

Hajdú Mária^{1*}, Berthótyné Kuba Katalin², Proszeníkov Anita³

A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – IV. rész

A FoNo VIII. kúpkészítményeivel kapcsolatos újdonságok

A közleménysorozat¹ célja a FoNo VIII. kiadásával járó fontosabb változások bemutatása, amelynek jelen részében a magisztrális kúp gyógyszerforma tartalmi (hatáserősségek, összetételek) és technológiai szempontok szerinti újításait ismertetjük. Többek közt a módosított összetételű kúpalapanyag kidolgozásáról és alkalmazhatóságáról, néhány új kúpösszetétel fejlesztéséről, valamint a kenőcsök kapcsán már ismertetett bőrvegyületek használatának a hüvelykúpokat is jelentős mértékben érintő változásairól adunk áttekintést.

BEVEZETÉS

A különféle gyógyszerformák között természetesen nem lehet fontossági sorrendet felállítani, hiszen mindegyik számos előnnyel és hátránnyal rendelkezik, mindegyik a maga területén a „legfontosabb”. A gyógyításban a legrégebbi gyógyszerformák közé tartoznak a rektális gyógyszerbevitelt lehetővé tevő kúpok és klizmák. Ezeknek napjainkban is komoly szerepe van a terápiában, különösen láz- és hányás-csillapítás esetén, fájdalomcsillapítóként (pl. migrénes fejfájás kezelésében), továbbá aranyér ellen vagy has-hajtóként alkalmazva. A végbélben alkalmazott hatóanyagok nagyobb része első körben nem éri el a *vena portae*-n keresztül a májat, így elkerüli az elsődleges lebontást, ezáltal a hatóanyag nagyobb koncentrációban és gyorsabban jut a hatás helyére. Mivel így kikerülhet a gyomor-bél rendszer felső traktusa és nagyjából a máj vérkeringése, bizonyos társbetegségek esetében (pl. reflux, gyomorfekély, nyelési nehézségek) is fontos szerepet kaphat a végbélben keresztül történő gyógyszeralkalmazás. A rektálisan alkalmazott farmakonok köre egyre bővül, újabb és újabb indikációs céllal vonnak be hatóanyagokat. Alapvető követelmény természetesen, hogy maximális biztonság



Hajdú Mária gyógyszerész, gyógyszer-technológus szakgyógyszerész a SOTE Gyógyszerésztudományi karán végzett 1978-ban. A végzést követően 1981-ig a Chinoín Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyárának állományában, de a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében kapcsolódott be az ott folyó oktatási és kutatómunkába. 1981-től mint egyetemi oktató, kezdetben tanársegédként, később adjunktusként végezte oktató, kutató tevékenységét. Nyugdíjba vonulását követően is változatlanul oktat, hallgatók tudományos diákköri tevékenységét, szakdolgozati munkájukat irányítja. Főbb kutatási területei: lokális készítmények formulálási problémáinak tanulmányozása, korszerű segédanyagok szerepe kúpok, kenőcsök hatóanyag-leadásának optimalizálásában modern természetes gyógyszerformák és hatóanyag-leadó rendszerek valamint biodegradábilis hordozórendszerek, polimerek alkalmazási lehetőségei. A VII. kiadású FoNo szerkesztési munkáiban mint szakmai szerkesztő és mint szerző is közreműködött. Több mint 30 éve részt vesz gyógyszerügyi asszisztens, szakasszisztens képzésben mint oktató, vizsgáztató és mint szakértő, több alkalommal vizsga elnök.

ság és optimális biohasznosíthatóság jellemezze valamennyi rektálisan bevitt gyógyszerkészítményt [1].

Az EFOP 1.9.6-16-2017-00001 számú projekt keretén belül megjelenő FoNo VIII. szerkesztésében is nagy területet ölelt fel a kúpkészítmények felülvizsgálata, különös tekintettel az *Adeps solidus compositus* tartalmazó összetételekre. Ezen a területen folyó munka az alábbi témaköröket foglalta magába:

- A módosított cikkelemek kidolgozásához szükséges kúpkészítmények vivőanyagának kiválasztásához kapcsolódó, összetétel-optimalizálásra, előállítási eljárásra, felhasználhatósági időtartam és tárolás

¹ A sorozatban korábban megjelent: (1) Berthótyné Kuba K, Proszeníkov A. A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – Újdonságokról és módosításokról gyakorló gyógyszerész szemmel. *Gyógyszerészet*. 2021;65(2):102-8.; (2) Proszeníkov A, Berthótyné Kuba K. A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – II. rész – A FoNo szemészeti készítményeinek újdonságai. *Gyógyszerészet*. 2021;65(5):259-66.; (3) Berthótyné Kuba K, Proszeníkov A. A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – III. rész – A FoNo VIII. kenőcs és krém készítményeinek újdonságai. *Gyógyszerészet*. 2021;65(6):323-9.

meghatározására irányuló – laboratóriumi vizsgálatok elvégzése.

