)	növeli a toxikusságukat vérnyomáscsökkenés, szívelégtelenség növeli a toxikusságukat

delkezik. Központi idegrendszeri aszpergillózis esetén is alkalmazható, hiszen képes átjutni a vér-ágygáton.

Az *itrakonazol* többféle szisztémás gombás fertőzés kezelésében is hatékony. A jelenlegi gyógyszeres terápiában kizárólag orálisan alkalmazzák.

Várandós anyáknak nem adható teratogén tulajdonsága miatt. Érdekes, hogy az azolok gyógyszerformulálása során ciklodextrin-származékokat is kipróbáltak, így készülhet itrakonazolból orális szuszpenzió és intravénás oldat is.

A *pozakonazol* hatékony flukonazol valamint itrakonazol rezisztens *Candida* és *Aspergillus* mikózisokban. Kedvező farmakokinetikai profilja van, felezési ideje 35 óra.

Az *izavukonazol* invazív aszpergillózis, illetve a mukormikózis nevű, életveszélyes gombás fertőzések kezelésére alkalmaznak felnőtteknél (utóbbi esetben, ha az amfotericin B nem hatásos).

A *ravukonazol* felezési ideje 100 óra ami lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást, invazív aszpergillózisban hatékonyabb mint az Amfotericin [14, 21, 24, 55, 58-60].

VII. Gyógyszer kölcsönhatások

Gyógyszerkölcsönhatások tekintetében a szisztémásan alkalmazott készítményeknek van leginkább jelentősége, azok közül is a leggyakrabban rendelt azolszármazékok metabolikus interakcióinak, mivel ezek a szerek a CYP3A4 gátlóként hatnak [14, 61-63].

Összefoglalás

Az elmúlt évek alatt az azolszármazékok kutatása és kifejlesztése nagyon felgyorsult és forradalmasította a gomba elleni kezeléseket. Az azolok az antimikotikus terápiában leggyakrabban használt szerek, köszönhetően széles hatás-spektrumuknak, nem csak különböző gombák, de bizonyos Gram-pozitív baktériumok ellen is hatásosak. A gombasejtek plazmamembránjára hatnak, az ergoszterin szintézisét blokkolják.

Az újabb típusú antifungális vegyületek valamennyien triazolok, amelyek szélesebb hatás-spektrumúak, hosszabb plazmafelezési idővel és enyhébb mellékhatás-profillal rendelkeznek.

Azonban mivel potenciális inhibitorai a citokrom P450 (CYP) 3A4 enzimnek, mely számos gyógyszer metabolizmusában részt vesz, a gyógyszer-kölcsönhatásokra figyelni kell.

Jelen tanulmány az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által biztosított támogatás keretén belül készült (128/ P.2/ EMEOGYSZ)

IRODALOM

1. Fromtling, R.A.: Clin. Microbiol. Rev. 1, 187-217 (1988).
2. Maertens, J.A.: Clin. Microbiol. Inf. 10, suppl. 1, 1-10 (2004).
3. Woolley, D.W.: J. Biol. Chem. 152, 225-232 (1944).
4. Büchel, K.H., Draber, W., Regel, E. and Plempel, M.: Arzneim. Forsch. 22, 1260 (1972).
5. Godefroi, E.F., Heeres, J., Van Cutsem, J., Janssen, P.A.: J. Med. Chem. 12, 84-791 (1969).

6. Heeres, J., Backx, L.J.J., Mostmans, J.H., Van Cutsem, J.: *J. Med. Chem.* 22, 1003-1005 (1979).
7. Gupta, A.K., Daigle, D., Foley, K.A.: *Expert Opin. Drug Saf.* 14, 325-334 (2015).
8. Washton, H.: *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 12, 229-233 (1989).
9. Saravolatz, L.D., Johnson, L.B., Kauffman, C.A.: *Clin. Infect. Dis.* 36, 630-637 (2003).
10. Pasqualotto, A. C., Thiele, K.O., Goldani, L.Z.: *Curr. Opin. Invest. Drugs* 11, 165-174 (2010).
11. McCormack, P.L.: *Drugs* 75, 817-822 (2015).
12. Beale, J.M.: – Antifungal Agents. In: Block J.H., Beale J.M. – Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 12th Ed., Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2011, pp.191-206.
13. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy, Takácsné Novák K.: *Gyógyszerészi kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest*, 2010, 695-701. old.
14. Tiperciuc B., Ovidiu O.: *Medicatia antiinfecioasă. Antimicrobiene, antimicotice, antivirale.* Editura Medicală Universitară "Iuliu Hatieganu", Cluj Napoca, 2004, 171-228. old.
15. Zhong, W., Yang, X., Tong, W., Martin, G.E.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 66, 40-49 (2012).
16. Thompson, G.R., Wiederhold, N.P.: *Mycopathologia* 170, 291-313 (2010).
17. Rybak, J.M., Marx, K.R., Nishimoto, A.T., Rogers, P.D.: *Pharmacotherapy* 35, 1037-1051 (2015).
18. Pérez, J.E., Balbín, R.A., Meñaca, A.M., Ciorba, C., Cuesta, V.M.: *Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditada* 11, 3949-3962 (2014).
19. Arikan, S., Rex, J.H.: *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3, 555-561 (2002).
20. Elizondo-Zertuche, M., Robledo-Leal, E., González, J.G., Ceceñas, L.A., González, G.M.: *Rev. Iberoameric. Micolog.* 32, 30-33 (2015).
21. Ikeda, F., Suzuki, M., Mikawa, T.: *Med. Mycol. J.* 55, 157-163 (2014).
22. *European Pharmacopoeia 8th Edition*, Council of Europe, Strasbourg, 2014.
23. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Budapest: <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyyszeradatbazis/>
24. Kelemen, H.: *Gombaelenes szerek.* In: *Gyógyszerészeti kémia. Korlátozott, sajátos hatású kemoterapeutikumok*, University Press Tîrgu Mures, 2015. 15-34 old.
25. Thienpont, A., Gal, J., Aeschlimann, C., Félix, G.: *Analysis* 27, 713-718 (1999).
26. Tafti, A., Costi, R., Botta, M., Santo, R., Corelli, F., Massa, S., Ciacci, A., Manetti, F., Artico, M.: *J. Med. Chem.* 45, 2720-2732 (2002).
27. Hargrove, T.Y., Wawrzak, Z., Lamb, D.C., Guengerich, F.P., Lepesheva, G.I.: *J. Biol. Chem.* 29, 23916-23934 (2015).
28. Cyr, T.D., Dawson, B.A., Neville, G.A., Shurvell, H.F.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14 247-255 (1996).
29. Trandafirescu, C., Gyéresi, Á., Szabadai, Z., Kata, M., Aigner, Z.: *Farmacia* 62, 521-531 (2014).
30. Ekiert, R.J., Krzek, J., Talik, P.: *Talanta* 82, 1090-100 (2010).
31. Malani, P.S., Raj, H.A. and Jain, V.C.: *Pharma Sci. Monit.* 5, 386-399 (2014).
32. Corrêa, J.C.R., Salgado, H.R.N.: *Crit. Rev. Anal. Chem.* 4, 124-132 (2011).
33. Kurbatova, S.V., Kharitonova, O.V.: *Russ. J. Phys. Chem.* 82, 1932-1937 (2008).
34. Ekiert, R.J., Krzek, J., Rzeszutko, W.: *Chromatographia* 67, 995-998 (2008).
35. Aleksic, M., Eric, S., Agbaba, D., Odovic, J., Milojkovic-Opсениca, D., Tesic, Ž.: *J. Planar Chromatogr. - Mod. TLC* 15, 414-417 (2002).
36. Gordien, J.B., Pigneux, A., Vigouroux, S., Tabrizi, R., Accoeberry, I., Bernadou, J.M., Rouault, A., Saux, M.C., Breilh, D.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50, 932-938 (2009).
37. Baker, M.M., Belal, T.S., Mahrous, M.S., Ahmed, H.M. and Daabees, H.G.: *Anal. Methods* 8, 2185-2200 (2016).
38. Gaona-Galdos, A.A., García, P.L., Aurora-Prado, M.S., Santoro, M.I.R.M., Kedor-Hackmann, E.R.M.: *Talanta* 77, 673-678 (2008).
39. Dong, F., Cheng, L., Liu, X., Xu, J., Li, J., Li, Y., Kong, Z., Jian, Q., Zheng, Y.: *J. Agric. Food Chem.* 60, 1929-1936 (2012).
40. Vemic, A., Malenovic, A., Rakic, T., Kostic, N., Jancic Stojanovic, B.: *J. Chromatogr. Sci.* 52, 95-102 (2014).
41. Couchman, L., Buckner, S.L., Morgan, P.E., Ceesay, M.M., Pagliuca, A., Flanagan, R.J.: *Anal. Bioanal. Chem.* 404, 513-523 (2012).
42. Ali, I., Aboul-Enein, H.Y., Gaitonde, V.D., Singh, P., Rawat, M. S. M., Sharma, B.: *Chromatographia* 70, 223-227 (2009).
43. Verdier, M.C., Bentué-Ferrer, D., Tribut, O., Bellissant, E.: *Clin. Chem. Lab. Med.* 48, 1515-1522 (2010).
44. Huang Q, Yu Y, Tang C, Peng X: *J. Chromatogr. A.*, 1217, (21):3481-8, (2010).
45. Huang, Q., Zhang, K., Wang, Z., Wang, C., Peng, X.: *Anal. Bioanal. Chem.* 403, 1751-1760 (2012).
46. Zhang, H., Qian, M., Wang, X., Wang, X., Xu, H., Qi, P., Wang, Q., Wang, M.: *Food Anal. Meth.* 5, 1342-1348 (2012).
47. Yu, Y., Zhang, J., Shao, B., Wu, Y., Duan, H., Liu, H.: *J AOAC Int.* 94, 1650-1658 (2011).
48. Wan Ibrahim, W.A., Abd Wahib, S.M., Hermawan, D., Sanagi, M.M., Aboul-Enein, H.Y.: *Chirality* 25, 328-35 (2013).
49. Hermawan, D., Wan Ibrahim, W.A., Sanagi, M.M., Aboul-Enein, H.Y.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 53, 1244-9 (2010).
50. Castro-Puyana, M., Crego, A.L., Marina, M.L., García-Ruiz, C.: *Electrophoresis* 28, 2667-2674 (2007).
51. Codevilla, C.F., Rosa, P., Steppe, M., Bergold, A.M., Rolim, C.M.B., Adams, A.I.H.: *Anal. Methods* 5, 5051-5057 (2013).
52. Breadmore, M.C., Prochazova, A., Theurillat, R., Thormann, W.: *J. Chromatogr. A* 1014, 57-70 (2003).
53. Gyires K., Fürst Zs.: *A farmakológia alapjai.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011, 1018-1031. old.
54. Lamb, D. C.; Warrilow, A. G. S.; Rolley, N. J.; Parker, J. E.; Nes, W. D.; Smith, S. N.; Kelly, D. E.; Kelly, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59, 4707-4713 (2015).
55. Peng, C.C., Shi, W., Lutz, J.D., Kunze, K.L., Liu, J.O., Nelson, W.L., Isoherranen, N.: *Drug Metab. Dispos.* 40, 426-35 (2012).
56. Girois, S.B., Chapuis, F., Decullier, E., Revol, B.G.P.: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25, 138-149 (2006).
57. Pfaller, M.A.: *Am. J. Med.* 125, S3-S13 (2012).
58. Watt, K.; Manzoni, P.; Cohen-Wolkowicz, M.; Rizzollo, S.; Boano, E.; Jacqz-Aigrain, E.; Benjamin, D. K. *Curr. Drug Metab.*, 14, 193-202 (2013).
59. *Agenda Medicală 2016*, Ediția de buzunar, Editura Medicală, București, 2016.
60. *Memomed 2016* ediția 22, Editura Universitară, București, 2016.
61. Somogyi-Végh, A., Nyaka, B., Vida, R.G., Lovász, A., Botz, L.: *Orvosi Hetilap* 156, 720-730 (2015).
62. Heeres, J., Meerpoel, L., Lewi, P.: *Molecules* 15, 4129-4188 (2010).
63. Brüggemann, R.J., Alffenaar, J.W.C., Blijlevens, N.M., Billaud, E.M., Kosterink, J.G., Verweij, P.E., Burger, D.M., Saravolatz, L.D.: *Clin. Infect. Dis.* 48, 1441-1458 (2009).

Innovatív, szájüregben alkalmazható szilárd gyógyszerformák előállítására és speciális vizsgálataik

KRISTÓ KATALIN, KATONA BÁLINT, PIUKOVICS PÉTER, OLÁH ILDIKÓ, SIPOS BARBARA, SIPOS SÁRA ESZTER, SOVÁNY TAMÁS, HÓDI KLÁRA*, IFJ. REGDON GÉZA

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

*levelező szerző email: klara.hodi@pharm.u-szeged.hu

Summary

Összefoglalás

KRISTÓ K., KATONA B., PIUKOVICS P., OLÁH I., SIPOS B., SIPOS S.E., SOVÁNY T., HÓDI K., IFJ. REGDON G.: **Formulation and special investigations of innovative intraoral solid dosage forms**

During our work, we summarized the types of solid dosage forms which were in the focus of attention in the last years because of their innovative pharmaceutical technology solution and simple use. The biopharmaceutics of solid dosage forms for intraoral use and the advantages of the use of these dosage forms were presented in general. However, these dosage forms cannot always be prepared with conventional pharmaceutical processes, therefore the special pharmaceutical solutions which can be applied for their preparation were presented. In addition to testing the European Pharmacopoeia dosage forms, the special tests which can be applied for the characterization of innovative solid dosage forms were highlighted.

Keywords: innovative solid dosage forms, films, orodispersible dosage forms, medicated chewing gums, pharmaceutical lozenges

Munkánk során összefoglaltuk azokat a szilárd gyógyszerforma típusokat, melyek a figyelem középpontjába kerültek az elmúlt években innovatív technológiai megoldásuknak, illetve egyszerű alkalmazhatóságuknak köszönhetően. Bemutattuk általánosságban a szájüregben alkalmazható gyógyszerformák biofarmáciai háttérét és az egyes gyógyszerformák alkalmazásának előnyeit. Ezek az innovatív gyógyszerformák azonban nem minden esetben állíthatók elő konvencionális gyógyszertechnológiai műveletekkel, ezért ismertettük azokat a speciális technológiai megoldásokat, amelyek alkalmasak előállításukra. Ezen túlmenően pedig a gyógyszerkönyvi gyógyszerforma vizsgálatokon kívül külön kiemeltük azokat a speciális vizsgálati lehetőségeket, melyekkel jellemezhetjük az adott gyógyszerformát.

Kulcsszavak: innovatív szilárd gyógyszerformák, gyógyszeres filmek, orodiszperz formák, gyógyszeres rágógumik, szopogató tabletták

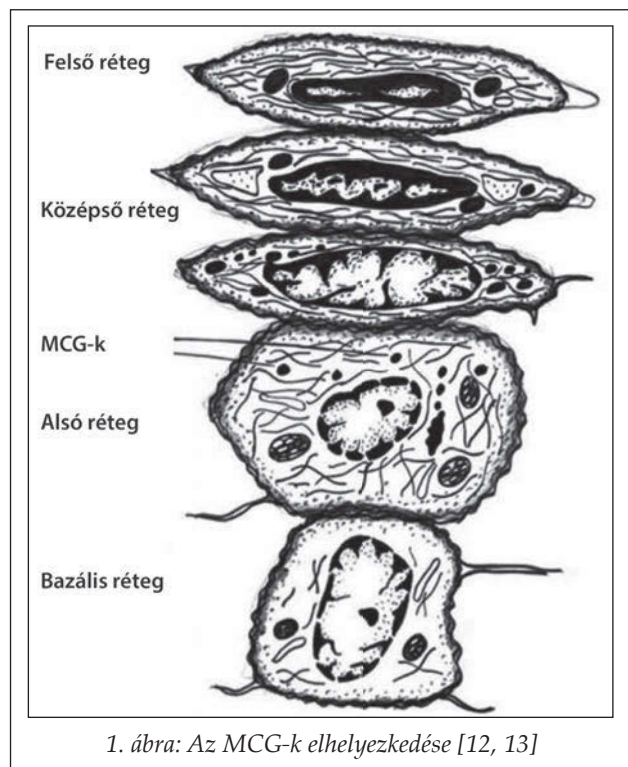
Bevezetés

A szájban alkalmazott szilárd gyógyszerformák igen változatosak, ide tartoznak a mukoadhezív és orodiszperz filmek, szájban diszpergálható, szublingvális és szopogató tabletták, gyógyszeres rágógumik, gomicukrok, ostyák, granulátumok, nyálókák, fogászati készítmények és bukkális tapasztok. Ide sorolhatóak azok a gyógyszerformák, melyekből a szájüregben szabadul fel a hatóanyag és onnan is szívódik fel, lokális vagy szisztémás hatást kifejtve. Ugyanakkor ide tartoznak azok a készítmények is, melyek a szájüregben dezintegrálódnak és a hatóanyag a szájüregből nem, vagy csak részlegesen szívódik fel, majd a lenyelést követően a gyomorból történik a hatóanyag adszorpciója.

Biofarmáciai háttér

A szájüreg teljes belső felülete mintegy 170 cm² [1]. Hatóanyag leadás csak az el nem szarusodó felszí-

nen, permeábilis nyálkahártyán keresztül történhet, mely szublingválisan, és bukkálisan található [2], ennek felszíne 50 cm²-re tehető [3]. A nyálkahártyának három rétege van: kívülről befele az epitélium, a bazálmembrán, illetve a támasztószövetek. Vastagsága 500-800 µm közötti, felülete durva [4] és az epitélium 5-6 naponta megújul [5]. A bukkális nyálkahártya élettani szerepe az alatta található lágy szövetek fizikai, kémiai, immunológiai védelme, valamint a folyadékvesztés elleni védelem, amely egy lipidmediált permeabilitási barrieren keresztül valósul meg [6, 7]. A fő lipidbarrier legnagyobb részt foszfolipidek (76%), glükoszíngolipidek (23%), és ceramidok (0,72%) alkotják [8]. A nyálkahártya alatt, de az izom fölött mucinózus, racemózus, és szerózus mirigyek találhatóak. A nyálkahártyát ellátó érhalózat az arteria carotis externa-ból eredő arteria maxillaris-ból kapja a vért. A nyálkahártya gazdagon erezett, és a véráramlás gyors (2,4 ml/perc/cm²) [9]. A bukkális nyálkahártya permeabilitását nagyban befolyásolja az ún. MCG (*membrane coating granule*)



particulumok jelenléte, és formája (1. ábra). Az MCG-k 100 és 300 nm közötti mérettartományba eső ovális, vagy szférikus organellumok. A mitokondriumok által termelt, és a sejt közötti térbe bocsájtott MCG-k felelősek a sejtek közötti kohézióért [10]. Az elszarusodó epidermiszben az MCG-k lamellákba rendeződnek, míg az el nem szarusodó szövetekben, mint például a bukkális régió epitéliuma, amorf formában találhatóak meg, mely a permeabilitásbeli különbség egyik fő oka [11].

A mukoadhezív filmek *in vivo* mérhető tulajdonságait nagy mértékben befolyásolja a nyál összetétele. Így minden olyan fiziológiás, illetve pathofiziológiás állapot, melyben a nyál összetétele jelentős mértékben módosul, hatással lesz a filmek hasznosíthatóságára.

Bukkális, mukoadhezív filmek

A gyógyszerformáról általában

A bukkális mukoadhezív filmek az intraorális gyógyszerkincs egy innovatív, új készítménycsoportja, melynél a bukkális nyálkahártya szolgál alternatív beviteli kapuként. A gyógyszerforma lehetőséget nyújt helyi, és szisztémás hatás elérésére is. A nyálkahártyán át bevitt hatóanyag „*first pass effect*” nélkül egyből a vérkeringésbe jut, így elkerülhető annak a gasztrointesztinumban törté-

nő defektusa, metabolizmusa, részleges, vagy teljes eliminációja. Kis méretük, és könnyű felhasználhatóságuk miatt előnyös „*compliance*”-szel rendelkeznek ezek a filmek. A további bekezdésekben a bukkális mukoadhézióról, a filmeknél használatos gyógyszeranyagokról, illetve formulálási, és analitikai eljárásokról ejtünk szót.

