

GYÓGYSZERFORMÁK TERVEZÉSE: NYÚJTOTT HATÓANYAGLEADÁSÚ RENDSZEREK KERESÉSE ÚJABB HATÓANYAGOKKAL ÉS A GYÓGYSZERIPAR ÁLTAL MÉG NEM HASZNÁLT MEGOLDÁSOKKAL

Kutatásvezető: dr. Sipos Emese egyetemi docens

Résztvők: Rédei Emőke doktorandus, Fülöp Ibolya doktorandus

A vízben lassan és kismértékben oldódó vegyületek oldékonyságának növelése – a fizikai-kémiai tulajdonságok megváltoztatásával – jobb biohasznosíthatóságot eredményez. Ilyen vegyületek esetén a LADMER-rendszer folyamatait tekintve, az oldódás és felszívódás sebessége meghatározó tényező. A gyógyszerformából a kioldódott farmakon képes a további felszívódásra. A gyógyszer technológiai kutatás fontos feladata, a rosszul oldódó vegyületek oldékonyságának növelése. Új hatóanyag hordozó rendszerekkel és technológiai eljárásokkal lehetőség van ennek elérésére.

A hatóanyag fizikai-kémiai sajátosságainak befolyásolása többek között komplex képzéssel történhet. Gyógyszerészi gyakorlatban jelentős eredmény érhető el ciklodextrines (CD) zárványkomplexek előállításával.

Kutatási munkánk célja két, különböző farmakológiai hatású csoportba (nem-szteroid gyulladásgátlók, koleszterinszint-csökkentők) tartozó hatóanyagok és a segédanyagként alkalmazott, különböző ciklodextrinokkal [hidroxipopil- β -CD (HP- β -CD), random metilált- β -CD (RAMEB)] képzett zárványkomplexek előállítása és vizsgálata, valamint a legmegfelelőbb összetétel feldolgozása szilárd gyógyszerformába (pl. tablettá).

A **nem-szteroid gyulladásgátlók** esetén a vizsgált, különböző ciklodextrin származékok közül leghatékonyabbnak a HP- β -CD és a RAMEB bizonyult. A meloxicám esetében a legjobb vízoldékonyság (4,5-szörös) növekedést a HP- β -CD-el 1:2 molarányban készült termék esetében észleltünk. A vékonyréteg-kromatográfiás és a differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy valódi zárványkomplex képződött a meloxicám és a vizsgált ciklodextrin között. Termékeket készítettünk mefenaminsav, flufenaminsav és HP- β -CD tartalommal 1:1 és 1:2 molarányban gyúrással és kicsapással. A DSC vizsgálatok a részleges zárványkomplexxépződést mutatnak. Az irodalmi adatok alapján a legkevésbé tanulmányozott flufenaminsavból Captisol-al (β -CD-szulfobutil-éter) gyúrással termékeket készítettünk 2:1, 1:1, és 1:2 molarányban. Gyomornedvben az 1:2 molarányban készített termék esetében tapasztaltuk a legnagyobb oldékonyságnövekedést (9,7-szeres). A flufenaminsav savas jellege miatt mesterséges bélnedvben jobban oldódik, a legnagyobb oldékonyságnövekedést ez esetben a 2:1 molarányban készített termékeknél mértük.

A **koleszterinszint-csökkentők közül a szimvasztatinból** ciklodextrinnel (RAMEB) készítettünk háromféle módszerrel (fizikai keverés, gyúrással, ko-precipitálás) 1:1 és 1:2 molarányú termékeket. A szimvasztatin oldékonysága random metil- β -ciklodextrin (RAMEB) hatására mind mesterséges gyomornedvben, mind mesterséges bélnedvben nőtt. Már a fizikai keverék esetén megfigyelhető az oldékonyság fokozódása, a ciklodextrin mennyiség növekedésével a kioldódott szimvasztatin mennyisége szintén emelkedik. Ugyanez megfigyelhető a gyúrt és koevaporációs termékeknél is, 1:2 molaránynál jobb az oldékonyság. Savas közegben a szimvasztatin inaktív lakton formájának egy része aktív karbonsavvá alakult és feltételezhetően ez a szerkezeti változás felelős az oldékonyságnövekedésért. A vékonybélre jellemző pH-n tapasztaltuk a legnagyobb oldékonyságnövekedést. A termékek IR spektrumai azt bizonyítják, hogy a szimvasztatin és RAMEB között egy részleges zárványkomplex jön létre. A szimvasztatin-RAMEB 1:2 molarányú gyúrt termékével 10 mg hatóanyag tartalmú tablettákat készítettünk. A hatóanyag leadás az általunk előállított tablettákból, a forgalomban levő készítményhez hasonlítva, nagyobb értéket mutatott (10%-ról 40 %-ra nő). Ezáltal bebizonyítottuk, hogy a készített termékeknek valós alkalmazása lehetséges.