- Új gyulladáscsökkentő és érzéstelenítő kúp összetételének (beérkező javaslatok alapján), előállítási eljárásának kidolgozása, felhasználhatósági időtartamára és tárolására vonatkozó utasítás megadása.
- Meloxikámtartalmú gyulladáscsökkentő hatású rektális kúp összetételének, előállítási eljárásának kidolgozása.

Az új kúpalapanyag kidolgozása, illetve a fenti új összetételek technológiai vizsgálata a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézete által valósult meg.

A bórsavat és a bóraxot jelenleg ható- és segédanyagként is felhasználják a gyógyászatban. Enyhe antiszeptikus és antimikotikus hatásuk alapján egyik alkalmazási területük a nőgyógyászat. A pozitív listán kibővülnek e két gyógyszeranyag esetében az alkalmazással kapcsolatos előírások. A közlemény végén ezeket a változásokat és a FoNo-ra, illetve az egyedi magisztrális receptúrákra gyakorolt hatásukat mutatjuk be.

A REKTÁLIS GYÓGYSZERFORMÁK KIALAKULÁSA

Számos gyógyszerforma közül már az ókorban és a középkorban is alkalmaztak rektális készítményeket. Feljegyzések és írásos emlékek bizonyítják, hogy több népcsoport, mint a mezopotámiaiak, egyiptomiak, indiaiak, görögök és rómaiak is alkalmaztak végbélkúpokat, tamponokat, valamint beöntéseket. Természetes alapanyagokkal dolgoztak, például borral, gyantával, faggyúval, szappannal és zsírral. Az orvostudomány megalapítójaként is emlegetett *Hippokratész* (i.e. 460–377) kiterjedten alkalmazta gyógyító tevékenysége során ezeket a szereket. *Dioszkoridész* (I. század) már nemcsak helyi, hanem távolhatás elérésére, altatószerként szolgáló végbélkúp előiratokat is megadott. *Galenus* (II. század) elsősorban székelést elősegítő kúpokat használt.

A középkorban megszerkesztett *Antidotarius Magnus* foglalkozik a tamponokkal, amelyekhez a drogon és zsírokon kívül gypjút vagy selymet is használtak és beledolgoztak mindig egy fonalat, hogy azal a tárgyat az alkalmazás helyéről ki lehessen húzni. A középkori kéziratokból ismertek *suppositorium* rudacskákat ábrázoló képek. A rudacskák több vagy kevesebb szilárd anyagot tartalmaztak, és az applikálható gyógyszerrel bekenték, vagy gyógyszeres oldatba mártották őket.

Hosszú ideig a végbélen keresztüli gyógyszer adagolási módot csak bizonyos betegségek (pl. helyi érzéstelenítés, féreghajtás, aranyeres betegség, hashajtás) gyógyításában használták. Nagy változást hozott az a felismerés, hogy nem csak lokális, hanem általános hatást is ki lehet ilyen módon váltani. A századfordulón már azt is sejtették, hogy az így felszívódásra kerülő hatóanyag-mennyiség a máj megkeverésével jut közvetlenül a nagyvérkörbe. A rektális készítmények jelentősége ezt követően megnőtt, és szükségessé vált minőségi fejlesztésük.

Alapanyagként nagyon sokáig a kakaóvaj volt egyeduralgoló, később megjelentek a zsírok. Kúpalapanyagként vagy az *Adeps solidus* vagy a kakaóvaj szerepelt, mint lipofil kúpalap a FoNo III–V.-ben. A FoNo VI.-ban jelent meg az *Adeps solidus compositus*, elsősorban szuszpenziós kúpok előállításához [2].

Adeps solidus compositus a korábbi FoNo-kban

A FoNo VII. alapelve, hogy gyógyszeres kúpok készítésekor a készítményalapot általában úgy kell megválasztani, hogy vízdékony hatóanyaghoz lipofil alapot, vízben nem oldódó hatóanyagokhoz pedig hidrofíli alapot használunk.

A szilárd zsír (*Adeps solidus 50*) önmagában rideg, törékeny, kemény lipofil kúpalapnak bizonyult, ezért a készítményalap tulajdonságainak javítására egyes esetekben további segédanyagok használata javasolt. Az volt a kiindulási alapelv, hogy a tenzid anyagok felületaktív tulajdonságuk, illetve a hatóanyag számára megfelelő oldóképességük révén hozzájárulhatnak annak homogén eloszlásához. A dezintegráció is elősegíthető a felületaktív anyagok alkalmazásával, illetve javítható a rosszul oldódó anyagok oldása, valamint a már oldott anyagok gyorsabb felszívódása.