Technológiai megoldások

Bukkális mukoadhezív filmek előállítása több módon lehetséges. A legszélesebb körben alkalmazott módszer mindezek közül az öntéses eljárás [14-16]. Az eljárás során polimer oldatot használnak a filmek formulálásához, melyből az oldószert elpárologtatva beállított hőmérsékleten, és páratartalom nyervehető el a felhasználásra szánt film. Oldószerként a legtöbb filmképzőhöz desztillált vizet [17], valamint víz-etanol elegyet használnak fel [18]. Egyes filmképzők gyenge vízoldhatósága miatt oldószerekkel is dolgozhatnak. Pl.: kitozánt híg savas oldatokban lehet feldolgozni, így ecetsavas [19], tejsavas [20] rendszereket felhasználva. A filmöntés, és szárítás többféle felületen történhet, így üvegen [21], teflonon [22], műanyagon [23] és szilikonon [24].

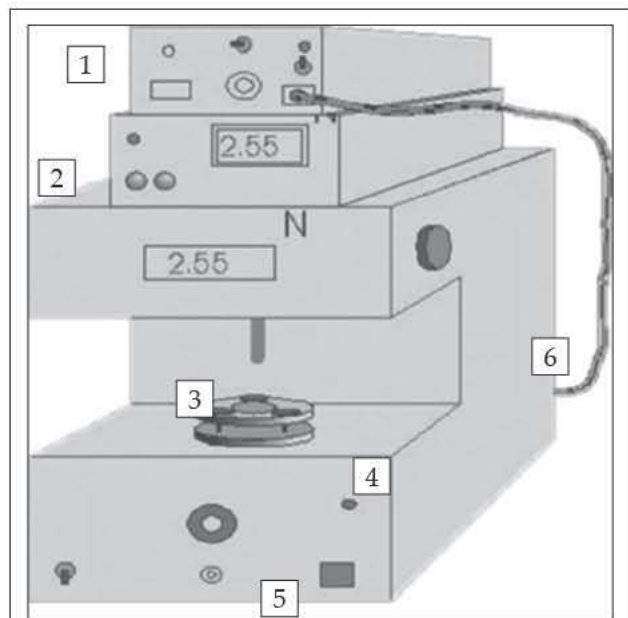
Kétrétegű filmek előállítása során a második réteg formulálása történhet kettős-öntéses, préseléses, cseppentéses és beágyazásos technológiával [25].

Az oldószert felhasználása nélkül előállított bukkális mukoadhezív filmekhez hasonló kialakítású rendszereket „lemezeknek” nevezzük. Ezek előállítása a gyógyszeranyagok együttes nagy nyomóerőt (~50 kN) alkalmazó kompressziójával történik [26].

A bukkális mukoadhezív rendszerekhez használt polimerek ideális molkulatömege 10 és 4000 kDa között van. Jelentős továbbá a láncok mozgékonyága, melynek következtében könnyebben diffundálnak a mucinrétegbe. Ionizálható csoportot tartalmazó polimerek esetén jelentős még a közeg pH-ja is.

A gyógyszerformára jellemző speciális vizsgálatok

A bukkális rendszerek közül a mukoadhezív filmek rendelkeznek néhány analitikai eljárással, melyek jellemzően erre a gyógyszerformára alkalmazandóak. Ilyen a szakítószilárdság, mellyel a filmek elaszticitását jellemezzük, valamint a mukoadhéziós erő mérése, amely a mucin és a film közötti bioadhézió erősségéről nyújt információt.



2. ábra: Filmek szakítószilárdságának és deformációjának mérésére alkalmas saját fejlesztésű készülék 1. interfész; 2. kijelző; 3. törőidom; 4. mintatartó asztal; 5. erőmérő cella; 6. léptetőmotor [28]

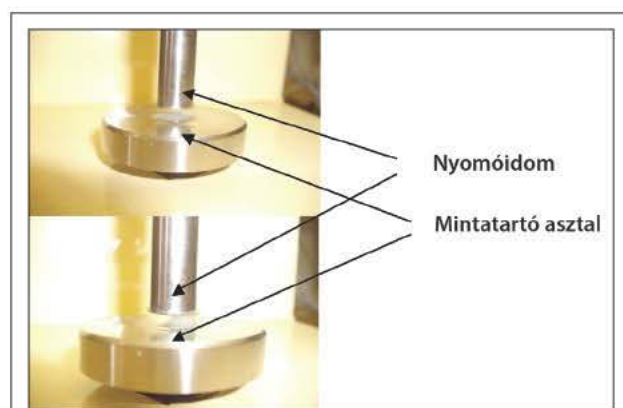
Szakítószilárdság meghatározásakor a filmet erőhatásnak teszik ki, mely érkezhetsz a film síkjában [17], vagy arra merőlegesen [27]. A szakítószilárdság a film szakításához szükséges erő a film geometriai paramétereivel korrigálva [24]. Ezek a filmvastagság, továbbá vízszintes feszítés esetén a filmszélesség. Ezen felül a film szakításának pillanata előtti megnyúlásából számítható a szakítási deformáció, mely százalékos érték. Az eljárás során alkalmazott idomok lekerekítettek a filmek „vágását” elkerülendő (2. ábra).

A filmek szerkezetének feltárására alkalmazható a pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS), mellyel a filmek nyitott és zárt pórusainak együttes térfogatáról kapunk számszerű információt. Polimerek pórusszerkezetének vizsgálatához hagyományos, kétdetektoros PALS használható, ahol a detektorok 180°-os szögben vannak elhelyezve, detektálva az o-pozitronium keletkezésére, illetve az annihilációra jellemző fotonokat. Az exponenciális szakasz lecsengő részének felbontása után kapott függvények kiértékelésével, megkapható az átlagos élettartam, ami a pórusok együttes térfogatával korrelál [27, 29, 30].

Mukoadhézió mechanizmusa és a mukoadhéziós erő mérése

Bukkális mukoadhézió során a mucinnal fedett bukkális lágyszövethez határfelületi erőkkel tartó-

san kapcsolódik a gyógyszerforma [31]. *Smart* szerint a szájüregben alkalmazott száraz, vagy részlegesen hidratált mukoadhezív rendszerek egy vékony, nem folytonos nyákrétegen fognak kapcsolódni a szövethez [32]. A mukoadhézió folyamatát két szakaszra lehet bontani: egy érintkezési, és egy állandósulási szakaszra [33]. Az érintkezési szakasz meghatározó mechanizmusa a polimer hidratációja, ami a nyák dehidratációjával kapcsolatban játszódik le, miközben a polimerláncok, és a mucin molekulák kölcsönösen penetrálódnak. Az állandósulási szakaszban fizikai, és kémiai hatásokra áll be a mukoadhéziós erő, ami a rendszert jellemzi [34]. Ezt követően a mukoadhéziós erő gyengülni kezd, majd a polimer felület elmozdul/elválk a nyálkahártyáról. Ennek oka a polimerek vizes közegben történő túlhidratálódása, mely alapvetően csökkenthető keresztkötések, valamint hidrofób csoportok alkalmazásával [35-38]. Így a bukkális mukoadhéziót egyrészt a polimer tulajdonságai fogják befolyásolni, így annak molekula-tömege, töltése, koncentrációja, H-hídkötő kapacitása, keresztkötöttségi foka, felxibilitása, hidratált-sága [39]. Másrészt pedig a szájüreg közege, annak mozgása, a nyál mennyisége, és minősége, valamint a mucin életideje. A mucin nagymértékben glikolizált oligoszacharidokból áll, ami egy központi fehérjerészt tartalmaz, melyhez O-glikozidos kötéssel nagy szénhidrát oldalláncok kapcsolódnak, illetve egy, vagy két kevésbé glikolizált terminális oldalláncot is tartalmaz [40]. Az oligoszacharid oldalláncok végéhez sok esetben kapcsolódó szialsav miatt a mucin molekulák fiziológias szájüregi pH-n negatív töltésűek [41]. A mucinmolekuláknak az életideje emberben nagyjából 12-24 órára tehető, mely megszabja az ehhez kötődő gyógyszerformák maximális alkalmazhatósági idejét [42].



3. ábra: Mukoadhézió mérése az Intézet saját fejlesztésű készülékével

A mukoadhéziós erőt az intézetünk saját fejlesztésű készüléke segítségével pontosan meg tudjuk határozni. A méréshez a mukoadhézió filmet egy vízszintes sík felületre rögzítjük, az alul elhelyezkedő idomra pedig mucin oldat kerül. Konstans erővel a két felületet összenyomva kialakul a mukoadhézió, majd az idom felfelé történő mozgása során egy bizonyos erőt elérve a két réteg elválik egymástól (3. ábra). Ezt az erő értéket le tudjuk olvasni a készülékről, ill. számítógépes szoftver segítségével rögzíteni tudjuk [43].

Orodiszperz szilárd gyógyszerformák

Orodiszperz tabletták

A gyógyszerformáról általában

Az első szájban diszpergálódó tablettát loratadin tartalmú készítmény volt, amelyet az amerikai gyógyszerügyi hatóság, az FDA 1996-ban engedélyezett. Azóta 20 év telt el és napjainkban egyre nagyobb teret kapnak ezek a készítmények, hiszen alkalmazásuk előnyös gyermekek, idősek, nyelési nehézséggel élők és pszichiátriai kezelés alatt álló betegek esetében. Pontos adat ezen gyógyszerforma alkalmazásának mértékéről/preferáltságáról nem áll rendelkezésre, bár korábban két tanulmány is foglalkozott ezzel a területtel. 2004-ben Rancé és munkatársai [44] végeztek egy felmérést 56 francia 2 és 12 év közötti gyermek és szüleik körében a SoluPred[®], egy prednisolon tartalmú szájban diszpergálódó tablettát alkalmazásával kapcsolatban. A szóbeli véleményezéseket egy szemi kvalitatív skálán történő értékelés követte, mely eredménye, hogy a megkérdezettek 96,2%-a könnyűnek vagy nagyon könnyűnek ítélte a gyógyszerforma alkalmazását, és 90%-uk előnyben részesítené azt más gyógyszerformákkal szemben. Hasonló felmérést végzett Valovirta és Scadding [45] is allergia kezelése során. A megkérdezett európai országokban élő szülők 2/3-a alkalmazna orodiszperz tablettát a 12 éven aluli gyermeke kezelésére a hagyományos formákkal szemben. Az eredmény csak Hollandiában tért el a többi országtól, ahol ez az arány csak 50%-os volt.

A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv a következő definíciót adja erre a gyógyszerformára: „A szájban diszpergálható tabletták a szájba helyezendő, bevonat nélküli tabletták, melyek a szájban, lenyelés előtt gyorsan diszpergálódnak.” [46]. További előnyük, hogy a bevitelük nem igényel vizet, így akár utazások során is könnyen alkalmazhatóak,

illetve gyors szétesésük miatt a fulladásveszély kockázata is kiküszöbölhető.

A tabletták hatóanyagtartalma behatárolt: általában elmondható, hogy a vízben rosszul oldódó hatóanyagok esetében 400 mg, vízben jól oldódó hatóanyagok esetében 60 mg [47]. Az Orasolv[®] technológia esetében ez a tartomány jóval szélesebb, 1-500 mg hatóanyag tablettánként. A könnyen lenyelhető tabletták átmérője 7-8 mm. Az ennél nagyobb tablettátmérő szájban diszpergálódó tabletták esetében nem okoz problémát azok gyors szétesése miatt. Léteznek ún. szájban diszpergálódó mini tabletták is. Ezt a gyógyszerformát Stoltenberg és Breikreutz [48] publikálta először 2011-ben. Pediátriai alkalmazás céljából fejlesztették ki ezeket a tablettákat, amelyek átmérője kisebb, mint 3 mm. Ilyen készítmény egyenlőre kereskedelmi forgalomban nem kapható, bár két vizsgálat is zajlott az alkalmazhatóságukkal és tolerálhatóságukkal kapcsolatban [49, 50], melyek egyértelműen megállapították, hogy ez a gyógyszerforma alkalmas és biztonságos alternatívája lehet a folyékony gyógyszereknek csecsemőkortól kisgyermekkorig.

A gyógyszerforma tervezésénél azonban a következő problémákat is figyelembe kell venni [51]:

- *Dezintegrációs időre vonatkozó követelmények:* Európai Gyógyszerkönyvi előírás szerint 3 percen belül szét kell esnie a tablettának, míg az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság előírása szerint ez az idő nem lehet hosszabb, mint 30 másodperc.
- *Csomagolás:* mivel nedvességre érzékenyek a szájban széteső készítmények, így a megfelelő, nedvességnek ellenálló csomagolás elengedhetetlen.

Technológiai megoldások

Az orodiszperz tabletták előállítására többféle módszerrel lehetséges, amelyeket az 1. táblázatban foglaltunk össze.

Az előállítási módok közül a költséghatékonyság szempontjából a legmegfelelőbb eljárás a direkt préseléses technológia. Ahogyan azt a neve is jelzi, ez esetben az anyagkeveréket közvetlenül préseljük le, előzetes granulálás nélkül. A különböző alapanyaggyártó cégek – igazodva a trendekhez – speciális együtt-gyártott (co-processed) premixeket fejlesztettek ki, amelyek a hatóanyagot kívül a tablettához szükséges fő komponenseket a megfelelő arányban tartalmazzák, pl.: PRO-SOLV[®] ODT (JRS Pharma), Ludiflash[®] (BASF). A fejlesztések megkönnyítéséhez kifejlesztettek egy

1. táblázat

Az orodiszperz tabletták előállításai módszerei [52]

Általános eljárások	Szabadalmaztatott eljárások [53]
<ul style="list-style-type: none"> - közvetlen préseléses eljárás - fagyasztva szárítás - szublimáció - porlasztva szárítás - olvasztásos technológia - elektrosztatikus szájképzés - vattacukor technológia - extrudálás 	<ul style="list-style-type: none"> - Flashtab® technológia (Prographarm laboratories, Etypharm) – közvetlen préselés - Wowtab® technológia (Yamanouchi Pharmaceuticals) - FlashDose® technológia (Fuisz) – vattacukor technológia - Durasolv® technológia (CIMA Labs) – közvetlen préselés - Orasolv® technológia (CIMA Labs) – közvetlen préselés - Lyoc™ technológia (CIMA Labs) – liofilizáció - Zydis® technológia (R.P.Scherer, Catalent Pharma Solutions) - liofilizáció - Quicksolv® technológia (Janssen Pharmaceutics) – közvetlen préselés - RapiTab™ technológia (Schwarz Pharma) - Zipllets® technológia (Eurand International) - Advatab® technológia (Eurand International) - Oraquick® technológia (KV Pharmt Co.)

SeDeM-ODT – [54, 55] (Sediment delivery model; SeDeM) rendszert is, amely kritikus paraméterek matematikai összefüggéseivel jelzi egy anyag jó préselhetőségét és bukkális szétesését.

Fagyasztva szárítás / liofilizáció

A hagyományos szárítási módszerekkel ellentétben fagyasztva szárítás során a folyadék-gáz állapotváltozás két lépésben történik. Először az oldószer megfagyasztják, majd a hármaspontot megkerülve, a nyomást úgy csökkentik, hogy a szilárd halmazállapotú oldószer a hőmérséklet emelésekor szublimációval távozzon a szárítani kívánt termékből. Az oldószer eltávolításával a termék eltarthatósága javul. Ez a technológia kíméletesebb a magas hőmérsékletet alkalmazó szárítási eljárásoknál, hőérzékeny anyagok szárítására jól alkalmazható. További előnye, hogy a szárított anyag színe, szaga, tartalomanyagai túlnyomó részt változatlan állapotban maradnak, ezért az élelmiszeripar is előszeretettel használja.

Porlasztva szárítás

A szárítani kívánt oldatot, vagy szuszpenziót egy porlasztófej (atomizer) apró méretű cseppekre porlasztja, ezáltal a fajlagos felület megnő, ami hőátadás szempontjából kedvező. Így a szárító levegő hatására a folyadéktartalom nagyon gyorsan elpárolog. A keletkező gőz a száraz szemcse körül védőburkot képez, és megakadályozza, hogy az felvegye a szárító levegő hőmérsékletét. A fagyasztva szárításhoz hasonlóan használható hőérzékeny anyagok szárítására, emellett az eljárás homodiszperz, jó gördülékenységgel porokat eredményez, melyek jó tablettázási tulajdonsággal rendelkeznek.

Elektrosztatikus szájképzés / vattacukor eljárás

A biotechnológiai készítmények térnyerése igényt támasztott egy, a fagyasztva-, ill. a porlasztva szárításnál is kíméletesebb szárítási módszer kidolgozására. Az elektrosztatikus szájképzés lényege, hogy a (bio)hatóanyagot tartalmazó oldatot vagy szuszpenziót egy alkalmas polimeroldathoz adják. Az így kapott oldatot összekötik egy elektróddal és az ellenelektrodát földelik, ami gyűjtőként fog szolgálni. A nagy térerősség az oldatból kúpot formál, melynek hegyéből folyadéksugár lép ki az ellenpólus irányába. Ennek során a folyadéksugár megnyúlik, elvékonyodik, fajlagos felülete megnő, így a víz gyorsan elpárolog belőle. A megfelelő koncentrációban alkalmazott polimer a (bio)hatóanyagot magába ágyazva szál alakot vesz fel, és összegyűlik az ellenelektrodon.

Szublimáció

A közvetlen préseléssel készült tabletták porozitását növelő módszer. Előnye, hogy a nagyobb porozitás elősegíti a víz penetrációját a tablettába, ezzel lerövidíti annak szétesési idejét. A tabletta előállításához segédanyagként szublimáló sajátságú anyag szükséges, erre a célra általában kámfort használnak, ami a préselés után könnyen szublimál (pl. hőmérséklet növelése). A szublimálás következtében számos pórus, ill. csatorna keletkezik a tablettában, ami nagy porozitás-értéket eredményez.

Extrudálás

Extrudálás során képlékeny masszát homogenizálunk egy motoros meghajtású csigaszerszám segítségével, majd nyomás alá helyezzük, és egy állan-

dó keresztmetszetű nyílást tartalmazó szerszámon keresztülsajtoljuk. A terméket tetszőleges hosszúságban, folytonos üzemből állíthatjuk elő. A folyékony massa előállításához hőre lágyuló polimereket alkalmaznak, amit beépített fűtőberendezésekkel tartanak a kívánt hőmérsékleten. Ezzel a technológiával a hatóanyagból molekuláris diszperz rendszer, ún. szilárd oldat is előállítható, ezáltal növelhető egy rossz vízoldékonyságú anyag biohasznosulása. Az extrudált szilárd oldat jobb termodinamikai stabilitással rendelkezik az alternatív módszerekkel előállítottakkal szemben. További előny, hogy nincs szükség oldószerre, így környezetbarát és költséghatékony eljárásnak bizonyul. Előállításukhoz vinil polimerek és cellulóz származékok használatosak. Hátránya az alkalmazott magas hőmérséklet, bár mára a csiga konfigurációinak optimalizálása lehetővé teszi az alacsonyabb hőmérsékleten történő extrudálást is.

A szájüregben alkalmazott készítmények esetében fontos a megfelelő ízfedés is, mivel a hatóanyagok kellemetlen íze miatt csökkenhet a beteg „compliance”. Mivel a hatóanyagok többségének kellemetlen, keserű íze van, nagyon jelentős az ízfedés szerepe az orodiszperz tabletták fejlesztése során. Ez megvalósítható édesítők és ízesítők hozzáadásával, a hatóanyag lipofil vezikulákba zárásával, vagy ciklodextrines zárványkomplex képzésével, polimerekkel történő bevonásával, illetve MicroMask® technológia [56] segítségével.