A tenzideket tartalmazó szilárd zsír (*Adeps solidus compositus FoNo VI., VII.*) kedvező szuszpenziós rendszerek esetében, mert egyaránt segíti a hatóanyag diszpergálását előállításkor és alkalmazáskor. A vivőanyag változtatásánál várhatóan kritikus jellemző a kúp oldódása/olvadása, azaz a kúp szétesése, az oldást követően pedig várhatóan fontos tényező a lipofil alapanyag emulgeálódása.

Ugyanakkor az évek során végzett vizsgálatok bebizonyították, hogy felesleges az eredetileg előírt 20% tenzidkoncentráció (amely nyálkahártya-irritációt is okozhat), ha nincs lényeges különbség sem a hatóanyag-leadásban, sem a kúpok egyéb fizikai paramétereiben (**I. táblázat**).


I. táblázat Az *Adeps solidus compositus* összetételének változásai

FoNo VI. (1967)		FoNo VI. (módosítás)		FoNo VII. (2003)	
<i>Adeps solidus</i> 50	800,0 g	<i>Adeps solidus</i> 50	800,0 g	<i>Adeps solidus</i> 50	950,0 g
<i>Polysorbatum</i> 20	100,0 g	<i>Polysorbatum</i> 20	50,0 g	<i>Polysorbatum</i> 20	25,0 g
<i>Polysorbatum</i> 61	100,0 g	<i>Polysorbatum</i> 61	50,0 g	<i>Polysorbatum</i> 61	25,0 g

II. táblázat Átlagtömeg eltérés a jelzettől (OGYI-P-25)

Gyógyszerforma	Egyedi tömeg	Minősítés a megengedett eltérések \pm %-ában	
		megfelelő	elfogadható
Végbélkúp, hüvelygolyó, hüvelykúp	1,5 g-ig 1,5 g felett	$\pm 10\%$ $\pm 6\%$	$\pm 15\%$ $\pm 9\%$

Adeps solidus compositus a FoNo VIII.-ban

Új kúpalap összetétel kidolgozása vált szükségessé, mert a *Polysorbatum* 61 egyrészt nem szerepel a *Ph. Hg. VIII.*-ban, másrészt a gyógyszerárak számára nem beszerezhető. Emellett orvosi biológiailag kedvezőbb, ha az irritatív hatás elkerülése érdekében a kúpalap tenzidtartalma csökken.

A FoNo VII. összetételben szereplő tenzidek HLB-értéke (hidrofil és a lipofil molekularészek hányada) a *Polysorbatum* 20 esetén 16,7, míg a *Polysorbatum* 61 esetén 9,6, azaz a kúpalap eredő HLB értéke 13,15. Az *Adeps solidus compositus* FoNo VII. vivőanyag összetételének módosításakor lehetőség szerint ehhez közeli HLB-értéket szükséges kialakítani, ahol a nedvesítő, szolubilizáló és emulgeáló szerep is érvényesül.

A vizsgálatok során felmerült annak lehetősége, hogy a *Polysorbatum* 61 esetleg lecserélhető a *Polysorbatum* 60-ra. A *Polysorbatum* 60 HLB értéke 14,9, kémia szerkezete (PEG-szorbitán 20-monosztearát) minimálisan különbözik a *Polysorbatum* 61-től (PEG-szorbitán 4-monosztearát), CAS számuk azonos (9005-67-8). Bár a FoNo VI.-hoz képest a FoNo VII.-ben szereplő *Adeps solidus compositus* 10% helyett összesen 5% tenzidet tartalmaz, az irritáció elkerülése érdekében – a szakirodalommal összhangban – maximum néhány százalék felületaktív anyag javasolt [3].

A fentiek alapján az alábbi kétféle összetétellel végeztünk vizsgálatokat:

1. <i>Adeps solidus</i> 50	950,0 g
<i>Polysorbatum</i> 20	25,0 g
<i>Polysorbatum</i> 60	25,0 g

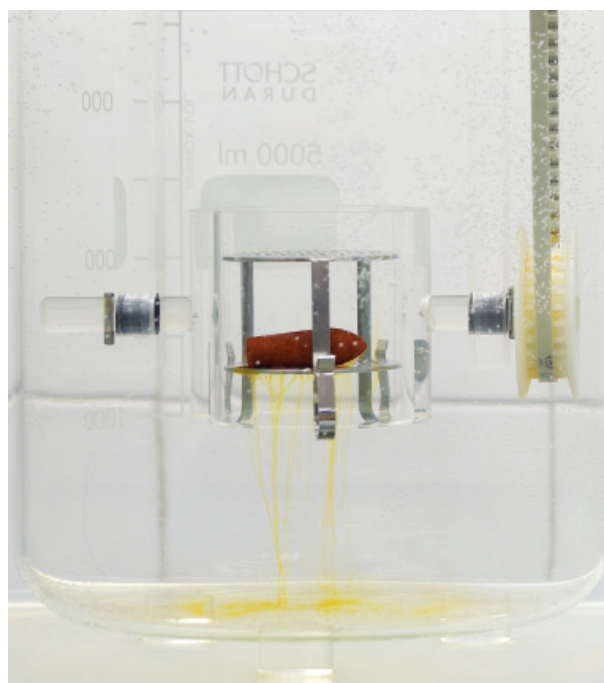
és

2. <i>Adeps solidus</i> 50	975,0 g
<i>Polysorbatum</i> 20	25,0 g

Kúpok értékelésénél a következő jellemzők vizsgálati eredményei fontosak (*Ph.Hg.VIII.* és *OGYÉI irányelvek*):

- az átlagtömeg eltérése a jelzettől (**II. táblázat**),
- az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegtől (**III. táblázat**),
- az oldódás, olvadás vizsgálata (kúpszétesés, **1. ábra**): a *Ph.Hg.VIII.* szerint lipofil kúpalapok esetén 30 perc; hidrofil kúpalapok esetén 60 percen belül történjen meg.
- törési szilárdság, konzisztencia: 20-40 N (kb. 2000-4000 g) szilárdság a megfelelő.

Fentiek közül a stabilitás és az előírt csomagolásban, tárolási körülmények közötti eltarthatóság szempontjából elengedhetetlen a (c) és (d) vizsgálata [4-6].


1. ábra Kúpszétesést vizsgáló készülék (Kép forrása: OGYÉI)

III. táblázat Egyedi töltettség eltérése az átlagtömegtől (OGYI-P-25)

Gyógyszerforma	A mért átlagtömeg	Minősítés a megengedett eltérések \pm %-ában			
		megfelelő		elfogadható	
		A	B	A	B
Végbélkúp, hüvelygolyó, hüvelykúp	1,5 g alatt 1,5 g felett	80%	$\pm 10\%$ $\pm 6\%$	$\pm 10\%$ $\pm 6\%$	

(Például 1,5 g alatti végbélkúpnál, legalább 10 db-nál a darabszám 80%-a, azaz 8 db tömege legfeljebb $\pm 10\%$ -kal térhet el az átlagtömegtől és a darabszám 20%-a, azaz 2 db legfeljebb $\pm 20\%$ -ban térhet el az átlagtömegtől, akkor megfelelő.)

IV. táblázat A vizsgált készítményalap-összetételek és jelzésük

PRE 01	
<i>Adeps solidus</i>	100,0%
PRE03	
<i>(Adeps solidus compositus FoNo VIII.)</i>	
<i>Adeps solidus</i>	97,5%
<i>Polysorbatum 20</i>	2,5%
PRE05	
<i>Adeps solidus</i>	95,0%
<i>Polysorbatum 60</i>	5,0%
PRE02	
<i>Adeps solidus</i>	95,0%
<i>Polysorbatum 20</i>	2,5%
<i>Polysorbatum 60</i>	2,5%
PRE04	
<i>Adeps solidus</i>	95,0%
<i>Polysorbatum 20</i>	5,0%

Az elvégzett vizsgálatok alapján a *Polysorbatum 20*-at 2,5%-ban tartalmazó összetétel minden paraméterében megfelelt az előírt vizsgálati követelményeknek. A módosított *Adeps solidus compositus FoNo VIII.* összetétel az 2. ábrán látható.

ÚJ KÚPÖSSZETÉTELEK KIDOLGOZÁSA

Gyulladáscsökkentő és érzéstelenítő kúp

Gyakori, hogy egyedi magisztrális készítményként aranyeres panaszok kezelésére érszűkítő adrenalin injekció, lokális érzéstelenítő (általában benzokain), valamint gyulladáscsökkentő szteroid hozzáadásával készült végbélkúpot rendel az orvos. Ennek kiváltására kidolgozásra került egy, adrenalintartalmú gyári készítmény helyett efedrint, benzokain helyett lidokaint, gyulladáscsökkentőként pedig prednizolont tartalmazó összetétel:

<i>Prednisolonum</i>	0,05 g
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>	0,2 g
<i>Lidocainum</i>	0,4 g
Készítményalap	qu.s.
10 db 2,0 g átlagtömegű végbélkúpra	

Adeps solidus compositus FoNo VIII.