A gyógyszerformára jellemző speciális vizsgálatok

Szételési/dezintegrációs vizsgálat: az *in vitro* szételés vizsgálat során az elfogadási határ – mint ahogyan azt fentebb említettük – az Európai Gyógyszerkönyv esetében 3 perc, míg az amerikai FDA (*Food and Drug Administration*) irányelve esetén 30 másodperc [57]. Mindkét előírat esetében a dezintegrációs közeg 37°C-os, 900 ml tisztított víz, amely nem felel meg az emberi száj fiziológiájának, különösen, ha a víz nélküli bevételi módot is figyelembe vesszük (ez a vizsgálati módszer a konvencioná-

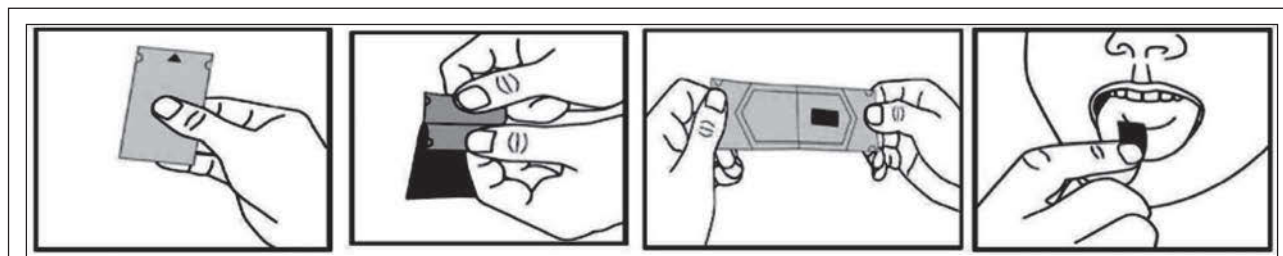
lis tabletták ugyanezen módszerével egyezik meg).

A dezintegránsok hatása azon alapul, hogy vízfelvétel hatására megduzzadnak, ezáltal nyomást fejtenek ki a környező szemcsékre és szétfeszítik a komprimátumot. Ez az erő a duzzadási erő, mely duzzadási erőmérő készülékkel meghatározható. Működésének lényege, hogy egy résekkel ellátott hengerbe helyezük a tablettát, amit egy kis térfogatú tartályban helyezünk el. Egy nyomóidommal leszorítjuk a tablettát, hogy csak egy irányba legyen képes duzzadni. A mérés megindításakor a műszer kívánt hőmérsékletű vizet fecskendez a tartályba, ami a henger résein keresztül penetrál a tablettába. A tablettá duzzadását a mintatartó alatti szenzor érzékeli. Minél hatékonyabb a dezintegráns, annál nagyobb a duzzadás mértéke, és ezzel a regisztrált erőhatás is.

A vizsgálati módszer alkalmas dezintegránsok összehasonlítására, a préserő hatásának tanulmányozására, illetve egy adott gyógyszerkészítményhez a megfelelő dezintegráns kiválasztására.

Orodiszperz filmek

A szájban diszpergálódó filmekre a Gyógyszerkönyv nem ad pontos definíciót, ha mégis definiálni kívánjuk ezt a gyógyszerformát a következőt mondhatjuk el róla: olyan egy- vagy többretegű lemez alakú rendszerek, amelyek a szájban gyorsan szétesnek vagy oldódnak [58]. A nagy felületnek, ill. a filmek felületi tulajdonságainak köszönhetően a dezintegráció víz nélkül is pillanatszerűen lezajlik (4. ábra). A filmek változatos alakúak és méretűek lehetnek, ennek ellenére mégis biztonságos adagolást tesznek lehetővé. Hátrányuk, hogy nagy hatóanyag mennyiség bevitelére nem alkalmasak, ennek ellenére, a szájban diszpergálódó tablettákhoz hasonlóan ez a gyógyszerforma is biztonságosan alkalmazható gyermekek és idős betegek számára. Ezen túlmenően egyénre szabott gyógyszeres terápiára is lehetőséget nyújtanak. Jelenleg kereskedelmi forgalomban hazánkban csak néhány termék kapható, pl. dohány-



4. ábra: Orodiszperz filmek alkalmazása [59]

zásról való leszoktatásra alkalmas készítmény, leheletfrissítő (külföldön viszont migrén kezelésére és skizofrénia kezelésére alkalmas gyógyszerek is kaphatóak), így ez a terület a jövő egyik új fejlesztési lehetőségei közé tartozik. A tárolás során a felhasználásig védeni kell a nedvességtől, emiatt a megfelelő csomagolás elengedhetetlen.

Az orodiszperz filmek nagy részét filmhúzásos technológiával állítják elő, amely során a hatóanyag és viszkózus anyagok oldatát (szuszpenzióját) egy speciális idom segítségével, egyenletes vastagsággal felviszi a készülék olyan felületre, melyről leválasztható lesz. Az oldószer elpárologtatásával megszáritják a filmet, majd kisebb (pl.: 2x4 cm-es) darabokra vágják és párának ellenálló módon csomagolják azokat [60].

További előállítási technika még az olvadási technológia, valamint a nyomtatásos technológia is, amelyek előnye, hogy több réteg előállítására is alkalmasak, így akár kombinált hatóanyagú rendszerek is előállíthatóak [61]. A nyomtatásos technológia segítségével akár nano mérettartományba tartozó hatóanyagok formulálására is lehetőség nyílik.

Gyógyszeres rágógumik

A gyógyszerformáról általában

A gyógyszeres rágógumik olyan szilárd, egyadagos, főként gumi vivőanyagot tartalmazó készítmények, amelyeket rágásra, és nem lenyelésre szánnak. Egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak, melyek a rágás folyamán szabadulnak fel [62].

Az első gyógyszeres rágógumi – amely egy acetilszalicilsav tartalmú készítmény volt – 1928-ban „Aspergum” néven jelent meg. Azonban a gyógyszeres rágógumi nem számított megbízható gyógyszeradagoló rendszernek egészen 1978-ig, amikor is megjelent a piacon a nikotin tartalmú rágógumi. A mai fejlettebb technológia lehetővé teszi olyan rágógumik fejlesztését és gyártását, melyek előre meghatározott tulajdonságokkal rendelkeznek [63]. Ez a modern gyógyszerforma számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik: helyi és szisztémás hatás is elérhető a segítségével; kényelmes használatának és kellemes ízének köszönhetően alkalmazásával nagyobb „compliance” érhető el, hiszen akár gyermekek számára is elfogadható adagolási formát jelent. Előnyösen alkalmazható nyelési nehézséggel küzdő betegeknél, mert az alkalmazás során a terméket nem kell lenyelni.

Egyes hatóanyagok a szájnyálkahártyán kereszt-

tül szívódnak fel, ezáltal elkerülhető a hepatikus körforgás és az ahhoz kapcsolódó metabolizmus, azaz a „first-pass effect”. Következésképpen, kisebb dózis is elegendő a megfelelő terápiás hatás eléréséhez, tehát kisebb a mellékhatások megjelenésének valószínűsége. Mivel a rágógumi nem éri el a gyomrot, ezért a gasztrointesztinális traktusra kisebb a segédanyagok hatása, továbbá a gyomor nem érintkezik közvetlenül nagy koncentrációjú hatóanyaggal, így csökkenthető az intolerancia kockázata a gyomor nyálkahártyáján. A hatóanyag felszabadulás sebessége gondosan szabályozható a megfelelő formulálással, amely lehetővé teszi a hatóanyag szájüregben történő programozott felszabadulását. Egyes hatóanyagok esetén gyorsabb hatás érhető el a segítségével, mint a hagyományos gyógyszerformákkal, hiszen például az aszpirin, a dimenhidrinát és a koffein gyorsabb felszívódást mutatnak a gyógyszeres rágógumból, mint a tablettából [63, 64].

A fentebb ismertetett előnyei és régóta fennálló alkalmazásának ellenére a gyógyszeres rágógumi csak a közelmúltban került bele a gyógyszerkönyvbe, mint különálló gyógyszerforma. A benne rejlő terápiás felhasználási lehetőségek még nincsenek kiaknázva, hiszen jelenleg Magyarországon a felnőtt lakosság körében leginkább csak a cigarettázásról való leszokásnál használatos nikotin tartalmú gyógyszeres rágógumi ismert [65].

A gyógyszeres rágógumik egyik nagy előnyének tekinthető, hogy helyi és szisztémás hatás kiváltásra is alkalmas készítmények. A helyi hatások közül nagy jelentőségű terület a fogszuvasodás vagy egyéb szájüregi betegségek megelőzése. A fogszuvasodás megelőző hatása annak köszönhető, hogy használatával megakadályozható a szájüregi pH csökkenése. Ez a hatás főként a nyál, mint fiziológiás puffer oldat termelésének elősegítésén keresztül valósul meg. A rágógumi a fogakra tisztító hatást is gyakorol, megakadályozza a lepedék lerakódását a fogak felszínére. A rágógumiban a xilit édesítőszerként való alkalmazása különösen előnyös, mert a szájban található baktériumok a hagyományos cukrokkal szemben nem tudják lebontani, így savas karakterű anyagcsere-termékeik sem képződnek a szájüregben. Abban az esetben, ha a termék hozzáadott fluoridot is tartalmaz, akkor tovább növelhető a fogszuvasodás elleni hatékonysága [66]. Klórhexidin tartalmú gyógyszeres rágógumi alkalmazható fogínygyulladás és paradontosis, valamint száj és garatgyulladás kezelésében. A helyi hatás esetén kiemelendő előny, hogy míg a fogmosás vagy a

szájüreg öblítése esetén egy viszonylag rövid behatási időt tudunk biztosítani, addig rágógumik esetében a megfelelő formulálással tartós hatóanyag leadó rendszereket tudunk kialakítani [67]. Szisztémásan is alkalmazható kisebb erősségű fejfájások vagy izomfájdalmak kezelésében. A dohányzás leszokásának elősegítésére nikotin és lobelin tartalmú gyógyszeres rágógumik használhatóak. Az elhízás kezelésében is jótékony hatásúnak mutatkoznak, ami egyrészt a rágási folyamat étvágycsökkentő hatásának köszönhető, valamint egyéb étvágycsökkentő hatóanyagokkal kiegészítve, mint pl. koffein, guarana és króm kombinációjával, tovább javítható a készítmény hatásfoka. Továbbá fontos megemlíteni utazási betegségben, xerostomiában, refluxban, szorongásban, valamint allergiás megbetegedésben való alkalmazását a megfelelő hatóanyaggal való formulálása esetén [66-67].

Technológiai megoldások

Szélesebb körű elterjedésének gátat szabhatnak ipari előállításának problémái is. A rágógumi előállítását korszerűsége alapján két nagy csoportra bonthatjuk. Az első csoportot a régebb óta alkalmazott hagyományos (olvasztásos) módszer, illetve ennek modernebb változata az extrudálás alkotják. A második csoportba tartozik a hűtés, őrlés, majd tablettázás módszere, illetve a közvetlen tablettázás gyári gumialapok felhasználásával [64].

Hagyományos (olvasztásos) módszer során a gumialapot egy nagyméretű gőzfürdős üstben olvasztják meg, mely segítségével szirupszerű anyagot nyernek. Ezt követően a kapott szirupot szűrik, majd forgó lapáttal ellátott keverő medencékbe öntik. A kikevert massa hűtőszalagokra kerül, majd a megfelelően lágy és sima állományú állapot elérése céljából lemezzé préselik. Ez az eljárás a gyógyszergyártó cégek számára kedvezőtlen, mert amellet hogy az eljárás külön gyártási gépsorokat igényel, ezen felül energia igénye is nagy, hiszen folyamatosan biztosítani kell a rágógumi massa megfelelő hőmérsékleten tartását. Emellett problémát jelenthet, hogy a rágógumi masszában való hatóanyag eloszlása nem megfelelően homogén. Ennek az eljárásnak egy korszerűbb változata az olvasztás és gyúrás műveletének extrudálás segítségével történő elvégzése. Ennek a gyógyszeriparban egyre inkább terjedő gyártási technológiának az előnye, hogy folyamatos, ill. a dob körül kialakított fűtő-, és hűtőköpeny segítsé-

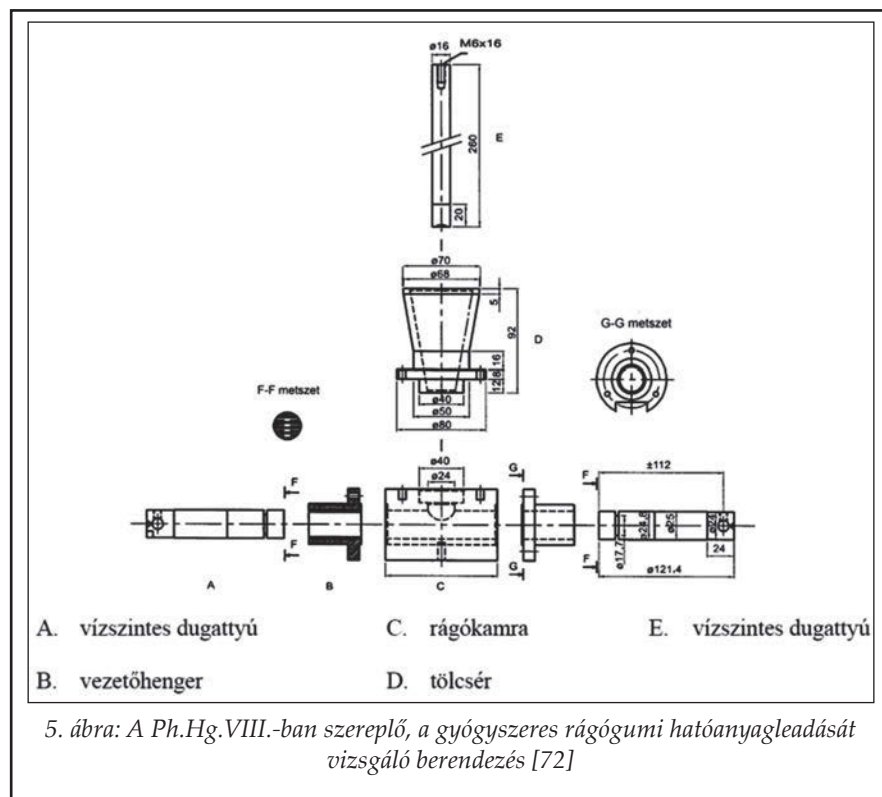
gével a termék számára legkedvezőbb hőmérséklettartomány állítható be, valamint a hatóanyag egyenletes eloszlása is könnyebben biztosítható [68].

A gyógyszeres rágógumik előállításának modern módszere a gumialap tablettává préselése. Ehhez a rágógumi alapot először olyan hőmérsékletre hűtik, amelyen elég rideggé válik ahhoz, hogy az ezután következő őrlési lépés során ne tapadjon hozzá az őrlőberendezéshez. Hűtés céljából a szilárd szén-dioxid használata igen előnyös, mert akár $-78,5\text{ °C}$ is elérhető a segítségével, könnyen szublimál a keverékből, és nem lép kölcsönhatásba a berendezéssel. A hűtési és az őrlési lépés egy lépésben elvégezhető, oly módon hogy a készülék hűtőköpennyel van ellátva, melyben folyékony nitrogén vagy egyéb hűtőfolyadék található. A folyamat megkönnyítése érdekében olyan adalékanyagok adhatóak a rágógumi alaphoz, melyek segítik megelőzni a megőrölt szemcsék agglomerációját, ezzel növelve az őrlés hatékonyságát. Ezen adalékanyagok közé tartoznak a csomósodást gátló szerek és az őrlést könnyítő anyagok. A leggyakrabban alkalmazott segédanyag általában a szilárd széndioxidhoz kevert szilícium-dioxid [69]. A gumialapok ilyen módon történő előállítását manapság alapanyaggyártó cégek végzik, így a gyógyszeripar kész rágóalapok segítségével közvetlen préseléses eljárással képes rágógumi tablettákat előállítani. Ez a direkt préseléses módszer jóval költséghatékonyabb az előző két módszerénél, hiszen nincs szükség hűtésre vagy fűtésre a folyamat során, és hagyományos tablettázógépekkel végrehajtható. Ez az előállítási mód azonban még nem elterjedt, és meglehetősen kevés adat és tapasztalat áll ezzel kapcsolatban rendelkezésre [65-69]. A jövőben lényeges lenne ezen előállítási mód tökéletesítése, ezzel megkönnyítve a nagyüzemi mértékű előállítást.

A gyógyszerformára jellemző speciális vizsgálatok

A rághatóság vizsgálata

A felhasználhatóság szempontjából a hatóanyag leadás mellett lényeges a termék mechanikai tulajdonságait is vizsgálni. A kellő mechanikai szilárdságon túl nagyon fontos követelmény a rághatóság, tehát a megfelelő deformációs tulajdonságok megléte, ami biztosítja, hogy ne kelljen túl nagy erőt kifejteni a rágás során [70]. Erre a célra általában a tabletták szilárdságának vizsgálatához előírt szilárdságvizsgáló berendezést használják.



leges dugattyú (a nyelv) pedig biztosítja, hogy a rágógumi a két vízszintes dugattyú között a megfelelő helyen maradjon. Szükség esetén a készülék úgy is megszerkeszthető, hogy a rágóciklus befejeztével a vízszintes dugattyúk saját tengelyük körül, egymással ellentétes irányban elforduljanak. A kioldófolyadék előírt térfogatát (rendszerint 20 ml R2 foszfát-tompítóoldat; pH = 6,0) be kell tölteni a rágókamrába, majd a folyadék hőmérséklete a kívülről szabályozható elektromos készülékkel $37 \pm 0,5$ °C-ra állítható be. A dugattyú sebességének szabályozásával beállítható a percnkénti rágóciklus (rendszerint 60). Az előírt idő leteltével le kell állítani a készüléket, majd kiemelni rágógumi-maradványt. A kioldófolyadékból vett mintából a hatóanyag koncentrációja megfelelő módszerrel meghatározható [72].

Ez a vizsgálati módszer azonban nem alkalmas arra, hogy reprodukálja azt a periodikus erőhatást, amelynek a rendszer a szájüregben lesz kitéve. Tehát kijelenthető, hogy a rágás folyamán bekövetkező szerkezeti változások realiztikus megfigyelésére egyelőre nincsen sem a hazai, sem az európai gyógyszerkönyvben megfelelő egységes vizsgálat [68].

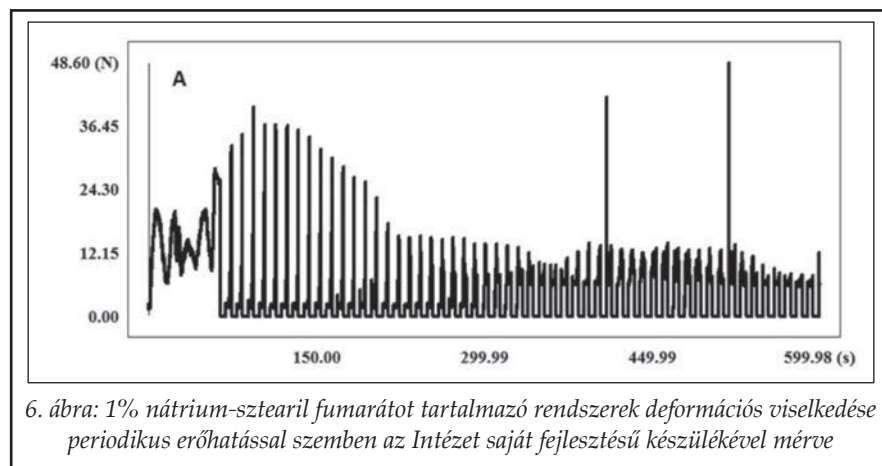
Ezen reológiai méréseket a gyógyszeriparban több okból célszerű elvégezni. Egyrészt segít megérteni az anyag alapvető természetét, másrészt tanulmányozhatóvá válik a különböző paraméterek hatása (mint pl. tárolási idő, hőmérséklet) a végtermékre. A mai fejlett ipari környezet pedig megköveteli a gyártó cégektől, hogy a termék minőségellenőrzése minden lényegi paraméterre kiterjedjen. Szükség lenne ezen rághatósági vizsgálatok egységesítése, mert amellyel, hogy információt szolgáltatnak a rágógumi tabletták felhasználás során mutatott reológiai viselkedéséről, közvetett módon előrejelzést adhatnak a hatóanyag kioldódásának mechanizmusáról is.