(*Adeps solid. comp.*)
Szilárd zsír keverék

Adeps solidus 50 **975,00g**
Polysorbatum 20 **25,00g**

Készítés

A két alkotórészt összeolvasztjuk, majd kihűlésig időnként kevergetjük. A megszilárdult anyagot feldaraboljuk.

Eltartás gyógyszerárban

Zárt tartályban, hűvöshelyen.

Inkompatibilitás

Lúgos közeg.

2. ábra *Adeps solidus compositus FoNo VIII.* alapkészítmény cikkely

A megfelelő készítményalap kiválasztásához az előzetes vizsgálatok során többféle összetételt (IV. táblázat) állítottunk elő és hasonlítottunk össze fizikai paraméereik és hatóanyag-leadásuk szempontjából [7].

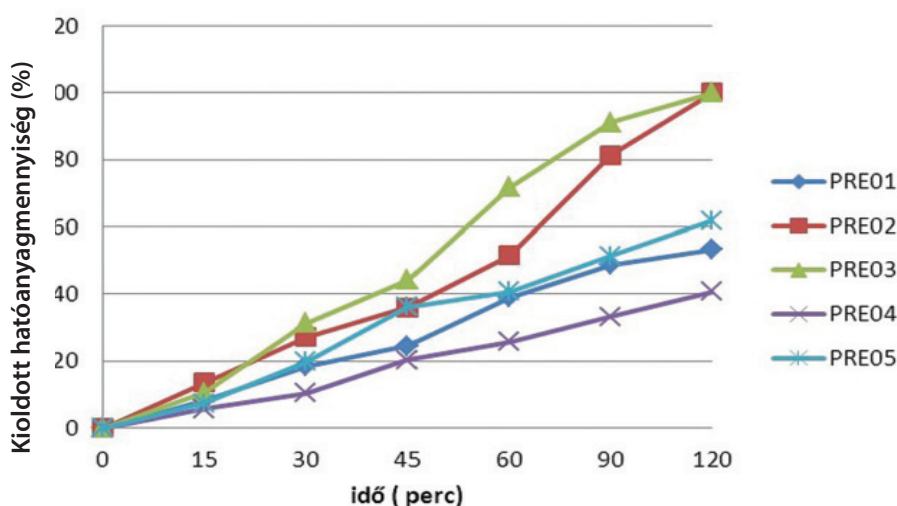
A vizsgálati eredmények alapján a *Polysorbatum 20*-at tartalmazó összetétel megfelel a gyógyszerkönyvi követelményeknek, a tárolás során is csak minimális utókeményedés figyelhető meg, szétesési ideje gyakorlatilag nem változott (V. táblázat). A néhány % (2,5%) *Polysorbatum 20* elegendő a konzisztencia lágyításra, illetve a megfelelő ütemű és mértékű hatóanyag-leadás biztosítására (3. ábra).

Felmerült, hogy a gyulladással járó kórképekre alkalmazott kúpok esetén kerülni kell a tenzidet tartalmazó kúpalapok használatát, mivel azok nyálkahártya-izgató hatása nem zárható ki. Ezzel az orvosbiológiai véleménnyel összhangban áll az a tény is, hogy a FoNo VII. aranyér kezelésére javallt kúpjai kivétel nélkül *Adeps solidus 50*-nel készültek, és a törzkönyvezett készítmények döntő többsége is csak szilárd zsírt tartalmaz.

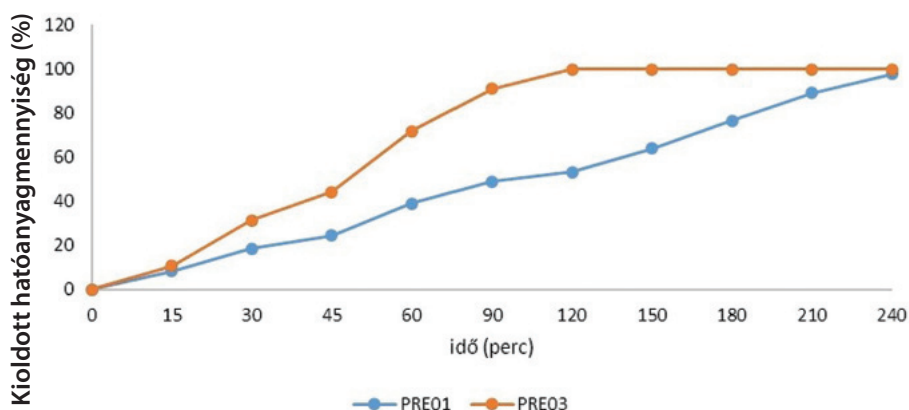


V. táblázat Prednizolon tartalmú kúpok fizikai vizsgálati eredményei

VIZSGÁLT KÚPOK	Átlagtömeg (g)	Egyedi tömeg (g) Követelmény: átlagtömeg $\pm 6\%$	Kúpszétesés (s) Követelmény: ≤ 1800 s	Törési szilárdság, konzisztencia (N) Követelmény: 20-40 N
PRED 01 jelzésű kúp	1,84	Min: 1,79 Max: 1,85	421 438	37,3 38,3
PRED 02 jelzésű kúp	1,95	Min: 1,90 Max: 1,96	546 567	40,2 40,2
PRED 03 jelzésű kúp	1,89	Min: 1,79 Max: 1,93	477 483	33,4 34,3
PRED 04 jelzésű kúp	1,91	Min: 1,90 Max: 1,92	621 638	37,3 36,3
PRED 05 jelzésű kúp	1,86	Min: 1,82 Max: 1,89	598 587	43,2 42,2



3. ábra *In vitro* membrándiffúziós vizsgálatok az optimális kúpalap kiválasztásához



4. ábra Prednizolon tartalmú kúpok *in vitro* membrándiffúziós vizsgálati adatai *Adeps solidus 50* (PRE01) és *Adeps solidus compositus* FoNo VIII. (PRE03) kúpalapból

A fentiek miatt át kellett gondolnunk, lehetséges lenne-e *Adeps solidus* készítménnyel bevezetni a kérdéses új kúpot. A kúp fizikai jellemzői (pl. törési szilárdság, olvadás) megfelelőek, viszont *in vitro* hatóanyag-leadása alacsonyabb, mint a tenzidet is tartalmazó kúpo-

ké a 120. percen (4. ábra). Tovább vizsgálva a két összetételt a 210. percen már gyakorlatilag nem volt lényeges különbség a hatóanyag-leadásban.

A kevésbé irritatív jelleg miatt a lassúbb hatóanyag-leadás ellenére is inkább ezt az összetételt kell választanunk. Az elkészült gyulladáscsökkentő és érzéstelenítő hatású kúp *Suppositorium antiphlogisticum nodale* néven kerül felvételre a FoNo VIII.-ba (5. ábra).

Változások a FoNo kúpkészítményeiben

A FoNo VII.-ből át nem vett készítmények: Azok a készítmények kerültek ki első sorban, melyek hatóanyagai vagy már nem beszerezhetők, vagy hatástani szempontból nem indokolt az alkalmazásuk (nem korszerű, mellékhatással rendelkező anyagok).

- *Suppositorium antipyreticum pro parvulo*
- *Suppositorium antipyreticum pro infante*
- *Suppositorium antiemeticum*
- *Suppositorium contra nodum*



Suppositorium antiphlogisticum nodale

(Supp. antiphlogistic. nodal.)

I. Lidocainum	0,40 g
II. Prednisolonum	0,05 g
III. Ephedrini racemici hydrochloridum	0,20 g
IV. Adeps solidus 50	qu.s

10 db végbélkúpra

Készítés

A vízfürdőn megolvasztott kb. 40 °C hőmérsékletű IV-ben oldjuk az I-t, ezután keveréssel eloszlatjuk az olvadékban a II-at, végül az olvadékkal állandó keverés közben gondosan eldörzsöljük a VI. szitafinomságúra (lásd Technológiai Vezérfonal) porított III-at. A szuszpenzióból kb. 2 g átlagtömegű kúpokat készítünk.

Expedíció

Egyenként kasírozott alumíniumfóliába burkolva, kartondobozban.

Szignatúra

Végbélkúp. [A vényen szereplő adagolás.] Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszerárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Antihaemorrhoidalis adstringens. Antiphlogisticum. Anaestheticum.

5. ábra *Suppositorium antiphlogisticum nodale* FoNo VIII. gyógyszerési cikkely részlet

A FoNo VIII. új kúpkészítményei:

- *Suppositorium antiphlogisticum nodale*
- *Suppositorium prednisoloni 15 mg*
- *Suppositorium prednisoloni 30 mg*

A paracetamoltartalmú kúpok esetében indokolt volt további hatáserősségű összetételek bevezetése (VI. táblázat):

- *Suppositorium paracetamoli 180 mg*
- *Suppositorium paracetamoli 375 mg*

VI. táblázat FoNo VIII.-ban szereplő kúpok készítményalapjai. Félkövrrel szedve szerepelnek az új összetételek, illetve hatáserősségek.