Különösen fontos ez abban a tekintetben, hogy az *in vitro* hatóanyag kioldódás vizsgálata sem teljesen megoldott kérdés. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben szereplő vizsgálati berendezés (5. ábra) használatának ugyanis számos korlátja van [71]. Ezen berendezésben a rágógumit a két vízszintes dugattyú mesterségesen „rágja”, a függő-

dófolyadékból vett mintából a hatóanyag koncentrációja megfelelő módszerrel meghatározható [72].

A rendszer egyik hiányossága, hogy a használt kioldófolyadék nem szimulálja az emberi nyál valódi összetételét [72]. Az emberi nyál mellett, hogy 99,5%-ban vizet tartalmaz, további 0,5%-át elektrolitok, mucin, glikoproteinek, enzimek, és baktericid vegyületek, mint pl. szekretoros IgA és a lizozim alkotják. Ezen összetevők pedig jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek. A másik korlátozó tényező az, hogy a rágókamra nem biztosítja azt a funkciót, miszerint a nyál folyamatos nyelése és a hatóanyag mukozán történő abszorpciója hígítja a kioldott hatóanyag koncentrációját, de további probléma lehet, hogy a rágógumi a berendezés egy adott pontjához tapadhat. Végezetül az is megemlítendő, hogy a szerkezet beszerzése igen költséges, ami miatt az eszköz elérhetetlen a legtöbb kutató-fejlesztő csoport számára [71].

A rághatóságot az Intézet saját fejlesztésű berendezésével van lehetőségünk vizsgálni. Ez a szerkezet alapvetően egy felműszerezett törési szilárdságmérő műszer, ám a meglévő funkcióit kibővítve alkalmassá tettük a berendezést arra, hogy periodikus erőhatásnak tegye ki a vizsgált készítményt. Tehát az eddig csak lefelé irányuló mozgás helyett, a nyomóidom egy léptető motor segítségével immár kétirányú mozgást is képes végezni.



6. ábra: 1% nátrium-sztearil fumarátot tartalmazó rendszerek deformációs viselkedése periodikus erőhatással szemben az Intézet saját fejlesztésű készülékével mérve

A kapott erőértékek rögzítése egy speciális interfész és program segítségével történik. Az általunk alkalmazott szoftver az eltelt idő függvényében rögzíti a rágógumiban ébredő erőt (6. ábra).

A rágóalap deformációs viselkedésnél azt láthatjuk, hogy a rendszert periodikus erőhatásnak kitéve, annak szerkezete egy intenzív plasztikus deformációs fázist követően, amelyet emelkedő deformációs erő értékek jeleznek bizonyos mértékben letörnek, majd erre visszarendeződéssel reagál. Ennek oka, hogy a rágás előrehaladtával a felszakadó kötések helyett új másodlagos kötések alakulnak ki a szerkezetben. A visszarendeződés mértéke egyenes arányban van a rendszer elaszticitásával.

Szopogató tabletták és gyógyszeres nyalókák

A gyógyszerformáról általában

A szopogató tabletták szilárd egyadagos készítmények, melyek szopogatás közben a szájból lassan, átlagosan 5-10 perc alatt feloldódnak illetve szétesnek. Rendszerint ízesített és édesített alapkészítménybe ágyazva egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak, melyek helyi, vagy szisztémás hatást biztosítanak. Közkezdvelt gyógyszerformának tekinthetők, hiszen kellemes ízűek, alkalmazásuk egyszerű és kényelmes. Használatuk különösen előnyös lehet a nyelési nehézségekkel küzdő betegek terápiájában, valamint jól alkalmazhatóak a gyermekgyógyászatban is. Azonos összetétel és technológia mellett a szopogató tabletták helyett gyógyszeres nyalókák előállítására is lehetséges, ezáltal még biztonságosabbá tehető a gyógyszer alkalmazása, főként gyermekek számára.

A szopogató tabletták nagy csoportját képezik a helyi hatást célzó készítmények. Alkalmazás során a szopogató tabletták a szájüregben lassan feloldódnak, illetve szétesnek. Ezzel párhuzamosan folyamatos,

egyenletes hatóanyag felszabadulás megy végbe, mely lehetővé teszi, hogy a hatóanyag viszonylag hosszú ideig érintkezzen a kezelni kívánt szövetrel, és kiváltsa a kívánt hatást.

A helyi hatású készítmények legelterjedtebb indikációs területei az enyhe szájüregi fertőzések, valamint a torok-, garat-, mandula-, fogíny-, és szájnyálkahártya-gyulladás lokális kezelése. Ennek megfelelően, a forgalomban lévő ké-

szítmények körében a leggyakoribb hatóanyag csoportok az antiszeptikumok (pl.: amilmetakrezol, 2,4-diklór-benzil-alkohol, cetilpiridinium-klorid), a helyi érzéstelenítők (pl.: lidocain, benzocain), valamint a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl.: flurbiprofén).

Említésre méltók továbbá a ritkább kórképeket célzó, ám annál nagyobb jelentőséggel rendelkező helyi hatású készítmények is, mint például a sugárkezelés okozta mukozitisz kezelésére kifejlesztett PTA (Polymyxin E, Tobramycin, Amphotericin B) szopogató tabletták. Ez a polymyxin E, tobramycin és amphotericin B tartalmú készítmény csökkenti a mukozitisz okozta fájdalmas tüneteket, megfelelő alkalmazása mellett pedig a mukozitisz kialakulása is megelőzhető [73].

A szopogató tabletták kisebb csoportját képezik a szisztémás hatást célzó készítmények. A szájüreg biofarmáciájának ismeretében nem meglepő, hogy ez a csoport egyre nagyobb érdeklődésnek örvend és egyre többen tekintenek rá alternatív megoldási lehetőségként.

Ebbe a csoportba sorolhatók többek között az allergiás rhinitis tüneteinek kezelésére szánt cetirizin tartalmú, vagy a köptető hatású ambroxol-hidroklorid tartalmú szopogató tabletták. Az említett készítmények mellett nagy érdeklődés övezi a nikotinpótló terápiában viszonylag újnak számító nikotinos szopogató tablettákat is. Habár az eddigi eredmények alapján a nikotinos szopogató tabletták kevésbé hatékonyak, mint a nikotinos tapaszok, a tapasz formát kevésbé preferáló leszokni vágyóknak kiváló alternatívát kínál ez a készítmény típus [74].

Technológiai megoldások

A szopogató tabletták jellegüket és előállítási technológiájukat tekintve is az élelmiszeriparból is-

mert kemény cukorkákhoz hasonlatosak. Előállításuk legtöbbször olvasztásos módszerrel, bizonyos esetekben préseléssel valósul meg.

A szopogató tabletták megfelelően ízesített készítményalapban tartalmazzák a hatóanyagot. Ez a készítményalap lehet kemény cukor, glicerinézett zselatin, vagy cukor és nyák megfelelő keveréke. A leggyakoribb hordozó anyag valamilyen cukor, például szacharóz, glükóz, dextróz, stb., de az utóbbi időben a cukormentes szopogató tabletták iránti növekvő igény kielégítése céljából elterjedt a cukoralkoholok (xilit, szorbit, maltit, izomaltit stb.) használata is [68]. A szopogató tabletták minden esetben tartalmazznak valamilyen ízesítő komponenst is, ezek gyakran savas karakterűek. Figyelembe véve, hogy a szopogató tabletták pH értéke optimálisan pH=5-6 között mozog, a savas komponensek hatását egyéb segédanyagok hozzáadásával (pl.: kalcium-karbonát, nátrium-hidrogénkarbonát vagy magnézium-triszilikát) kompenzálni kell [76].

Az olvasztásos technológia lényege, hogy a komponenseket megfelelő hőmérsékleten összeolvasztva és elkeverve, majd a kapott olvadékot formába öntve (7. ábra), vagy formára vágva, a szilárdulást követően szopogató tablettákhoz vagy gyógyszeres nyalókákhoz jutunk. A pontos, ennél nyilvánvalóan bonyolultabb receptúra összetételként változik. Az eljárás kritikus paramétere a hőmérséklet, melynek receptúrában előírt értékeinek követése és betartása nélkülözhetetlen [76]. Egy egyszerű összetételű, *Echinacea purpurea* tartalmú szopogató tablettá előállítása a következő módon valósulhat meg. Cukor, glükóz szirup és víz keverékét 80°C-on előfőzik és kettős falú bolygó keverővel alaposan homogenizálják. Ezután addig főzik az olvadékot 140°C-on egy vákuum rendszerben, míg a kívánt állagú készítményalapoz nem jutnak. A főzési szakaszban a víz elpárologtatása fontos feladat, hiszen ebben a gyógyszerformában a nedvességtartalom maximum 0,5-1,5% lehet. A készítményalapot ezután kb. 90°C-ra visszahűtik és hozzá keverik az *Echinacea purpurea* száraz kivonatát. A kapott masszát megfelelő eszközzel darabolják, majd 3-4 órán át szobahőmérsékleten hűtik [77].

Ha a hatóanyag hőérzékeny, az olvasztásos módszer nem alkalmazható. Ilyen esetekben préseléses eljárással állítható elő a szopogató tablettá. Ez a módszer alapvetően megegyezik a tabletták préseléssel történő előállítási gyakorlatával, az ott használatos oldódó segédanyagok és metodikák maradéktalanul alkalmazhatók szopogató tablet-



7. ábra: Gyógyszeres nyalókák öntéses technológiával történő előállítására alkalmas öntőforma [78]

ták esetében is. Egyedüli különbséget jelent, hogy a gyártás során a megszokottnál keményebb tablettákat szükséges előállítani, hiszen a szopogató tabletták esetében az a cél, hogy lassan oldódjanak a szájüregben. A hőérzékeny hatóanyagok mellett, cukoralkohol alapú szopogató tabletták esetében is jó választás lehet a préseléses eljárás. Ezekre a készítményekre jellemző ugyanis, hogy a szájba kerülve rendkívül gyorsan, a nyál hatására 2-3 perc alatt felpuhulnak és szétesnek. Emiatt a gyorsan felszabaduló hatóanyag nagy része a gyomorból traktusba mosódik ahelyett, hogy a szájüregben fejthetné ki hatását. Erre nyújthat technológiai megoldást a cukoralkoholok préselést megelőző, zselatinnal végzett granulálása, mely lassítja a készítmény szájban történő szétesését [71].

A gyógyszerformára jellemző speciális vizsgálatok

A szopogató tabletták illetve gyógyszeres nyalókák speciális vizsgálatai közé tartozik a készítmény szájüregben történő tömegváltozásának és viselkedésének nyomon követése, mely a szétesés, oldódás és hatóanyagleadás tanulmányozását szolgálja. Fontos továbbá a szájüregi pH érték változásának követése is az alkalmazás során, ugyanis egyes, nyáleválasztást serkentő segédanyagok (pl. citromsav) csökkenthetik a szájüreg pH értékét. Ez akkor okoz problémát, ha a pH 5,5 alá csökken, mert ilyen körülmények között a fogzománból ásványi anyagok oldódhatnak ki, ami a fogzománc gyengüléséhez és végül fogszuvasodáshoz vezethet [79].

A szopogató tabletták további gyógyszerforma vizsgálatai között elsősorban a tablettáknál is alkalmazott vizsgálatokat említhetjük, úgymint a törészi szilárdság, a kopási veszteség, a tömegegységesség, a hatóanyag egységesség, a nedvességtar-

talom, illetve a hatóanyag kioldódási vizsgálatok. Tekintettel az alkalmazás módjára, fontos lehet vizsgálni a szopogató tabletták szájnyalakártya irritáló hatását, valamint a készítmény ízét is. Az ízvizsgálat, a jól bevált analitikai módszerek mellett ma már elektronikus nyelv, vagyis mesterséges érzékszerv segítségével is megvalósítható [80].

Összefoglalás

Munkánk során összefoglaltuk azokat a szilárd gyógyszerformákat, melyek valamely speciális tulajdonságuknak köszönhetően napjainkban a szájüregben alkalmazva innovatívnak tekinthetőek. Kiemeltük azokat a tulajdonságokat, melyeknek köszönhetően ezek a formák a figyelem középpontjába kerültek, bemutattuk azok vizsgálati módszereit, valamint a lehetséges technológiai megoldásokat is feltérképeztük. A fentiek alapján tehát elmondható, hogy a szilárd gyógyszerformák speciális fejlesztési lehetőségére érdemes a jövőben is hangsúlyt fektetni.

IRODALOM

- Collins, L.M.C., Dawes, C.: *J. Dent Res.* 66, 1300-1302 (1987).
- Smart, J.D.: *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 56, 481-489 (2004).
- Lee, J.W., Park, J.H., Robinson, J.R.: *J. Pharm. Sci.* 89, 850-866 (2000).
- Rathbone, M.J., Ponchel, G., Ghazali, F.A.: Systemic and oral mucosal drug delivery and delivery systems, in: Rathbone, M.J. (Ed.): *Oral Mucosal Drug Delivery*, 74. Marcel Dekker Inc., New York, 1996. pp. 241-284.
- Harris, D., Robinson, J.R.: *J. Pharm. Sci.* 81, 1-10 (1992).
- Squier, C.A., Finkelstein, M.W.-. in: Ten Cate, A.R. (Ed.) *Oral Histology, Development, Structure and Function*, C.V. Mosby, St. Louis, 1989. pp. 345-385.
- Dowty, M.E., Knuth, K.E., Irons, B.K., Robinson, J.R.: *Pharm. Res.* 9, 1113-1122 (1992).
- Fox, P.C.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 842, 132-137 (1998).
- Stablein, M.J., Meyer, J.: The vascular system and blood supply, in: Meyer, J., Squier, C.A., Gerson, S.J. (Eds.): Oxford, 1984. pp. 237-256.
- Smart, J.D., Mortazavi, S.A.: *J. Pharm. Pharmacol.* 47, 1099 (1995).
- Law, S., Wertz, P., Swartzendruber, D., Squier, C.: *Arch. Oral Biol.* 40, 1085-1091 (1995).
- Paderni, C., Compilato, D., Giannola, L.L., Campisi, G.: *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 114, 25-34 (2012).
- Gottnek, M., Hódi, K., ifj. Regdon, G.: *Gyógyszerészet* 57, 69-75 (2013).
- Hermans, K., Van den Plas, D., Kerimova, S., Carleer, R., Adriaenssens, P., Weyenberg, W., Ludwig, A.: *Int. J. Pharm.* 472, 10-19 (2014).
- J.G. Meher, M. Tarai, N.P. Yadav, A. Patnaik, P. Mishra, K.S. Yadav: *Carbohydr. Polym.* 96, 172-180 (2013).
- Ramineni, S.K., Dziubla, T.D., Cunningham Jr., L.L., Puleo, D.A.: *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 118, 665-673 (2014).
- Shiledar, R.R., Tagalpallewar, A.A., Kokare, C.R.: *Carbohydr. Polym.* 101, 1234-1242 (2014).
- Miro, A., d'Angelo, I., Nappi, A., La Manna, P., Biondi, M., Mayol, L., Musto, P., Russo, R., La Rotonda, M.I., Ungaro, F., Quaglia, F.: *Int. J. Pharm.* 452, 283-291 (2013).
- Li, X.Q., Ye, Z.M., Wang, J.B., Fan, C.R., Pan, A.W., Li, C., Zhang, R.B.: *Brazilian Journal of Anesthesiology*, English Edition, (2016).
- Costa Idos, S., Abranches, R.P., Garcia, M.T., Pierre, M.B.: *J. Photochem. Photobiol. B* 140, 266-275 (2014).
- Cavallari, C., Fini, A., Ospitali, F.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83, 405-414 (2013).
- Vasanthha, P.V., Puratchikody, A., Mathew, S.T., Balaraman, A.K.: *Saudi Pharm. J.* 19, 207-214 (2011).
- Pongjanyakul, T., Khunawattanukul, W., Strachan, C.J., Gordon, K.C., Puttipatkhachorn, S., Rades, T.: *Int. J. Biol. Macromol.* 55, 24-31 (2013).
- Jones, E., Ojewole, E., Pillay, V., Kumar, P., Rambharose, S., Govender, T.: *Int. J. Pharm.* 455, 197-212 (2013).
- Preis, M., Woertz, C., Schneider, K., Kukawka, J., Broscheit, J., Roewer, N., Breikreutz, J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 86, 552-561 (2014).
- El-Samaligy, M.S., Yahia, S.A., Basalious, E.B.: *Int. J. Pharm.* 286, 27-39 (2004).
- Gottnek, M., Süvegh, K., Pintye-Hódi, K., Regdon, G.: *Radiat. Phys. Chem.* 89, 57-63 (2013).
- Kelemen, A.: *Dynamic Force Measurement in Preformulation of Solid Dosage Forms*, Szegedi Tudományegyetem, Ph.D. Thesis (2012)
- Pintye-Hódi, K., Regdon, G. jr., Erős, I., Süvegh, K., Marek, T., Kéry, I., Zekó, R.: *Int. J. Pharm.* 313, 66-71 (2006).
- Sebe, I., Szabó, B., Zekó, R.: *Acta Pharmaceutica Hungarica* 82, 23-32 (2012).
- Gu, J.M., Robinson, J.R., Leung, S.H.: *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 5, 21-67 (1988).
- Smart, J.D.: *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 57, 1556-1568 (2005).
- Wu, S.: *Formation of bioadhesive bond, lymer Interface and Adhesion*, Marcel Decker Inc, New York, 1982. pp. 359-447.
- Morales, O.J., McConville, J.T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 77, 187-199 (2011).
- Jabbari, E., Nozari, S.: *Eur. Polym. J.* 36, 2685-2692 (2000).
- Martin, L., Wilson, C.G., Koosha, F., Uchehgbu, I.F.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55, 35-45 (2003).
- Shoajei, A.H., Paulspn, J., Honary, S.: *J. Control. Release* 67, 223-232 (2000).
- Inoue, T., Chen, G., Hoffman, A.S.: *J. Bioact. Biocompat. Polym.* 13, 50-64 (1998).
- Salaman-Miller, M., Chittchang, M., Johnson, T.P.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1666-1691 (2005).
- Fiebrig, I., Harding, S., Rowe, A., Hyman, S., S., Davis, S.: *Carbohydr. Polym.* 28, 239-244 (1995).
- Gandhi, R.B., Robinson, J.R.: *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 13, 43-74 (1994).
- Frostner, J.F.: *Digestion*, 17, 234-263 (1978).
- Kelemen, A., Gottnek, M., Regdon Jr., G., Pintye-Hódi, K.: *J. Adh. Sci. Technol.* 29, 1360-1367 (2015).
- Rancé, F., Deslandes, B., Decosta, P.: *Archives de Pédiatrie* 11, 1127-1130 (2004).
- Valovirta, E., Scadding, G.: *Curr. Med. Res. Opin.* 25, 2061-2067 (2009).
- Pharmacopoeia Hungarica editio VIII. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003.*
- Abay, F.B., Ugurlu, T.: *A Short Review J. Pharm. Drug Devel.* 3, 303 (2015).
- Stoltenberg, I., Breikreutz, J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78, 462-469 (2011).

49. Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., Stoltenberg, I., Fromke, C., Bosse, H.M., Breikreutz, J., Meissner, T.: *J. Pediatr.* 163, 1728–1732 (2013).
50. Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T., Breikreutz, J.: *Arch. Dis. Child.* 97, 283–286 (2012).
51. Thakur, R.R., Narwal, S.: *J. Drug Delivery & Therapeutics*, 2, 87–96 (2012).
52. Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jogpal V.: Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system, *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2, 223–35 (2011).
53. Shukla, D., Chakraborty, S., Singh, S., Mishra, B.: *Sci. Pharm.* 77, 309–326 (2009).
54. Aguilar, J.E., Garcia-Montoya, E., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 638–648 (2012).
55. Bhavsar P.H., Bhatt B., Oza C., Trivedi S., Shah S. A.: *J. Pharm. Sci. Bioscientific Res.* 5, 363–369 (2015).
56. <http://pdhllc.com/products/micromask> [2016. 08. 25.]
57. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (FDA/CDER), Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services, U.S.A., 2008.
58. Preis, M., Wörtz, C., Kleinebudde, P., Breikreutz, J.: *Exp. Opin. Drug Deliv.* 10, 1303–1317 (2013).
59. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1465535292473.pdf> [2016. 09. 01] Summary of product characteristics Sildenafil sandoz 75 mg orodispersible film
60. Hoffmann, E.M., Breitenbach, A., Breikreutz, J.: *Exp. Opin. Drug Deliv.* 8, 299–316 (2011).
61. Genina, N., Jaßen, E.M., Breitenbach, A., Breikreutz, J., Sandler, N.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85, 1075–1083 (2013).
62. Hódi, K., ifj. Kása, P., ifj. Regdon, G., Bajdik, J.: Szilárd gyógyszerformák ipari előállítása és vizsgálata, JATEPress, 2012.
63. <http://www.pharmatutor.org/articles/review-on-medicated-chewing-gum> [2016. 06. 10.]
64. Naik Heema, Gupta Stuti: Medicated chewing gums- updated reiew, IJPRD/2010/PUB/ARTI/VOV-2/ISSUE-8/OCT/011
65. Jójárt I.: A Magnézium –sztearát jelentősége a gyógyszeriparban és a gyógyszeres ráógumik preformulációs vizsgálata során, Szegedi Tudományegyetem, Ph.D. értekezés tézisei (2014).
66. Gadhavi, A.G., Patel, B.N., Patel, D.M., Patel, C.N.: *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2, 1961–1974 (2011).
67. Gavaskar, B., Ramana V., Rao, Y.M.: *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2, 22–32 (2011).
68. ifj. Kása, P., Jójárt, I., Hódi, K.: *Gyógyszerészet* 53, 527–535 (2009).
69. Shah, K.R., Mehta, T.A.: *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 6, 35–48 (2014).
70. Jójárt, I., Kelemen, A., Kása Jr., P., Pintye-Hódi, K.: *Composites Part B: Engineering* 49, 1–5 (2013).
71. Maggia, L., Segalea, L., Conti, S., Ochoa Machiste, E., Salini, A., Conte, U.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 24, 487–493 (2005).
72. *Pharmacopoea Hungarica* editio VIII. Medicina Könyvkiadó, Budapest (2003)
73. Horváth J. A.: Az onkológiai kezelést követő fájdalmak és kezelése, Kecskemét, 2007.
74. Danaher, B.G., Severson, H.H., Crowley, R., van Meter, N., Tyler, M.S., Widdop, C., Lichtenstein, E., Ebbert, J.O.: *Internet Interventions* 2, 69–76 (2015).
75. US 5322694 A, 1994. jún. 21. Pharmaceutical lozenges,
76. <http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/hard.htm> [2016. 06. 10.]
77. Guiotto, P, Woelkart, K, Grabnar, I, Voinovich, D, Perissutti, B, Invernizzi, S, Granzotto, M, Bauer, R.: *Phytomedicine* 15, 547–554 (2008).
78. <http://www.greenstreetpharmasave.com/troches> [2016. 08. 25.]
79. Kállai, N., Sebestyén, Z., Szabó, B., Simon, V. Antal, I. Zelkó, R.: *Acta Pharm. Hung.* 82, 95–104 (2012).
80. Eckert, C., Lutz, C., Breikreutz, J., Woertz, K.: *Sensors and Actuators B* 156, 204–212 (2011).

Érkezett: 2016. szeptember 12.

Nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerészi tanácsadás az egészségműveltség és a beteg-együttműködés tükrében a közvetlen lakossági gyógyszerellátás során

Kérdőíves felmérések hazai közforgalmú gyógyszertárakban

SOMOGYI ORSOLYA, ZELKÓ ROMÁNA*

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
1092 Budapest Hőgyes Endre utca 7-9.

*Levelezési cím: zelko.romana@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

SOMOGYI, O., ZELKÓ, R.: *Pharmaceutical counseling of non-conventional dosage forms concerning the health-literacy and the patient adherence in public medication dispensing – Questionnaire surveys in Hungarian community pharmacies*

Although the non-conventional dosage forms (e.g. modified release per oral systems or transdermal patches) have more significant advantages than other conventional dosage forms, the patients have to apply them correctly in their home medicine using to reach the effective and safe therapy. A guideline of relevant application instructions contribute to development of an effective pharmaceutical counseling in community pharmacies. The counseling and advices can improve the patients' knowledge concerning application rules of different new dosage forms (health-literacy) with patient adherence. Finally it will result more effective and safer therapies.

The aim of our Hungarian questionnaire surveys was to explore the patients' drug application habits or application errors and improve special verbal counseling of mentioned non-conventional dosage forms in community pharmacies. Understandable patient information leaflets were developed about application rules and besides the levels of patients' reading comprehension was evaluated in case of the leaflet of medicinal patches.

The results show that a properly developed text is useful for the majority of patients but they need the verbal explanation as well, moreover there is a demand for the verbal counseling in community pharmacies. The most common application errors were explored and the most effective instructions or application rules were collected for the pharmacists and patients concerning the modified release tablets or capsules and transdermal patches.

Keywords: modified drug release, transdermal patch, pharmaceutical counseling, questionnaire survey, community pharmacy

Összefoglalás

A nem konvencionális gyógyszerformák, pl.: a módosított hatóanyag-leadású perorális rendszerek vagy a transzdermális gyógyszeres tapaszok, bár számos előnnyel rendelkeznek, akkor a leghatékonyabbak és legbiztonságosabbak, ha a betegek helyesen alkalmazzák azokat otthoni öngyógyyszerelésük során. A szakmailag is releváns alkalmazási utasítások összegyűjtése és rendszerezése hatékony tanácsadás kifejlesztését teszi lehetővé a közforgalmú gyógyszertárakban. Ezzel növelhető a betegek gyógyszerformákkal és azok alkalmazásával kapcsolatos tudása (egészségműveltsége), így fokozódik a beteg-együttműködés, ami végezetül hatékonyabb és biztonságosabb terápiát eredményez.

Kérdőíves felméréseink célja a betegek gyógyszer-alkalmazási szokásainak és hibáinak feltérképezése, így a szóbeli tanácsok célirányosságának fokozása az említett nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatosan, közforgalmú gyógyszertárakban. Általános alkalmazási szabályokat összefoglaló, írásos betegájékoztató anyagokat foglalmaztunk meg, valamint a gyógyszeres tapaszok kapcsán a betegek szövegértési képességét is vizsgáltuk.

Eredményeinkből többek között kirajzolódik, hogy egy megfelelően összeállított szöveg a betegek többsége számára érthető, de nem nélkülözhetők a szóbeli magyarázatok, illetve igény is van ezekre. Képet kaptunk a leggyakoribb alkalmazási hibákról és összegyűjtöttük a legfontosabb tudnivalókat mind a gyógyszerészek, mind pedig a betegek számára a módosított hatóanyag-leadású tabletták és kapszulák valamint a gyógyszeres tapaszok vonatkozásában.

Kulcsszavak: módosított hatóanyag-leadás, transzdermális tapasz, gyógyszerészi tanácsadás, kérdőíves felmérés, közforgalmú gyógyszertár

Bevezetés

A nem konvencionális gyógyszerformák olyan új, gyógyszer technológiai szempontból innovatívnak is nevezett hatóanyag-leadó rendszerek, amelyek mind szerkezetükben és működésükben, mind pedig megjelenésükben és alkalmazásukban nem a

hagyományos és megszokott tulajdonságokkal rendelkeznek [1]. Az ilyen gyógyszerformákkal kapcsolatos, expedálás során végzett hatékony tanácsadás biztos tudást követel meg a gyógyszerészeketől. A betegeknek új alkalmazási szabályokat kell elsajátítani a helyes, otthoni gyógyszer-alkalmazás, és így a terápia maximális hatékonysága

érdekében [1], ebben pedig a gyógyszerésziük lehet leginkább segítségükre a hétköznapokban.

A gyógyszerési gondozás, mint a közforgalmú gyógyszertárakban is végzett, dokumentált tevékenység egyre jelentősebb szerephez jut számos európai országban kiemelt figyelmet fordítva a betegoktatásra és tanácsadásra [2]. A termék-központú gyógyszertárak igyekeznek beteg-központú modellek alapján működni, a gyógyszeres terápiát megfelelő felügyelet mellett biztosító szakmai gyakorlatot bevezetni (végezni), amelynek elsődleges célja a betegek életminőségének javítása [2, 3].

Felméréseink eredményei hozzájárulnak a nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerési tanácsadás fejlesztéséhez gyakorlatias, de egyben szakmailag releváns szempontok megfogalmazásával. A betegekkel többféle szakember is foglalkozhat otthoni terápiájuk eredményessége érdekében, azonban a gyógyszeres terápia menedzsmenten, így az orvos-beteg-gyógyász szakmai együttműködési háromszögön belül, magának a gyógyszerformának az ismerete egyértelműen közforgalmú gyógyszerési kompetencia [4].

A gyógyszerformák helyes megválasztásának fontossága és a terápia komplexitását befolyásoló hatásuk [5] alátámasztja a jól megfogalmazott, célirányos és egységesen alkalmazható tanácsok kidolgozásának szükségességét. Ehhez azonban nélkülözhetetlen, hogy felmérjük a betegek saját gyógyszer-alkalmazási szokásait, esetleges hibáit [6]. Mindezek mellett a betegek egészségműveltségi készségeinek megismerése is fontos, pl.: az *olvasás utáni szövegértési képesség* feltérképezése [7]. A hatékony írásos betegtájékoztató anyagok kidolgozásához azok érthetőségét mérő, egészségműveltségi felméréseket ajánlott végezni speciálisan a gyógyszertárakat látogató betegek körében [8]. Az ilyen vizsgálatok eredményeivel csökkenthető az egészségügyben erőteljesen jelenlévő információs aszimmetria jelensége [9].

A fent említett általános célok érdekében néhány hazánkban is elterjedt, nem konvencionális gyógyszerforma esetén, ezek a *módosított hatóanyag-leadású tabletták vagy kapszulák* és a *transzdermális gyógyszeres tapaszok*, feltérképeztük a betegek gyógyszer-alkalmazási szokásait, esetleges hibáit. A transzdermális tapaszok esetén egy saját fejlesztésű írásos betegtájékoztató hatékonyságát is vizsgáltuk egy, a betegek szövegértési képességét mérő kérdőívvel [10, 11]. *Tanácsadási szempontokat* fogalmaztunk meg eredményeink és releváns szakirodalmi adatok alapján, valódi problémákra ala-

pozott és érthető információkat nyújtva a betegek számára, növelve ezzel tudásukat, egészségműveltségüket [10]. Mindemellett elsősorban a *közforgalmú gyógyszertárakban dolgozó gyógyszerészek és expediáló szak személyzet* számára egy könnyen elszámítható és minőségi tudást biztosító anyag összeállítására törekedtünk, hiszen a szakszerű, betegorientált tevékenységekhez a gyógyszerészek és expediáló szakasszisztensek továbbképzésére is szükség van [12, 13]. Az egyes innovatív gyógyszerformákkal kapcsolatos ismeretanyag pontokba szedett, protokollszerű standardizálása [14] jelentősen hozzájárul az alapszintű gyógyszerési gondozás minőségbiztosításához. A gyógyszerési tanácsadás széleskörűen fokozhatja a betegek egészségműveltségét, így együttműködő-készséget a különböző társadalmi rétegek körében [15], amely a terápiás és a költséghatékonyság maximalizálásához vezet [16].

Nem utolsó sorban képet kaptunk az új típusú gyógyszerformákhoz kapcsolódó, személyes gyógyszerési tanácsadás igényéről a hazai közforgalmú gyógyszertárakban, hiszen a betegek érdeklődésének és igényeinek a feltérképezése meghatározó része egy hatékony szolgáltatás kifejlesztésének. Bizonyított az a gyakorlati tapasztalat, hogy a betegek többségének az öngondoskodásukkal kapcsolatosan igenis vannak saját kérdései [17], amelyre megbízható válaszokkal kell szolgálni.

Nem konvencionális gyógyszerformák előnyei

Napjainkban töretlenül halad előre az újabbnál újabb gyógyszerformák kifejlesztése, amelyek már meglévő, ismert hatóanyagot tartalmaznak valamilyen új hatóanyag-leadó rendszerben [1]. Ilyen gyógyszerformák a már hazánkban is jelentős mértékben elterjedt *módosított hatóanyag-leadású tabletták és kapszulák* bizonyos fajtái [1], a *gyógyszeres inhalátorok* különböző típusai [1] vagy a *transzdermális terápiás rendszereket képviselő gyógyszeres tapaszok* [1, 18].

Ide sorolhatóak a *subcutan alkalmazású injekciós tollak (pen-ek)* is és ezek széles körű elterjedése, amelyhez hozzájárult a relatíve egyszerű használatuk, korábbi elődjeikhez képest. *Helyes alkalmazásuk azonban így is megfelelő oktatást és gyakorlati tanácsokat igényel* [19]. Mindezek ellenére a kevésbé invazív beavatkozás, a jobb tolerálhatóság és a magasabb beteg-együttműködési készség reményében már további alternatív inzulin hordozó és leadó rendszerek formulálásával kísérleteznek. Ezek közül a legígéretesebbnek az *orálisan inhalál-*

ható inzulin és a bukkális spray tűnik, bár a lehetséges mellékhatások részletesebb vizsgálatokat igényelnek [20]. A transzdermális és orális alkalmazású inzulinok fejlesztése még a korai fázisban tart, míg a nazálisan alkalmazható inzulinok megjelenése nem valószínűsíthető a jövőben sem [20].

Számos krónikus terápiás területen jelennek meg akár a fent említett gyógyszerformákat is felváltó készítmények. Ezekben az esetekben a magasabb biohasznosulás elérése mellett a jobb beteg-együttműködés elérése a cél. Itt említhető meg pl.: a skizofrénia kezelésére szolgáló aripiprazol tartalmú gumi gyógyszerek fejlesztése [21] vagy az anti-retrovirális kezelésben alkalmazható vaginális készítmények (gélek, hüvelyben oldódó filmek, hüvelytabletta) formulása [22]. Más esetekben a sürgősségi, gyors hatás kialakulása is meghatározó tényező, pl. fentanyl tartalmú bukkális filmek és ezek formulálási vizsgálatainál [23, 24] vagy az antiepileptikumok rektális, nazális vagy bukkális hatóanyag-leadó rendszereinek formulálásánál a már elterjedt nyújtott hatású, orális készítmények vagy transzdermális tapaszok mellett [25].

A nem konvencionális gyógyszerformák képesek alkalmazkodni a betegek különféle igényeihez az állapotuknak megfelelően, ezt pedig többféle úton lehet elérni. Egyes innovatív gyógyszereknél a biofarmáciai, ill. farmakokinetikai paraméterek befolyásolásával módosított hatóanyag-leadású rendszereket hoztak létre; máskor mikro- vagy nanotechnológiai fejlesztéseket alkalmazva elősegítették a felszívódást (pl. anti-allergén hatóanyag-hordozó rendszerek esetén [26]), vagy célzott hatóanyag leadást értek el a szervezeten belül. Továbbá új adagolási módokat fedeztek fel, amelyek a korábban csak invazív módon alkalmazható hatóanyagok más beviteli kapukon keresztüli szervezetbe juttatását tették lehetővé [27]. A nem konvencionális gyógy-

szerformák biofarmáciai csoportosítási lehetőségét az I. táblázat foglalja össze [28].

A nem konvencionális gyógyszerformák számos előnnyel rendelkeznek. Ezek az előnyök alátámasztják a folyamatos fejlesztések létjogosultságát, és alapvetően két csoportba rendezhetőek:

1. Számos előny figyelhető meg a gyógyszerek terápiás alkalmazása során. Az innovatív technológiák megnövelt hatékonyságot eredményezhetnek pl.: fentanyl tartalmú bukkális filmek esetén [23], vagy folyamatos hatáskifejtést és egyben jobb tolerálhatóságot biztosíthatnak pl.: transzdermális anti-diabetikumok formulálási lehetőségei [18]. Ez azt jelenti, hogy a betegek kevesebb mellékhatást tapasztalnak, és akár az adagolási frekvencia is ritkábbá válhat [29] pl.: tulobuterol tapasz alkalmazásakor az inhalátorokkal szemben [30]. Mindezek pedig jelentősen javíthatják a betegek együttműködési készségét (adherenciáját) a kezelés során [31]. Számos vizsgálat igazolja az új típusú gyógyszerformák alkalmazkodó képességének adherenciát fokozó hatását, pl.: rivastigmin hatóanyag tartalmú tapaszok használata az orális készítményekkel szemben az Alzheimer-kór terápiájában [32, 33], vagy a β_2 -agonista tulobuterol tapasz szignifikánsan igazolt magasabb compliance mértéke a kevésbé szívesen alkalmazott inhalációs terápiával szemben az asztma vagy COPD kezelésében [30]. A Parkinson-kór terápiájában használt rotigotin tartalmú tapasz vizsgálata is hasonló eredményeket mutat [34], továbbá a hormonális fogamzásgátló tapaszok alkalmazása is kedveltebb az orális fogamzásgátlókkal szemben [35].

Más esetekben egy nem konvencionális gyógyszerforma a hagyományos, konvencionális megfelelőjének alternatívájaként használható fel bizonyos adagolási problémák esetén. Akut és króni-

I. táblázat

A nem konvencionális gyógyszerformák fejlesztési lehetőségei és ezek biofarmáciai csoportosítása [28]

I. Módosított hatóanyag-leadású rendszerek	II. Felszívódást elősegítő rendszerek	III. Célzott hatóanyag felszabadítású rendszerek	IV. Új / alternatív adagolási módon használt gyógyszerformák
késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerformák	a hatóanyag kioldódásának segítségével fejlesztett készítmények	hely specifikus hatóanyag felszabadítással fejlesztett készítmények	pl.: szájnyálkahártyán keresztül
nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformák	a hatóanyag permeabilitásának fokozásával fejlesztett készítmények	célzott hatóanyag felszabadítással vagy szállítással fejlesztett készítmények	pl.: tüdőnyálkahártyán keresztül
szakaszos hatóanyag-leadású gyógyszerformák			pl.: bőrön keresztül

kus úton kialakuló nyelési problémák miatt a szilárd perorális rendszerek helyettesítésére lehet szükség. Alternatív lehetőség a transzdermális rendszerek alkalmazása, ha nem megoldható a tabletták vagy kapszulák porítása, felezhetősége [36, 37]. Ez nem csak fekvőbetegeknél fontos, hiszen meglepően magas azoknak a betegeknek az aránya a közvetlen lakossági gyógyszerellátásban is, akik több gyógyszert is szednek párhuzamosan (*polifarmácia*) és valamilyen szinten nyelési nehézségekre panaszkodnak [38].

2. Az előnyök másik csoportja a *gyógyszergyártást és annak gazdaságát* érinti. Napjainkra a konvencionális farmakológia lehetőségei beszűkültek, a biológiai gyógyszergyártás még nincs széleskörűen elterjedt, piacképes állapotban. Az innovatív gyógyszer technológiáknak köszönhetően azonban lehetővé váltak a folyamatos fejlesztések, és a terápiás előnyök jelentősen piacképesé teszik az új gyógyszerformákat, így jelenleg a *gyógyszergyártás fejlődésének egyik lehetőségét*, és egyben *jövőjét* biztosítják [28].

A gyógyszerészi tanácsadás jelentősége az egészségműveltség és a beteg-együttműködés tükrében

A gyógyszerészi gondozás szakmai gyakorlata alapvetően három elkülöníthető területet foglal magába [3]:

1. A gyógyszeres terápia minőségi és mennyiségi nyomon követése a beteg-együttműködés foko-

zásával, ún.: *gyógyszeres terápia menedzsment (GYTM)* [3].

2. Orvosokkal való együttműködés (vényköteles gyógyszerek) [3], a vény nélküli gyógyszerek és az egyéb termékek expedálásának helyes gyakorlata mellett.

3. *A betegek oktatása, tanácsadása* [3].

A betegoktatás és tanácsadás területén belül egyértelműen gyógyszerészi kompetenciának tekinthető a *gyógyszer-alkalmazási tudnivalók magyarázata* farmakológiai és gyógyszer technológiai szempontból egyaránt. A nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatos tanácsadás egy kiemelkedően fontos eleme lehet az otthoni, önálló és helyes gyógyszerelés biztosításának, ami pedig jelentősen hozzájárul az eredményesség maximalizálása mellett a hibák és balesetek elkerüléséhez [39]. Az egységes gyakorlat érdekében protokollok és irányvonalak megjelenésére van szükség [14]. Definiálni kell a problémákat és az irányadó szempontokat, a személyes kapcsolatépítés technikáit, valamint mindezen szolgáltatások finanszírozási kérdéseit [40]. Ez a gyakorlat több európai ország közforgalmú gyógyszer táraiban már jelen van, pl. Angliában működik és folyamatos fejlesztések és kutatások tárgyát képezi [41].

A nem fertőző, krónikus betegségek korát éljük, amely számos embert kényszerít folyamatos és egyre több gyógyszer egymás melletti párhuzamos szedésére [4, 42]. A polifarmácia hatékonysága viszont csak megfelelő gyógyszeralkalmazás mellett érvényesülhet, a gyógyszerelési hibák fel-

II. táblázat

Technológiai példák a tabletták felezhetőségének és poríthatóságának (szétrághatóságának), valamint a kapszulák felnyithatóságának és a töltetük poríthatóságának kérdésében [1]

Nem felezhető, így nem is porítható tabletták	Felezhető tabletták	Felezhető, de nem szétrágható vagy porítható tabletták
bélben oldódó bevonattal rendelkező tabletták	gyomornedvben oldódó védőbevonattal ellátott, ill. cukorbevonatos tabletták (a hatóanyag kioldódását jelentősen nem befolyásoló bevonatok, pl.: külső védelmet nyújtó vagy rossz ízt fedő rétegek), vagy bevonat nélküli konvencionális tabletták	multipartikuláris rendszerek, ha van felezővonal (pl.: hatóanyag leadást szabályozó bevonattal rendelkező pelletékből összepréselt tabletták)
speciális, nyújtott hatóanyag-leadású egyszerű tabletták		
réteges tabletták (több rétegű tabletták)		
ozmotikus tabletták		
Nem felnyitható, így nem elporítható tartalmú kapszulák	Felnyitható kapszulák	Felnyitható, de nem porítható tartalmú kapszulák
nyújtott hatóanyag-leadású, egyszerű kapszulák pl.: bélben oldódó, külső bevonattal	port tartalmazó, könnyen szétszedhető, konvencionális kapszulák (pl.: italba vagy ételre szórva vehetőek be)	hatóanyag leadást befolyásoló bevonattal ellátott pelletéket tartalmazó kapszulák, amelyek könnyen szétszedhetőek
ozmotikus kapszulák		

kutatásával és kiküszöbölésével [6, 42]. Folyamatok a törekvések, hogy milyen módon tehető hatékonyabbá, de egyben biztonságosabbá a fokozódó gyógyszerhasználat [43], hiszen a szedett gyógyszerek mennyiségének növekedésével növekedik azok biztonsági kockázata.

Több tényező határozza meg a *terápiás kezelés úgynevezett komplexitását*, aminek meghatározott mérőszáma is létezik *Medication Regimen Complexity Index (MRCI)*, azaz a *gyógyszeres kezelés bonyolultságát mérő index*. Ez a mérőszám figyelembe veszi egy beteg által használt készítmények esetén a *gyógyszerforma milyenségét*, az adagolási frekvencia bonyolultságát és további adagolási / alkalmazási instrukciókat [5]. Minél magasabb ez az érték, annál alacsonyabb egy beteg együttműködési készsége pl. depressziós körkörülményekben végzett vizsgálatok szerint [44]. Mindez bizonyítja a gyógyszerformákkal kapcsolatos tudás fontosságát, kiemelt jelentőséggel az idősebb (65 év feletti) korosztály körében [45].

A betegek tudása gyógyszereikről, azok alkalmazásáról, esetleges mellékhatásairól és interakcióiról alapvetően hiányos [46]. Ez a tudás egyértelműen az egészségműveltségük egyik meghatározó elemét képezné, így fontos a betegek ez irányú oktatása, ami a későbbiekben a terápiás együttműködési készségüket is fokozhatja [15]. Minderre tökéletesen alkalmas helyszín egy közforgalmú gyógyszertár és a gyógyszerészek szakmai tudása.

Az egészséggel kapcsolatos egyéni, családon belüli és modern társadalmi ismeretek, valamint bizonyos személyes készségek összességét *egészségműveltségnek* nevezzük (pl.: fontos szóbeli vagy írásbeli információk megértési és kifejezőkészsége) [47]. Az egészségműveltség és a gyógyszerészi gondozás (gyógyszerészi tanácsadás) szoros összefüggésben áll egymással [3]. A célirányos tanácsadás, valamint a hatékony gondozás kifejlesztése érdekében nélkülözhetetlen a társadalom, illetve egyes beteg csoportok egészségműveltségének feltérképezése pl. közforgalmú gyógyszertárakban [48, 49]. Az egészségműveltség (személyes készségek szintjén) több nemzetközileg is elfogadott felméréssel mérhető (pl.: *HLS-EU kérdéssorok*), majd megfelelő szakértelemmel és kommunikációval fejleszthető, ebben lehet még kiemelkedőbb szerepe a gyógyszertáraknak, illetve a gyógyszerészeknek [49, 50].

A gyógyszeres gyakorlatban végzett munka során fel kell mérni a lehetséges akadályozó és a ténylegesen hasznos tényezőket [2, 15, 40, 51]. Alapvetően erre szolgál a betegek egészségműveltségének mérése és az, hogy ennek szintje milyen mértékben befolyásolja a terápiák eredm-

nyességét, illetve azok kimeneti értékeit [52]. Elegendhetetlen, hogy speciálisabb (pl.: meghatározott gyógyszerekhez vagy akár gyógyszerformákhoz kapcsolódó), valamint a tanácsadás típusához (pl.: szóbeli, írásbeli vagy online) kapcsolódó egészségműveltségi felmérések készüljenek a betegek körében hazánk közforgalmú gyógyszertáraiban.

A gyógyszerek expedálása során szolgáltatott információk minőségének biztosítása érdekében *kézenfekvő és időtakarékos* megoldásnak tűnhet megbízható információkat tartalmazó, írásos betegtájékoztató anyagok (*Patient Information Leaflets: PILs*) kifejlesztése, amiket a betegek otthon is tanulmányozhatnak.

Az írásos betegtájékoztatók hatékonyságának egyik legalapvetőbb feltérképezése a szövegértési vizsgálatok többféle módon, pl.: online, írásban vagy akár más személyes készségekkel összehasonlítva. Így a betegek számára is érthető szövegek fejleszthetőek (akár kiegészítő illusztrációkkal) különböző témakörökben.

Az írásos tájékoztatók igazoltan növelik a betegek tudását saját gyógyszerelésükről (*egészségműveltségük részeként*), többféle terápiás területen, különböző nemzetközi felmérések szerint, ami hozzájárulhat az adherencia javulásához is [8, 51, 53-60]. *Lényeges az egyszerű szóhasználat, valamint a rövid, tömör információ közlés* [61, 62] és persze a betegek és a szakszemélyzet érdeklődése, igénye a tájékoztató anyagok használata iránt [63]. A betegek szívesen használnak írott anyagokat segítségül, de az írásbeli tanácsadás nem váltja ki a személyes, gyógyszerészi magyarázatok szükségességét [64]. A gyógyszerészek szemszögéből nézve folyamatos vizsgálatok tárgyát képezi, hogy milyen további fejlesztésekre, képzésekre valamint milyen, a gyógyszertárak által nyújtott szolgáltatásokra van szükség az egészségműveltség és a terápiás eredményesség fokozása érdekében, illetve hogyan lehet ezeket megvalósítani a közvetlen lakossági gyógyszerellátás során (pl.: megfelelő kommunikációs tréningek segítségével) [10, 13, 65, 66].

Módosított hatóanyag-leadású perorális rendszerek jellemzői és alkalmazási tanácsai

A különbség a konvencionális és a nem konvencionális gyógyszerformák között, hogy amíg a hagyományos rendszerek esetén, a hatóanyag kioldódása a molekula fizikai kémiai tulajdonságaitól függ, addig a módosított rendszerek esetén (*modified release: MR*) a gyógyszerforma pontos szerkezete felelős ezért (a hatóanyag sajátosságain felül). Ez le-

het egy különlegesen megtervezett, optimális összetétel és/vagy valamilyen innovatív gyártástechnológiai eljárás által létrehozott forma. Így a farmakon kioldódása, mind *térben*, mind pedig *időben* szabályozható a szervezetben [31].

A módosított hatóanyag-leadásnak *három* alapvető formáját különíthetjük el, amelyek mindegyike megjelenhet mind a tabletták, mind pedig a kapszulák különböző típusainál.

- a) Késleltetett hatóanyag-leadású (*delayed release*) rendszerek [31] pl.: gasztrorezisztens bevont pelletek kapszulában vagy gasztrorezisztens filmbevonatú tableta [28, 67].
- b) Nyújtott hatóanyag-leadású (*prolonged release / extended release*) rendszerek [31] pl.: nyújtott hatóanyag-leadású bevont pelletek kapszulában, nyújtott hatóanyag-leadású bevont pelletek tablettában, nyújtott hatóanyag-leadású mátrix tableta vagy nyújtott hatóanyag-leadású ozmotikus tableta [28, 67, 68].

- c) Szakaszos hatóanyag-leadású (*pulsatile release*) rendszerek [31] pl.: különböző nyújtott hatóanyag-leadású bevont pelletek kapszulában [28, 67].

A módosított hatóanyag-leadású perorális rendszerekkel kapcsolatos gyógyszerészi tanácsadás legfontosabb problémaköre tabletták esetén a *felezhetőség*, *poríthatóság* (*szétrághatóság*) vagy kapszulák esetén a *felnyithatóság*. Bizonyos esetekben ezek szükségessé válhatnak pl.:

- a pontos dozírozás beállítása érdekében [69],
- a nyelési problémák vagy dysphagia esetén [36, 70, 71],
- vagy akár a költségek csökkentése érdekében (farmakoökonómiai szempontok) [69].

A téma fontosságát mutatja, hogy fekvőbeteg ellátásban a tabletták poríthatóságára vonatkozólag a minőségbiztosítás, hatékonyság és biztonságosság érdekében *már léteznek kidolgozott protokollok* egyes kórházakban illetve klinikákon [72].

Mivel a hatóanyag-leadást szabályozó mechanizmus

1. melléklet

Módosított hatóanyag-leadású rendszerek angol jelöléseinek jegyzéke [28]

Angol rövidítés	Angol jelentés	Magyar jelentés
CD	controlled dose / delivery	szabályozott adagolás / hatóanyag-leadás
CR	controlled release	szabályozott hatóanyag-leadás
DUO*	-	hatóanyag kétféle pellet formájában van jelen a készítményben
EC	enteric coated	enteroszolvens (gasztrorezisztens) bevonattal ellátott készítmény
ER	extended release	nyújtott hatóanyag-leadás
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gasztrointesztinális terápiás rendszer (nyújtott / állandó sebességű hatóanyag-leadás)
HBS	hydro-dynamically balanced system	hidrodinamikailag kiegyensúlyozott rendszer (pl.: úszó, gasztroretentív gyógyszerforma)
LA	long acting	nyújtott hatás
MR	modified release	módosított hatóanyag-leadás
OD	once daily	napi egyszeri adagolást lehetővé tevő, nyújtott hatóanyag-leadás
SR	sustained release / slow release	nyújtott hatóanyag-leadás
TR	time release / timed release	nyújtott / időzített hatóanyag-leadás
UNO / DUO*	-	napi egyszeri / kétszeri adagolású rendszer
XL	extended liberation / extra-long (release)	nyújtott hatóanyag-leadás
XR	extended release	nyújtott hatóanyag-leadás
ZOK / Z	zero order kinetics	nulladrendű kinetikájú (állandó sebességű) nyújtott hatóanyag-leadású rendszer

*A jelölés kétféle jelentést is hordozhat

működésének általános feltétele, hogy a gyógyszerforma megőrizze eredeti szerkezeti integritását, ezért nem szabad azt olyan mértékben roncsolni, hogy működésképtelenné váljon! Ez vagy hatástalanná teszi a készítményt, vagy egy hatóanyag jelentős túladagolásához is vezethet. Ha egy perorális készítmény módosított hatóanyag-leadású, soha nem szabad szétrágni vagy porítani, míg felezni (egyenlő részekre osztani) esetlegesen igen, de csak azokat, amelyek gyárilag felezővonalal vannak el látva [1, 27]!

Útmutató gyógyszerészeknek

Gyógyszerészként nézve közel sem nevezhető könnyű feladatnak, hogy a módosított hatóanyag-leadású perorális rendszerek mindegyikét pontosan, biofarmáciai működésüket is tekintve jól ismerjük.

A perorális rendszereknél *általánosan* fontos kérdéskör a tabletták felezhetősége, elporíthatósága (szétrághatósága) vagy a kapszulák felnyithatósága. Az ezzel kapcsolatos gyakorlati tudnivalókat a **II. táblázat** foglalja össze technológiai szempontok alapján [1].

A gyakorlatban fontos kérdés, hogy egy adott készítmény konvencionális, vagy valamilyen módosított hatóanyag-leadású rendszerként működik-e. Az **1. melléklet** a készítmények csomagolásán feltüntetett, nevükben szereplő, angol rövidítések jelentését összefoglaló táblázat, amely kifejezetten hasznos

a módosított hatóanyag-leadású rendszerek gyors azonosításához, felismeréséhez [28].

A módosított hatóanyag-leadású perorális rendszerek esetén semmiképpen nem megengedett a porítás (szétrágás), de a felezhetőség bizonyos esetekben igen. Tehát valójában, ha már felismertük, hogy pl.: egy módosított hatóanyag-leadású tablettáról van szó, akkor annak csak a felezhetősége (egységes részekre / darabokra oszthatósága) lehet kérdéses, mert szétrágni semmiképpen nem szabad. Ehhez nyújthat segítséget a **III. táblázat**, amely szintén egyszerűbbé teszi a készítmények közötti tájékozódást a felezhetőség kérdésében [28, 73].

Közforgalmú gyógyszertárakban a magisztrális gyógyszerkészítés kapcsán is felmerülhet a tabletták vagy a kapszula töltetek poríthatóságának kérdése, pl.: *osztott porhígítások a gyermekgyógyászatban gyári készítményekből*. Ilyen esetben ajánlott saját jelöléseket alkalmazni a gyakrabban használt készítményeknél (pl. szemléletes ábrák, feliratok használata a dobozokon azok poríthatóságára vonatkozólag), ahogy ezt a gyakorlatot már egyes kórházakban, klinikákon alkalmazzák [74].

Amennyiben egy készítményről nem sikerül megállapítani, hogy felezhető-e (felnyitható-e), akkor a csomagolás felbontása nélkül az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) honlapján található, praktikus gyógyszeradatbázisában rákereshetünk az adott készítményre, ahol az alkalmazási előíraton és a betegtájékoztató

III. táblázat

A módosított hatóanyag-leadás jelölései és a tablettá-felezhetőség kapcsolata hazai példákkal szemléltetve [28, 73]

A módosított hatóanyag-leadású rendszer megnevezése és jelölése	Példák (tabletták)
a) Nem felezhető módosított hatóanyag-leadású rendszerek jelölései	
Extended liberation - XL	Cardula XL®
Extended release - XR	Merckformin XR®
Extended release - ER	Tanyz ERAS®
Sustained / slow release - SR	Rawel SR®; Xanax SR®
Gastrointestinal therapeutic system (Gasztrointesztinális terápiás rendszer)- GITS	Adalat GITS®
Modified release - MR	Diaprel MR®
b) Bizonyos esetben felezhető, bizonyos esetben nem felezhető módosított hatóanyag-leadású rendszerek jelölései *	
Slow action (Retard felirat, egyéb rövidítés nélkül)	Contramal Retard filmtabletta® – NEM FELEZHETŐ Theospirex Retard filmtabletta® - FELEZHETŐ
c) Általában felezhető módosított hatóanyag-leadású rendszerek jelölései	
Zero order kinetics - ZOK	Betaloc ZOK®
Zero order kinetics - Z	Metoprolol Z®
Controlled release - CR	Tegretol CR®

*Ezekben az esetekben a betegtájékoztató és/vagy az alkalmazási előírat lehet segítségünkre, illetve a felezővonal megléte a tablettán.

tón kívül, esetenként a tablettá fényképét is megtalálhatjuk, így megfigyelhetjük, hogy van-e azon felezővonal vagy nincs.

A betegekben felvetődő kérdéseinek megválaszolásához nagy segítség egy, a felezési és poríthatósági, illetve egyéb általános adagolási problémákat összefoglaló, rövid, szakmai szempontlista a módosított hatóanyag-leadású perorális készítmények különböző típusaival kapcsolatosan [75], amely az FDA legfontosabb elveit is tartalmazza [76]:

- A nyújtott hatóanyag-leadású tabletták (vagy kapszulák) felezése illetve elporítása esetén jelentősen megnőhet a hatóanyag túladagolásának kockázata [75].
- A gyomornedv ellenálló bevonattal ellátott tabletták, vagy ilyen pelletekkel töltött kapszulák felezése illetve elporítása, a hatóanyag gyomornedvben való korai bomlásához így hatástalanításához vezethet [75].
- A nyelvvalatti tabletták porítása gyakran a hatóanyag hatástalanításához vezethet [75].
- A tabletták felezése vagy elporítása esetenként keserű ízzel járhat, illetve szájüregi és nyelőcső nyálkahártyáját irritáló hatás is kialakulhat [75].
- Úszó kapszulák esetén fontos azok megfelelő mennyiségű folyadékkal történő bevétele és a függőleges testhelyzet biztosítása (6-8 órán belül nem ajánlott lefeküdni a bevételt követően) [1].
- Mindig a megfelelő típusú ételekkel és italokkal kell bevenni a tablettákat vagy kapszulákat! Ajánlott a markánsabb savas vagy bázikus karakterű folyadékok kerülése, pl. szénsavas üdítők fogyasztása, mert az roncsolhatja egy tablettát vagy kapszula bevonatát [71]. Az erre vonatkozó információk megtalálhatóak a készítmények betegtájékoztatóiban.
- Bizonyos módosított hatóanyag-leadású rendszerek (pl.: *ozmotikus pumpa rendszerek*) vázszerkezete egészben távozhat a székllettel együtt. Erre a jelenségre szintén fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne kételkedjenek a készítmény hatékonyságában!
- Ha egy tablettá megfelezésére vagy porítására kényszerül a beteg, hívjuk fel a figyelmét az ehhez szükséges megfelelő eszközre, módszerre, hogy a kisebb egységek egyforma mennyiségű hatóanyagot tartalmazzanak és a porítás kellő mértékű legyen [76], ugyanis a felezés befolyásolhatja az adagolás pontosságát [77, 78, 79]. A gyógyszerárakban forgalmazható tablettafelező és porító készülékek használata, csak a legin-

dokoltabb esetekben ajánlott, mert több vizsgálat is igazolja, hogy jelentős részükkel nem precízebb (esetenként rosszabb) a tabletták megfelezése, mint ha ez kézzel történne [77, 78]. Ezeknek a használata leginkább akkor indokolt, ha egy tablettá felezővonalal van ellátva, mégis nehezen felezhető, pl. nagyon kemény vagy idősebb betegről van szó [79].

- A már megfelezett tablettá darabokat, lehetőleg az eredeti csomagolásban, feltétlenül a külső környezeti hatásoktól védve kell tárolni a hatóanyag bomlásának elkerülése érdekében, és amíg ezek megvannak, ne felezzünk meg újabb tablettát [76]!
- Általában azok a tabletták felezhetőek, amelyek gyárilag is látható felezővonal, illetve jelölés [1, 76]!

A megfelelő tanácsok növelik a biztonságosságot [70] és csökkentik a felezési / porítási nehézségek-ből származó non-adherencia jelenségét [69]. Kifejezetten nagy hangsúlyt kell fordítani az idősebb korosztályra, akik általában több gyógyszert szednek párhuzamosan és gyakrabban küzdenek pl.: nyelési problémákkal, esetleg dysphagia-val [80].

Útmutató betegeknek

A betegek szemszögéből mindenképpen leegyszerűsítve és tömören kell megfogalmazni, illetve szükségszerűen elmagyarázni a fent említett utasításokat. Esetükben hasznos a legfontosabb instrukciók írásban történő összefoglalása [64], amely megfelelő szakirodalmi információkat veszi alapul (lásd 2. melléklet [1, 71, 75, 76]). Egy ilyen tájékoztató anyag gyógyszerári használata a beteget kérdéseik megfogalmazására is ösztönzi [11]. Biztonsági szempontból, pl.: külföldön alkalmazott, orális kemoterápiás kezeléseket esetén, már elengedhetetlen az egyedi, írásos betegtájékoztatók kidolgozása a lakossági gyógyszerellátásban is [81].

Általános szabály, hogy a betegek a gyógyszerészükkel való egyeztetés nélkül ne felezzenek meg tablettát, ne nyissanak fel kapszulát, vagy rágják szét illetve porítsák el azokat [73, 76]!

Transzdermális gyógyszeres tapaszok általános jellemzői és alkalmazási tanácsai

A transzdermális hatóanyag-leadó rendszerek hatóanyagai (*Transdermal Drug Delivery System: TDDS vagy Transdermal Therapeutic System: TTS*), mint ahogy az elnevezésükből is látható, a bőrön keresztül szívódnak fel, és fejtik ki hatásukat. Ez a

A módosított hatóanyag-leadású tabletták és kapszulák általános alkalmazási szabályait összefoglaló betegájékoztató anyag [1, 71, 75, 76, 77, 78, 79]

- Legfontosabb szabály, hogy egy tablettá megfelelése, esetleges elporítása előtt, vagy egy kapszula felnyitása előtt mindenképpen kérjen tanácsot gyógyszerésztől [76]!
- A megfelelés sokszor megkönnyítheti a nyelési problémákat, de csak azokat a tablettákat felezhethetjük meg, amelyek gyárilag is el vannak látva **felezővonallal** [1, 76].
- **A felezésre alkalmas, legmegfelelőbb módszert mindenképp beszélje meg gyógyszerészével**, mert az befolyásolhatja az adagolás pontosságát [77, 78, 79]!
- A tablettákat **nyelési rendellenességek esetén se porítsuk el, hacsak az orvosunk, gyógyszerészünk nem engedélyezte azt!** Ugyanis gyakran még a felelhető tabletták sem poríthatóak, mert megsérülhet a tablettá szemünkkel nem látható, nagyon apró hatóanyag hordozó rendszere, és így módosíthatjuk a tablettá hatását (hatástalanná válhat, vagy növelhetjük a mellékhatások kockázatát) [1, 75,76].
- Ha pl.: nyelési problémáink vannak, a kapszulákat is csak orvosi vagy gyógyszerészi tanácsra nyissunk fel, és olyan folyadékkal vagy étellel vegyük be, amivel tanácsolták [71]! Ha a kapszulát felnyitni kényyszerülünk, akkor azt csak olyan kapszuláknál tehetjük meg, amelyek **finom porszerű anyagot** tartalmaznak, és könnyen szétszedhetőek. **Apró szemcséket, golyócskákat tartalmazó kapszulákat lehetőleg ne nyissunk fel, illetve semmiképpen nem szabad elrágni a tartalmukat, mert így módosíthatjuk a hatásukat** (hatástalanná válhat, vagy növekedhet a mellékhatások kockázata) [1, 75]!
- **Kerüljük, hogy a gyógyszereket pl.: szénsavas üdítővel vegyük be!** Mert a szénsav megsértheti a kapszulák, tabletták bevonatát, ami szintén káros lehet hatásosságukra [1, 71].
- Ha kihangsúlyozták, hogy pl.: **bő vízzel** vegyük be a gyógyszert, vagy a bevétel **után ne feküdjünk le, tartasuk be az utasításokat!** Hiszen a mai modern gyógyszerek hatásosságához ezek a tényezők is **feltétlenül** hozzájárulhatnak [1].

perkután felszívódás helyi hatás kifejtésére, illetve a keringésbe bekerülve szisztémás hatás kifejtésére is alkalmazható.

A legelterjedtebb ilyen gyógyszerformák a *transzdermális gyógyszeres tapaszok különböző típusai*, amelyeket a bőr felületére felragasztva lehető válik a hatóanyag felszívódása [82]. Hatékonyságuk akkor teljeseedik ki, ha a betegek megfelelő tanácsokat is kapnak a gyógyszerforma helyes használatához [83, 84]. Elterjedésüket speciális előnyöknek köszönhetik [85]:

- a hatóanyag felszívódása független a gasztrointesztinális traktus felszívódási körülményeitől,
- nincs first-pass metabolizmus a bőrön keresztüli felszívódás során,
- nyújtott hatóanyag-leadás érhető el, akár több napon keresztül is,
- kisebb a plazmakoncentráció ingadozása,
- jó a betegek terápiás együttműködése,
- alternatív lehetőség a gyógyszerek számának lecsökkentésében polifarmácia esetén,
- alternatív lehetőség nyelési problémák, ill. diszfágia esetén,
- alternatív lehetőség invazív beavatkozások elkerülésére, csökkentve pl. az infekciók veszélyét kórházi körülmények között.

A több napon keresztülli hatást többnyire *egyenletes hatóanyag-leadás* kíséri. Technológiai szem-

pontból az egyenletes hatóanyag-leadást a tapasz szerkezete biztosítja [82].

Szakmai szempontból számos esetben gondolnunk kell a tapaszok használatával kapcsolatos problémákra, a tapaszok széleskörű terápiás elterjedéséből kifolyólag is [82]. Ezek tulajdonképpen a tapaszok technológiai szerkezetétől és azok hatóanyag-tartalmától függetlenül hasznosítható *általános alkalmazási szabályok*, amelyekre expedálás során fel kell hívni a betegek figyelmét. Segítségükkel helyesen megválaszolhatóak olyan gyakorlati kérdések, amelyekre a válasz nem biztos, hogy megtalálható a készítmények mellé csomagolt betegájékoztatókban. Ezekkel az egyszerűnek tűnő tanácsokkal súlyos (halálos) balesetek is elkerülhetőek (sajnos volt már példa fentanyl vagy rotigotin túladagolásra egyszerre több felragasztva felejtett tapasz miatt [86]).

Gyógyszerészi tanácsok a gyógyszeres tapaszok biztonságos expedálásához

- A tapaszt olyan testfelületen alkalmazzuk, ahol a legbiztosabban megóvjuk a külső, környezeti hatásoktól, de az könnyen elérhető, jól látható hely legyen az egyszerű és nem elfeledett cserélhetőség érdekében főként a krónikus terápiák során [82, 84]!

- Ha az orvos máshogy nem rendel, egy időben mindig csak egy tapasz legyen felhelyezve a testfelszínre [86]!
- Amennyiben lokális gyulladáscsökkentés a cél (pl.: NSAID hatóanyag-tartalom) valamilyen mozgékony, illetve kisebb méretű ízületen, ebben az esetben a tapadási problémák miatt [1, 82, 83] nem célszerű a tapasz gyógyszerformát választani, ilyenkor ajánljunk kenőcsöket vagy géleket! Pl.: derék vagy hátfájdalom lokális fájdalomcsillapítására azonban ajánlhatunk NSAID tartalmú tapaszokat is!
- A tapaszt tiszta, száraz és szőrtelen bőrfelületen alkalmazzuk, ez megkönnyíti mind a hatóanyag felszívódását, mind pedig a megfelelő tapadást [82, 84]! A tisztítást vizes ruhával, a szőrtelenítést pedig ollóval végezhetjük!
- Ne használjunk borotvát a tapasz felragasztása előtt, mert az általa okozott mikro sérülések befolyásolhatják egyes hatóanyagok felszívódását a bőrfelületen keresztül [84]!
- A tapasz felragasztása előtt kerüljük az érintett bőrfelület olajokkal, testápolókkal, szappanokkal vagy porokkal való kezelését, mert ezek ronthatják a tapadást, illetve a hatóanyag felszívódását is befolyásolhatják, valamint irritációt is okozhatnak [82, 84]!
- A tapaszok cseréjénél a ragasztó maradványait el kell távolítani, ennek érdekében szappant kell használni, viszont ez kerülendő új tapasz felragasztása előtt. Így a tapaszok felragasztásának helyét váltogatni kell [82]! Sőt, így egy adott helyen kialakuló bőrirritáció kockázata is csökkenthető és elkerülhető a bőrfelület elhasználódása, ami a hatóanyag felszívódását is befolyásolhatja [84]!
- A tapaszokat védőcsomagolásukkal együtt, kibontatlanul tároljuk, ne távolítsuk el a védőfóliát a felhasználásig, és kerüljük a meleg, párás helyeket [82, 84]!
- Felragasztás során enyhe nyomást gyakoroljunk a tapaszra kb.: 30 másodpercig, hogy az pontosan és légmentesen illeszkedjen a bőr felületére [82, 84]! Ha szükséges egyéb sebpárna nélküli ragtapasszal is rögzítsük a tapasz széleit!
- Felragasztást követően tilos a tapaszokra egyéb fizikai hatást gyakorolni, pl. meleg vizes borogatást helyezni, mert az befolyásolja a felszívódást. Pl.: növelheti a hatóanyagok permeabilitását, ami a nyújtott hatás és bizonyos hatóanyagok esetén akár életveszélyes is lehet (fentanyl)!
- A tapaszokat mindig a betegtájékoztatóban meghatározott időintervallumokra alkalmazzuk!
- Minden típusú tapasz alkalmazása során kövessük a gyártók előírásait! Ez különösen fontos a vágathatósági kérdés tekintetében [83]!
- A tapasz alkalmazása során kerüljük pl. a fürdözést, szaunázást vagy elektromos berendezé-

3. melléklet

A gyógyszeres tapaszok általános alkalmazási szabályait összefoglaló betegtájékoztató anyag, a szövegértési kérdőívben is felhasznált változat [82, 83, 84]

- Mielőtt a tapaszt felragasztja, **soha ne borotválja le** az érintett bőrfelületet, mert a borotva apró (mikro) sérüléseket okoz a bőr felszínén, amik befolyásolhatják a tapasz által hordozott hatóanyag felszívódását [84]. Ha szükséges, **ollóval** távolítsa el a szőrzet nagyobb részét!
- A tapaszt **tiszta, száraz** bőrfelületre kell felhelyezni [82, 84], de a bőr megtisztítását csak **tiszta vízzel** végezzük, majd töröljük meg bőrünket! Ugyanis bármilyen vegyszer (pl.: szappan) módosíthatja a hatóanyag kioldódását, felszívódását a tapaszból [82, 84].
- **Olajok, krémek használatát is kerülni kell** közvetlenül a tapasz felhelyezése előtt, hisz ezek is módosíthatják a hatékonyságot és csökkenthetik a tapaszok tapadását [82, 84]!
- A tapaszok **felragasztásának helyét váltogatni** kell! Ha már egy igénybevett bőrfelületre kerül fel ismételtlen a tapasz, akkor legalább **3 napnak el kell telnie** a két felragasztás között [82, 84]!
- Amennyiben nem egy adott terület vagy testrész fájdalomcsillapítása a cél, hanem a szervezet egészében kifejett hatás, a környezeti tényezőktől védett bőrfelületeket válassza a tapasz felragasztásához, viszont nem szükséges pl.: a hát közepét választani a megfelelő védelem érdekében! Célszerűbb olyan helyre ragasztani, ahol könnyebben észrevehető és könnyebben elérhető, így kisebb a valószínűsége, hogy elfelejti levenni vagy esedékesen kicserélni a tapaszt [82, 84]. Ajánlott területek: **vállak, lapocka, oldalunk, hasunk** stb.
- A tapasz felragasztásánál ügyelni kell rá, hogy **légmentesen, pontosan illeszkedjen** a bőrfelületre [82, 84]! Ennek megfelelően célszerű **elkerülni a testünk hajlatait**, pl.: a könyökhajlat, térdhajlat, csukló vagy a hónalj és környéke. Amennyiben ezek helyi fájdalomcsillapítására lenne szükség, ne a tapasz gyógyszerformát válassza, hanem pl.: a megfelelő géleket, kenőcsöket. Felragasztásnál szükségszerűen **nyomja rá a bőrfelületre** a tapaszt! Amennyiben a tapasz mégis meggyűrődne, vagy leesne, rögzítse egyéb módon is pl.: további ragasztószalag használatával.
- Mindig figyelmesen **olvassa el a betegtájékoztatót** főként a tapaszok **vágathatóságra** vonatkozó információ miatt, mert bizonyos gyógyszeres tapaszok szerkezetét tönkretéheti a tapasz elvágása, míg más típusú tapaszokat szabad vágni pl.: megfelelni a megfelelő dozírozás érdekében [83].

sek használatát [83]! Ezek károsíthatják a tapasztok hatékonyságát és balesetveszélyesek is lehetnek (pl.: fémtartalmú tapasztok estén égési sérülések alakulhatnak ki).

- A tapasztok felületén emlékeztető célú jelzéseket alkalmazhatunk a csereidőpontok pontos betartása miatt (dátumozás) [83]!
- Az elhasznált tapasztokat csomagoljuk újságpapírba, hogy megóvjuk a környezetben élő kisgyermekeket, esetleg házi kedvenceket, majd lehetőleg gyógyszerhulladék gyűjtőbe dobjuk a megfelelő feldolgozás érdekében [84]!

Gyógyszerési tanácsok a gyógyszeres tapasztokat alkalmazó betegek számára

A betegek szemszögéből, ennél a gyógyszerformánál is hasznos egy írásos, számukra is könnyen megérthető, rövid, tömör betegtájékoztatót (lásd 3. melléklet) átadni természetesen a szóbeli magyarázatokat nem elhanyagolva [64]. Így biztonságosabbá tehető az otthoni, önálló gyógyszerhasználat, illetve felhívható a figyelem az alkalmazási szabályokra és azok pontos betartására [11].

Módszerek

A kérdőíves felmérések mindegyike hazai közforgalmú gyógyszertárakban zajlott le. A betegek illetve résztvevők minden esetben papír alapon, segítség nélkül válaszolták meg kérdéseinket a helyszínen szolgáló gyógyszertárakban. A betegek bevonásában a patikák szakszemélyzete állt rendelkezésünkre. A válaszadók 18 éven felüli nők és férfiak voltak vegyesen, akik a megfelelő tájékoztatást követően teljesen önkéntesen vettek részt a felmérésekben.

Három különböző kérdőív kifejlesztése és az adatok felvétele után, ezek feldolgozását IBM SPSS programmal végeztük leíró statisztikát és hipotézisvizsgálatokat is készítve.

Az első típusú kérdőívben a módosított hatóanyag-leadású tabletták és kapszulák alkalmazási szokásairól kérdeztük csak azokat a betegeket, akik a gyógyszertárban ilyen gyógyszerformákat vásároltak vagy váltottak ki (n=75 fő). A saját alkalmazási szokásaiknak megfelelően 5 db, állításként megfogalmazott kérdést egy ötfokozatú, gyakorisági skála segítségével válaszolhattak meg a résztvevők (a „soha nem így csinálom” lehetőségtől a „mindig így csinálom” lehetőségig). A statisztikai vizsgálatok során ezt az ötfokozatú skálát ketté választottuk. A „soha nem így csinálom” lehetősé-

get különítettük el a másik négy, továbbiakban összevont válaszlehetőségtől. A célunk az volt, hogy feltérképezzük, vajon a betegek milyen gyakran feleznék meg egy tablettát, esetleg porítják el azt, vagy nyitnak fel egy kapszulát. Így képet kaphattunk az ezzel járó biztonsági kockázatról és az ezzel kapcsolatos tanácsadás szükségességéről [27]. A kérdőívben szereplő állítások a következők voltak [27]:

- Ha egy tablettát valamilyen okból nehéz lenyelni, akkor megfelezem. (pl.: túl nagy, fáj a torkom, egyéb nyelési rendellenességeim vannak)
- Ha egy tablettát valamilyen okból nehéz lenyelni, vagy nem bírom az ízét, akkor elporítom, és folyadékkal vagy étellel veszem be.
- Ha egy kapszulát valamilyen okból nehéz lenyelni, akkor felnyitom, és tartalmát folyadékban feloldva vagy ételre rászórva veszem be. (pl.: túl nagy, fáj a torkom, könnyen megtapad a torkomon vagy egyéb nyelési rendellenességeim vannak)
- Szénsavas üdítővel veszek be tablettát / kapszulát.
- Pontosan betartom a bevételre vonatkozó utasításokat. (pl.: mikor, hányszor, mivel és milyen testhelyzetben kell a tablettát / kapszulát bevenni?)

A második típusú kérdőívben az elsőhöz hasonlóan a betegek saját alkalmazási szokásait térképeztük fel, csak ebben az esetben a gyógyszeres tapasztok általános alkalmazásával kapcsolatosan és jelentősen nagyobb elemszámban (n=233 fő). Itt 6 db állításként megfogalmazott kérdésre, szintén egy ötfokozatú, gyakorisági skála segítségével adhatták meg válaszaikat a gyógyszertárban valamilyen gyógyszeres tapaszt kiváltó vagy vásárló betegek. Az állítások alapvetően a gyógyszeres tapasztok használatával kapcsolatos általános alkalmazási szabályok tudásának meglétét mérték fel. Az értékelés során csak a „tiszán helyes” választ (valamelyik végpontot) fogadtuk el jó megoldásként, a többi négy lehetőséget összevontuk a továbbiakban egy „helytelen választ” kialakítva [87]. Az állítások a következők voltak a „tiszán helyes” megoldásokkal [87]:

- Mielőtt a tapaszt felragasztom, az érintett bőrfelületet leborotváltam. „Soha nem így csinálom”
- Mielőtt a tapaszt felragasztom, előtte az érintett bőrfelületet alaposan letisztítom szappannal vagy tusfürdővel. „Soha nem így csinálom”
- A tapaszt közvetlenül bőröm testápolóval történő hidratálása után ragasztom fel. „Soha nem így csinálom”

- Minden új tapaszt igyekszem más helyre felragasztani (akár egy érintett testrész bőrfelületén belül is). „Mindig így csinálom”
- A tapaszt a hátam közepére ragasztom fel, ugyanis ott van legkevésbé kitéve a külső, esetleg a tapasztban kárt tevő hatásoknak. „Soha nem így csinálom”
- Úgyelek arra, hogy a felragasztásnál légmentesen simuljon a bőröm felületére a tapaszt. „Mindig így csinálom”

Az első két típusú kérdőív megválaszolását követően egy írásos betegtájékoztató anyagot adtunk át az adott gyógyszerformához kapcsolódó általános alkalmazási instrukciókról és szabályokról tanácsadó jelleggel (ezek tartalmát lásd a 2. és 3. mellékletekben).

A harmadik típusú kérdőívben egy saját fejlesztésű, a gyógyszeres tapasztok általános alkalmazási szabályait összefoglaló, írásos betegtájékoztató hasznosságát mértük fel. A szöveget és annak megfogalmazását, valamint megjelenítését szakmai ajánlások alapján fejlesztettük ki [88] (a szöveget lásd: 3. mellékletben). Ezzel a gyógyszertárakban vásárlók (nemcsak gyógyszeres tapaszt alkalmazók) szövegértési képességét is kategorizáltuk, mint az egészségműveltségük egyik meghatározó tényezőjét. Ebben a felmérésben 163 fő vett részt összesen, a célunk pedig a betegtájékoztató értehetőségének vizsgálatán túl egyfajta egészségműveltségi kép kirajzolása volt a közforgalmú gyógyszertárak vásárlói és betegek körében a gyógyszeres tapaszt gyógyszerformával kapcsolatosan [89]. A kérdőív alapvetően három, elkülöníthető részből állt [89]:

- demográfiai és a gyógyszeres tapasztok (TTS) használatára vonatkozó kérdések,
- a szakirodalom alapján kidolgozott, saját fejlesztésű betegtájékoztató szöveg,
- 6 db szövegértési feladat plusz egy közvélemény kutató kérdés a szóbeli tanácsadás igényéről (5 db igaz/hamis típusú kérdés, 1 db összetett választás és 1 db eldöntendő jellegű kérdés).

Legfontosabb eredmények

A kérdőíves felmérések gyakorlati szempontból legfontosabb, néhány kiemelt eredményét foglalnánk össze ebben a fejezetben.

Az első típusú felmérésnél kiderült, hogy a megkérdezett betegek 57%-a valamilyen gyakorisággal, de szokta felezni a tablettákat, míg porítani (valamilyen gyakorisággal) csupán 35% szokta. Ez

a különbség szignifikáns eltérést mutatott ($\chi^2=7,756$ és $p=0,005$) a két csoport között [27]. Mindezekkel szemben a kapszulák felnyitása a megkérdezett beteg 20%-nak jut eszébe (valamilyen gyakorisággal). Ez is szignifikáns különbséget jelent a tablettá felezők vagy porítók csoportjával összehasonlítva ($\chi^2=25,399$ és $p=0,00004$) [27]. Érdekes eredmény, hogy a 18 - 30 éves korosztály saját bevallása szerint 33%-ban tartja be „mindig” a bevételre vonatkozó utasításokat pontosan, a 31 - 50 éves korosztály már 59%-ban és az 50 - 71 éves korosztály esetén ez az arány saját bevallásuk szerint tovább nő 81%-ra, majd 71 év felett kicsit csökken 75%-ra [27].

A második típusú felmérésnél a legfontosabb, hogy 233 főből mindössze 9 beteg tudta a saját alkalmazási szokásai alapján az általános szabályoknak megfelelően hibátlanul megválaszolni a kérdőívet (mind a 6 kérdésre „tisztán helyes” választ adva) [87]. Mindemellett kiderült, hogy nincs szignifikáns különbség a nők és a férfiak borotvahasználati gyakoriságában egy tapaszt felragasztása előtt. Továbbá a leggyakoribb hiba, hogy a betegek szappannal vagy tusfürdővel tisztítják meg az érintett bőrfelületet a tapaszt közvetlen felragasztása előtt. Ennél a kérdésnél 78%-os a hibás válaszok aránya [87].

A harmadik típusú szövegértési felmérés legfontosabb eredményei közé tartozik az általunk kialakított 4 szövegértési kategória százalékos megoszlása, ami a következőképpen alakult: 163 résztvevőből (50 férfi, 113 nő) 46% szövegértése „megfelelő”, 40% szövegértése „elégészes, erős”, 12% szövegértése „elégészes, gyenge” és a maradék 2% szövegértése pedig „elégtelessnek” bizonyult [89].

Nincs szignifikáns különbség a „tapaszt valaha alkalmazók” (92 fő) és a „tapaszt még soha nem használók” (71 fő) csoportjának szövegértési szintje között ($p=0,428$), a többszörös választás azonban szignifikánsan a legnehezebbnek feladat (helyes megoldás: 37%) az igaz/hamis típusú kérdésekkel szemben [89].

Korosztályok szerint közel szignifikáns különbség rajzolódott ki ($p=0,051$ Rank számok alapján), ami a gyakorlatban már úgy értelmezhető, hogy a 18 és 50 év közötti korosztály szövegértése jobb, mint az ennél idősebbeké.

Végezetül az utolsó kérdés szerint a résztvevők 80%-a igényelne személyes tanácsadást is a gyógyszeres tapasztok alkalmazási szabályairól, illetve a különböző nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatban a gyógyszertárakban [89].

Eredmények értékelése, következtetések

Az eredmények alapján kirajzolódik, hogy a *legkisebb kockázattal a kapszulák felnyitása jár a betegek saját szokásait tekintve (20%). Szintén nem jelentős a gyakorisága annak, hogy a betegek elporítják a tablettákat (35%), de a megkérdezettek több, mint a fele (57%) meg szokta felezni a tablettákat, ami megfelelő ismeretek hiányában jelentős kockázattal járhat. Megnyugtató, hogy bár fiatalon még kevésbé tartják be a betegek a bevételre vonatkozó utasításokat pontosan (csupán 33% választotta a „mindig” lehetőséget), de később, amikor már feltételezhetően több gyógyszer együttes szedésére kényszerülnek, jobban odafigyelnek a pontos gyógyszeralkalmazásra (ugyanaz az arány 50 és 71 éves kor között már 81%).*

A gyógyszeres tapasztalattal kapcsolatos tanácsadás szükségessége egyértelműen kirajzolódott a hibátlan kérdőívek meglehetősen alacsony száma alapján (9 db). Ezt támasztja alá az is, hogy a „tapaszt már valaha alkalmazók csoportja” feltételezhetően nem halott az általános alkalmazási szabályokról, vagy ezekhez hasonló ismeretekről, miszerint nincs szignifikáns különbség a „tapaszt még soha nem alkalmazók” csoportjának szövegértési szintjével összehasonlítva. Mindemellett olyan gyakorlati problémákra is fény derült, hogy a nőket és a férfiakat egyaránt figyelmeztetni kell a borotva szőrtelenítési célú használatának kerülésére a tapaszt felragasztása előtt (nincs szignifikáns különbség). Fokozottan ki kell hangsúlyozni, hogy ne szappannal vagy tusfürdővel tisztítsák meg az érintett bőrfelületet a tapaszt alkalmazása előtt, mert az befolyásolhatja a hatékonyságát (78%-ban hibás alkalmazás).

A kifejlesztett betegtájékoztató a szövegértési kategóriák megoszlását (86%-ban „megfelelő” vagy „elégéses erős”) és az előzetes felmérés eredményeit tekintve érthetőnek és hasznosnak bizonyult, így érdemes lehet egy írásos anyagot átadni a gyógyszeres tapaszt alkalmazóknak expedálás során. Mégis több, mint az esetek felében (54%), biztosan marad kérdése a betegeknek a szöveg elolvasását követően, főként az összetettebb jellegű problémáknál (összetett választás csupán 37%-ban helyes megoldása) és az idősebb korosztály körében (51 éves és idősebb korosztály).

Mindezeket figyelembe véve nem elhanyagolható a személyes tanácsadás fontossága sem, amit a betegek saját bevallásuk szerint jelentős arányban igényelnének a hazai közforgalmú gyógyszer-tárakban (80%)!

Ezek az eredmények hozzájárulnak a közforgalmú gyógyszertárakban végzett, szakmailag megfelelő, mégis érthető és célirányos, mindezekben belül pedig egységesített és minőségbiztosított ta-

nácsadáshoz az általunk vizsgált nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatosan.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretnék köszönetet nyilvánítani a kérdőívezések során segítő, összesen 13 közforgalmú gyógyszertárnak, név szerint: Patika Libra Gyógyszertár (Dunaújváros), Patika 52 Gyógyszertár (Rácalmás), Kiscelli Patika (Celldömölk), Celli Szent Márton Patika (Celldömölk), Gondviselés Gyógyszertár (Kajdacs, Kölesd, Sárszentlőrinc), br. Eötvös József Patika (Ercsi), Zöldkereszt Gyógyszertár (Szikszó), Margit Gyógyszertár (Csobánka), Dr. Lumniczer Sándor Gyógyszertár (Kapuvár), Capricornus Patika (Tata), Andrassy Gyógyszertár (Budapest), Szent Miklós Patika (Budapest), T&E Patikád Gyógyszertár (Budapest).

IRODALOM

1. Szakonyi, G., Zelko, R.: Acta Pharm. Hung. 80, 121-127 (2010).
2. Pronk, M. C. M., Blom, A. T. G., Jonkers, R., Van Burg, A.: Patient Educ. Couns. 42, 115-121 (2001).
3. Pronk, M., Blom, L., Jonkers, R., Bakker, A.: Patient Educ. Couns. 46, 39-45 (2002)
4. Shoemaker, S. J., Ramalho de Oliveira, D., Alves, M., Ekstrand, M.: Patient Educ. Couns. 83, 443-450 (2011).
5. Libby, A. M., Fish, D. N., Hosokawa, P. W., Linnebur, S. A., Metz, K. R., Nair, K. V., et al.: Clin. Ther. 35, 385-398 (2013).
6. Calabrese, A. D., Erstad, B. L., Brandl, K., Barletta, J. F., Kane, S. L., Sherman, D. S.: Intens. Care Med. 27, 1592-1598 (2001).
7. Adams, R. J., Stocks, N. P., Wilson, D. H., Hill, C. L., Gravier, S., Kickbusch, I., et al.: Aust. Fam. Physician. 38, 144-147 (2009).
8. White, P., Smith, H., Webley, F., Frew, A.: Clin. Exp. Allergy. 34, 1438-1443 (2004)
9. Bloom, G., Standing, H., Lloyd, R.: Soc. Sci. Med. 66, 2076-2087 (2008).
10. Emmerton, L. M., Mampallil, L., Kairuz, T., McKaule, L. M., Bush, R. A.: Health Expect. 15, 12-22 (2012).
11. Lloyd-Williams, F.: Patient Educ. Couns. 49, 27-33. (2003).
12. Anderson, C.: Patient Educ. Couns. 39, 285-291 (2000).
13. Bradley-Baker, L. R., Mullins, C. D., Baquet, C. R.: J. Pharm. Tech. 27, 55-62 (2011).
14. Bissell, P., Ward P. R., Noyce P. R.: Soc. Sci. Med. 51, 343-359 (2000).
15. Blake, S. C., McMorris, K., Jacobson, K. L., Gazmararian, J. A., Kripalani, S.: J. Health Care Poor U. 21, 559-567 (2010).
16. Adkins, N. R., Corus, C.: J. Consum. Aff. 43, 199-223 (2009).
17. Simmons-Yon, A., Roth, M. T., Vu, M., Kavalieratos, D., Weinberger, M., Rao, J. K.: Patient Educ. Couns. 89, 476-483 (2012).
18. Ahad, A., Al-Saleh, A. A., Akhtar, N., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I.: Drug Discov. Today. 20, 1217-1227 (2015).

19. Bartsch, U., Comtesse, C., Wetekam, B.: *Ther. Umsch.* 63, 398-404 (2006).
20. Gates, B. J. P.: *Advances in Pharmacy.* 1, 159-168 (2003).
21. Uchida, S., Hiraoka, S., Namiki, N.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 63, 354-360 (2015).
22. Garg, S., Goldman, D., Krumme, M., Rohan, L. C., Smoot, S., Friend, D. R.: *Antiviral Res.* 88, 19-29 (2010).
23. Vasisht, N., Gever, L. N., Tagarro, I., Finn, A. L.: *Clin. Drug Invest.* 29, 647-654 (2009).
24. Vasisht, N. P., Gever, L. N. P., Tagarro, I. P., Finn, A. L. P.: *Pain Medicine.* 11, 1017-1023 (2010).
25. Fisher, R. S., Ho, J.: *CNS Drugs.* 16, 579-593 (2002).
26. Lopes, C. M., Coelho, P. B., Oliveira, R.: *Curr. Drug Deliv.* 12, 382-396 (2015).
27. Somogyi O., Zelko R.: *Diplomamunka - Nem konvencionális gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerészeti tanácsadás. SE-GYTK-EGYGYSZI* (2013).
28. http://sotopedia.hu/_media/gytk/szakkepzes/biofarmacia.pdf [2016.08.23.] *Antal I.*: Gyógyszertechnológia és biofarmácia a gyógyszerészeti gyakorlatban. SE
29. Toy, E. L., Beaulieu, N. U., McHale, J. M., Welland, T. R., Plauschinat, C. A., Swensen, A., et al.: *Resp. Med.* 105, 435-441 (2011).
30. Tamura, G., Ohta, K.: *Resp. Med.* 101, 1895-1902 (2007).
31. Antal, I., Klebovich, I.: *LAM.* 18, 783-789 (2008).
32. Adler, G., Mueller, B., Articus, K.: *Int. J. Clin. Pract.* 68, 465-470 (2014).
33. Tian, H., Abouzaid, S., Chen, W., Kahler, K. H., Kim, E.: *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.* 27, 182-186 (2013).
34. Schmitzler, A., Leffers, K. W., Häck, H. J.: *Parkinsonism Relat. Disord.* 16, 513-516 (2010).
35. Urdl, W., Apter, D., Alperstein, A., Koll, P., Schönian, S., Bringer, J., et al.: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 121, 202-210 (2005).
36. Stegemann, S., Gosch, M., Breitkreutz, J.: *Int. J. Pharm.* 430, 197-206 (2012).
37. Argoff, C. E., Kopecky, E. A.: *Curr. Med. Res. Opin.* 30, 2543-59 (2014).
38. Marquis, J., Schneider, M. P., Payot, V., Cordonier, A. C., Bugnon, O., Hersberger, K. E., et al.: *Int. J. Clin. Phar.* 35, 1130-1136 (2013).
39. Verrue, C. L., Mehuys, E., Somers, A., Van Maele, G., Remon, J. P., Petrovic, M.: *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 11, 275-283 (2010).
40. Lounsbury, J. L., Green, C. G., Bennett, M. S., Pedersen, C. A.: *J. Am. Pharm. Assoc.* 49, 51-58 (2009).
41. McDonald, R., Cheraghi-Sohi, S., Sanders, C., Ashcroft, D.: *Soc. Sci. Med.* 71, 451-458 (2010).
42. Gordon, K., Smith, F., Dhillon, S.: *Patient Educ. Couns.* 65, 407-415 (2007).
43. Ryan, R., Santesso, N., Lowe, D., Hill, S., Grimshaw, J., Prictor, M., et al.: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 4, (2014).
44. Linnebur, S. A., Vande Griend, J. P., Metz, K. R., Hosokawa, P.W., Hirsch, J. D., Libby, A. M.: *Clin. Ther.* 36, 1538-1546 (2014).
45. Messina, R., Becker, R., van Riet-Nales, D. A., Stegemann, S.: *Int. J. Pharm.* 478, 822-828 (2015).
46. Chan, F. W., Wong, F. Y., So, W. Y., Kung, K., Wong, C. K.: *BMC Geriatr.* 13, 59 (2013).
47. Sørensen, K., Van den Broucke, S., Fullam, J., Doyle, G., Pelikan, J., Slonska, Z., et al.: *BMC Public Health.* 12, 1-13 (2012).
48. Koster, E. S., Philibert, D., Bouvy, M. L.: *Pharmacoepidem. Dr. S.* 24, 716-721 (2015).
49. Mohammad, A., Saini, B., Chaar, B. B.: *Res. Soc. Admin. Pharm.* 11, 545-559 (2015).
50. Tkacz, V. L., Metzger, A., Pruchnicki, M. C.: *Am. J. Health-Syst. Ph.* 65, 974-981 (2008).
51. Hamrosi, K. K., Raynor, D. K., Aslani, P.: *BMC Health Serv. Res.* 14, 1-21 (2014).
52. Berkman, N. D., Sheridan, S. L., Donahue, K. E., Halpern, D. J., Viera, A., Crotty, K., et al.: *Evidence Report/Technology Assessment.* 199, (2011).
53. Gazmararian, J., Jacobson, K. L., Pan, Y., Schmotzer, B., Kripalani, S.: *Ann. Pharmacother.* 44, 80-87 (2010).
54. Charbonneau, D. H.: *J. Midwifery Wom. Heal.* 58, 265-270 (2013).
55. Culbertson, V. L., Arthur, G. T., Rhodes, P. J., Rhodes, R. S.: *Drug Intell. Clin. Pharm.* 22, 390-396 (1988).
56. Grime, J., Blenkinsopp, A., Raynor, D. K., Pollock, K., Knapp, P.: *Health Expect.* 10, 286-298 (2007).
57. Hamrosi, K. K., Raynor, D. K., Aslani, P.: *Res. Soc. Admin. Pharm.* 9, 517-530 (2013).
58. Koo, M., Krass, I., Aslani, P.: *Health Expect.* 9, 174-187 (2006).
59. Machuca, M., Espejo, J., Gutierrez, L., Machuca, M. P., Herrera, J.: *Ars Pharmaceutica (Spain).* 44, 141-157 (2003).
60. Nicolson, D. J., Knapp, P., Raynor, D. K., Spoor, P.: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 11, (2011).
61. Davis, T. C., Wolf, M. S., Bass, P. F., Middlebrooks, M., Kennen, E., Baker, D. W., et al.: *J. Gen. Intern. Med.* 21, 847-851 (2006).
62. Eaton, M. L., Holloway, R. L.: *Am. J. Hosp. Pharm.* 37, 240-243 (1980).
63. van den Berg, M., Donyai, P.: *Patient Educ. Couns.* 80, 274-276 (2010).
64. Nathan, J. P., Zerilli, T., Cicero, L. A., Rosenberg, J. M.: *Ann Pharmacother.* 41, 777-782 (2007).
65. Kairuz, T. E., Bellamy, K. M., Lord, E., Ostini, R., Emmerton, L. M.: *Health Expect.* 18, 1041-1051 (2015).
66. O'Neal, K. S., Crosby, K. M., Miller, M. J., Murray, K. A., Condren, M. E.: *Res. Soc. Admin. Pharm.* 9, 564-596 (2013).
67. Dévay A., Antal I.: *A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai. Medicina, Budapest, 2009.* 191-211. old.
68. Keraliya, R. A., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T. G., Patel, R. C., et al.: *ISRN Pharm.* 2012, 1-9 (2012).
69. Bachynsky, J., Wiens, C., Melnychuk, K.: *Pharmacoecconomics.* 20, 339-346 (2002).
70. Cornish, P.: *CMAJ.* 72, 871-872 (2005).
71. Miller, D., Miller, H.: *Nursing.* 30, 50-52 (2000).
72. Salmon, D., Pont, E., Chevillard, H., Diouf, E., Tall, M. L., Pivot, C., et al.: *Int. J. Pharm.* 443, 146-153 (2013).
73. Gill, D., Spain, M., Edlund, B. J.: *J. Gerontol. Nurs.* 38, 8-12 (2012).
74. Martins Gonzaga do Nascimento, M., Max Moreira Reis, A., Yeznach Wick, J., Queiroz Ribeiro, A.: *Nutr. Hosp.* 27, 1309-1313 (2012).
75. Paparella, S.: *J. Emerg. Nurs.* 36, 156-158 (2010).
76. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/ucm184666.htm> [2016.08.18.] *FDA: Best Practices for Tablet Splitting*
77. Habib, W. A., Alanizi, A. S., Abdelhamid, M. M., Alanizi, F. K.: *Saudi Pharm. J.* 22, 454-459 (2014).
78. van Riet-Nales, D. A., Doeve, M. E., Nicia, A. E., Teerenstra, S., Notenboom, K., Hekster, Y. A., van den Bemt, B. J. F.: *Int. J. Pharm.* 466, 44-51 (2014).
79. Barends, D. M., Groot, D. W., Frijlink, H. W., Rodenhuis, N., van der Steen, J. C.: *Pharmeur. Sci. Notes* 1, 27-30 (2005).
80. Morris, H.: *Br. J. Community Nurs.* 10, 419-420 (2005).
81. Siden, R., Kem, R., Ostrenga, A., Nicksy, D., Bernhardt,

- B., Bartholomew, J.:* J. Oncol. Pharm. Pract. 20, 217-224 (2014).
82. *Ball, A. M., Smith, K. M.:* Am. J. Health-Syst. Ph. 65, 1337-1346 (2008).
83. *Durand, C., Alhammad, A., Willett, K. C.:* Am. J. Health-syst. Pharm. 69, 116-124 (2012).
84. *Schulmeister, L. R. C. O. M.:* Nursing. 35, 48-52 (2005).
85. *Kaestli, L. Z., Wasilewski-Rasca, A. F., Bonnabry, P., Vogt-Ferrier, N.:* Drugs Aging. 25, 269-280 (2008).
86. *Lovborg, H., Jonsson, A. K., Hagg, S.:* Curr. Drug Saf. 7, 30-32 (2012).
87. *Somogyi, O., Zelko, R.:* Acta Pol. Pharm. 6, (2016 in press).
88. *NALAP.:* A guide to becoming a Crystal Clear Pharmacy (The Crystal Clear Programme Booklet) (2015/2016).
89. *Somogyi, O.:* Gyógyszeres tapasztalásokkal kapcsolatos írásos tanácsadás hatékonysága. LI. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny. (verseny előadás) (2016).

Érkezett: 2016. szeptember 15.