Adeps solidus compositus módosított összetétellel készült kúpok	Adeps solidus 50-nel készült kúpok
<i>Suppositorium analgeticum</i>	<i>Suppositorium ad nodum</i>
<i>Suppositorium analgeticum forte</i>	<i>Suppositorium antimigrainicum</i>
<i>Suppositorium metamizoli 100 mg</i>	<i>Suppositorium antiphlogisticum nodale</i>
<i>Suppositorium metamizoli 200 mg</i>	<i>Suppositorium haemorrhoidale</i>
<i>Suppositorium metamizoli 500 mg</i>	<i>Suppositorium laxans</i>
<i>Suppositorium paracetamoli 60 mg</i>	<i>Suppositorium papaverini pro parvulo</i>
<i>Suppositorium paracetamoli 120 mg</i>	<i>Suppositorium prednisoloni 15 mg</i>
<i>Suppositorium paracetamoli 180 mg</i>	<i>Suppositorium prednisoloni 30 mg</i>
<i>Suppositorium paracetamoli 250 mg</i>	
<i>Suppositorium paracetamoli 375 mg</i>	
<i>Suppositorium paracetamoli 500 mg</i>	
<i>Suppositorium theophyllini 20 mg</i>	
<i>Suppositorium theophyllini 30 mg</i>	
<i>Suppositorium theophyllini 40 mg</i>	
<i>Suppositorium theophyllini 250 mg</i>	
<i>Suppositorium theophyllini compositum</i>	



Meloxikámtartalmú gyulladáscsökkentő hatású rektális kúp

Közforgalmú és intézeti gyógyszertárak részéről is igényként jelentkezett nemszteroid gyulladásgátló hatóanyagot tartalmazó kúpösszetétel kidolgozása, mivel több esetben találkoztak a gyógyszerészek az alábbi magisztrális receptúrával:

„Meloxikám-tartalmú tableta 15 mg” No VI
Adeps solidus qu.s.
 6 db kúpra.

A meloxikám vízben gyakorlatilag nem oldódik, ezért indokoltnak tűnhet hidrofil kúpalap (*Massa macrogoli*) alkalmazása [8]. Az *Adeps solidus* önmagában rideg, kemény kúpalap, ezért amennyiben ezt választjuk, szükség lehet konzisztencialágyító, nedvesedést elősegítő segédanyag hozzáadására. Ezek alapján végül egy lipofil, egy hidrofil és egy összetett (lipofil alap + magas HLB értékű tenzid) alapot is használtunk az előzetes preformulálási vizsgálatok során.

A membrándiffúziós vizsgálatok eredményei nem támasztották alá a hidrofil kúpalapból az előnyösebb hatóanyag-leadást. A fizikai paraméterek, hatóanyag-leadás, homogenitás szempontjából a *Polysorbatum 20* (HLB értéke: 16,7) 5,0 %-ban alkalmazva jelentős mértékben segítette a gyógyszeres kúp hatóanyag-leadását is. Ez az összetétel megfelel a gyógyszerkönyvi követelményeknek, a tárolás során is csak minimális utókeményedés figyelhető meg, szétesési ideje gyakorlatilag nem változott.

A vizsgálati eredmények alapján a FoNo VIII.-ba javasolt összetétel:

Meloxicamum 0,15 g
Polysorbatum 20 1,00 g
Adeps solidus qu.s.

10 db végbélkúpra

Készítés: Szükség szerint annyi vivőanyagot használunk, hogy a kúpok átlagtömege kb. 2 g legyen. A kúpalapot és a *Polysorbatum 20*-at összeolvasztjuk vízfürdőn kb. 40-45 °C-ra melegítve, majd ehhez adjuk a meloxikámot állandó keverés közben.

Az optimális magisztrális összetétel kidolgozásra került, és orvosi szempontból sincs akadálya, hogy a meloxikám felkerüljön a pozitív listára. Azonban a meloxikámtartalmú kúp cikkely csak egy későbbi FoNo VIII. módosításként léphet majd életbe több újabb receptjavaslattal együtt.

HÜVELYKÚPOK, HÜVELYGOLYÓK

Végezetül összefoglaljuk a hüvelykúpokat és hüvelygolyókat érintő változásokat. A FoNo VIII.-ba a *Globulus metronidazoli compositus*, *Ovulum metronidazoli* és az *Ovulum nystatini* cikkelyek átvételre kerülnek. Ezen készítmények kúpalapanyaga továbbra is a *Massa macrogoli* marad.

Új bórsav- és bóraxtartalmú hüvelykúp nem kerül felvételre, annak ellenére, hogy gyógyszertárak részéről az OGYÉI-ba előzőleg számos börtartalmú receptjavaslat érkezett. Ennek hátterében a pozitív lista felülvizsgálat során kapott eredmények állnak, amelyek szerint ugyan a bórsav bizonyos indikációkban (rezisztens kórokozó, rekurrens fertőzés) szakirodalmi adatok alapján is 600 mg-os dózisban hatásos [9], azonban ez a biztonságosnak tekintett napi adag tízszeresét jelenti [10]. Így a pozitív lista a bórsav ilyen alkalmazási lehetőségét egyedi vényen történő rendeléskor, illetve feltétlenül szükséges esetekben megengedi, azonban kizárólag nem várandós és nem szoptató nők kezelésére [11].

A FoNo munkacsoport nem veszi át a *Globulus glycerini boraxati FoNo VII.* cikkelyt sem. Ebben az összetételben a bőr mennyisége a klinikai vizsgálatokban alkalmazott készítményekhez képest aluldozírozott, de így is közel négyszerese a megengedett határértéknek [12]. Ezenkívül a bórax önmagában alkalmazva lúgosítja a hüvely pH-ját, így terápiásan nem előnyös.

Összefoglalva intravaginálisan a bőrvegyületek várandós vagy szoptató nőknek nem alkalmazhatóak. A termékeny korban lévőknek kizárólag indokolt esetben, a haszon-kockázat gondos mérlegelése után, hatékony fogamzásgátlás biztosítása mellett rendelheti a kezelőorvos. Ezek az intravaginális alkalmazásra vonatkozó korlátozások a pozitív listán feltüntetésre kerülnek.

ÖSSZEFOGLALÁS

A FoNo VIII. kiadásával kapcsolatos változásokat bemutató közleménysorozat IV. részében összefoglaltuk a rektális és vaginális kúp cikkelyekben bekövetkező változásokat. A módosított *Adeps solidus compositus*-szal készült, különböző hatóanyag-tartalmú összetételek előállíthatók, és megfelelő jellemzőkkel (tömegeltérés a jelzettől, szétesés, szilárdság) rendelkeznek, illetve a gyógyszerkönyv követelményeinek megfelelnek. A kúpok jellemző tulajdonságai kasírozott alufóliában, hűvös helyen (8-15°C) történő 3 hónapos tárolást követően sem mutatnak jelentős változást.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kísérletes munka az EFOP 1.9.6-16-2017-00001 számú projekt keretén belül készülhetett el.

Irodalom

1. Dévay A, Antal I. Rektális gyógyszeralkalmazás. In: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai. Budapest: Medicina; 2009. 261-6. p. – **2.** Müller BW. Suppositorien. Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik rektal und vaginal anzuwendender Arzneiformen. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlag. GmbH; 1986. – **3.** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., Pharmaceutical Press; 2009. – **4.** OGYI-P-25-2007/2010: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére. – **5.** Formulae Normales VII. Szabványos vényminták – Gyógyszerész kiadás. Budapest: Melania; 2003. – **6.** Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás. II. kötet. Budapest: Medicina; 2004. – **7.** Hermann TW. Recent research on bioavailability of drugs from suppositories. Int J Pharm. 1995;123:1-11. – **8.** USP Official Monographs / Meloxicam 3789. – **9.** lavazzo C, Gkegkes ID, et al. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:1245-55. – **10.** Questions and Answers on boric acid and

borates used as excipients in medicinal products for human use. (2017.10.09) EMA/CHMP/619104/2013. – **11.** Sheehan K. Is Boric Acid Harmful in Pregnant Women? (2017) <https://healthfully.com/boric-acid-harmful-pregnant-women/5549480.html> – **12.** Pozitív listán szereplő gyógyszeranyagok felülvizsgálatának bemutatása a FoNo VIII. megjelenése kapcsán – A változások körülményeinek, és a meghozott döntések indokainak feltárása. Gyógyszereink. 2021;2.

HAJDÚ M, BERTHÓTYNÉ KÚBA K, PROSZENIKOV A: *Changes of Formulae Normales Edition 8th -Part IV. – Novelties of suppositories formulations*

In this fourth part of the series, we summarized the changes in the rectal and vaginal suppositories formulations of FoNo VIII..

Suppositories containing different active ingredients can be prepared with modified *Adeps solidus compositus* and have appropriate characteristics (uniformity of mass, disintegration, softening time, resistance to rupture) and meet the requirements of the *European Pharmacopoeia*. The characteristic properties of the suppositories do not show significant changes even after 3 months of storage in a laminated aluminum foil in a cool place (8-15 °C).

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

²OGYÉI, Egyedi Gyógyszerhatósági Ügyek Főosztálya, 1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

³OGYÉI, Laboratóriumi Főosztály, 1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

*levelező szerző: hajdu.maria@pharma.semmelweis-univ.hu



A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak