

Kísérletes közlemények

Gyógyszerészet XIV. 67—69. 1970.

MEGJEGYZÉS NÉHÁNY, A FONO V.-BE FELVETT PILULA ELŐIRATÁHOZ SZIROVICZA ZOLTÁNNÉ DR. FERENCZI ILONA

A *Pil. ferri reducti*, a *Pil. roborans* és a *Pil. nicophyllini* a FoNo V.-ben található előirat alapján elkészítve, nehezen megformálható és nem minden vonatkozásban megfelelő készítmények. Szerző vizsgálatai alapján a segédanyagok mennyiségének némi módosítása kívánatos az első két készítmény esetében, az utóbbihoz pedig más kötőanyag alkalmazását ajánlja.

*

A Ph. Hg VI. és FoNo V. megjelenése a pilula-készítés technológiájában lényeges változást eredményezett. Míg az előző kiadású FoNo-ban a gyógyszerforma előírataiban egységesen a hígított, elfolyósított keményítőt alkalmazták kötőanyagként, addig a FoNo V. 13 készítménye közül csak ötre írják elő ennek alkalmazását. A többi pilula elkészítésekor polioxi-tén-sztearát, ill. polividon és szükséges mennyiségben megfelelő töménységű etanol a kötőanyag. Megjegyzendő, hogy a FoNo e segédanyagokat tartalmazó előiratok végén a maszsa kialakításához „néhány csepp” szesz felhasználását tartja szükségesnek, azonban minden készítményhez lényegesen nagyobb mennyiségű — némi esetben 1 g körüli — etanol felhasználása kívánatos.

Gyógyszertári gyakorlatban a pilulákat gyúrással állítjuk elő. Igen lényeges, hogy a hatóanyag részecskéi a segédanyagok jelenlétében plasztikus gél kialakulása közben összetapadjanak [1] és mind a ható-, mind a segédanyagok a gyúrási következtében egyenletesen eloszlatva legyenek a készítményben [2]. A megfelelően előállított massa a reológiai követelményeknek megfelel, nem ragad, jól formálható és alkalmas alsó folyáshatárral (folyáspont) rendelkezik [3]. Fontos azonban, hogy a kialakítást elősegítő külső erő megszűnése után a folyás jelensége is megszűnjön, mert csak így biztosított a pilulák alakállandósága.

A Ph. Hg VI. előírása értelmében a pilulák sima felületű, eltartás során is alakállandó golyócskák, amelyek nem lehetnek lágyak vagy tapadósak, és metszési felületük szabad szemmel nézve egyenmő. A hatóanyag felszívódásának biztosítására a Gyógyszerkönyv a bevonat nélküli piluláknál megkívánja, hogy a tablettákhoz hasonló módon vizsgálva, 1 órán belül essenek szét, ill. oldódjanak.

E követelményeknek megfelelő pilulát lehet készíteni csaknem minden hatóanyagból az általános bevezetett hígított, elfolyósított keményítővel [4—7].

A korszerű kötőanyagok, így a polioxi-tén-sztearát, a polioxi-tén-szarmazékok [8—14] és polividon [11, 15] felhasználására vonatkozóan is talál-

unk adatokat. Több hatóanyagból e segédanyagokkal is megfelelő pilula készíthető.

Meg kell azonban állapítani, hogy a FoNo V.-ben található némely pilula előiratában nem szerencsés az újabb segédanyagok felhasználása. Sok esetben még gyakorlott szakember számára is jelentős elkészítési nehézséget okoznak. Ilyen pl. a *Pil. ferri reducti*, *Pil. roborans* és *Pil. nicophyllini*. Az előállítás megkönnyítése érdekében célszerűnek látszott módosítani az előiratokon.

<i>Pil. ferri reducti</i> , FoNo V. előirata	
Ferrum reductum	50,0 g
Polyoxaethenum stearicum	10,0 g

100 db pilulára

Ha a fenti összetétellel kísérjük meg a készítést, nem kapunk megfelelő állományú masszát. Kevés szesz felhasználása esetén rögeszen széthulló tömeget nyerünk, amely bár elválik a mozsár falától, de távolról sem felel meg a „képlékeny” feltételnek. Ha még néhány csepp szesz hozzáadásával igyekszünk javítani az állományt, könnyen el-lágyuló, ragadós masszát nyerünk. Ebből egyrészt kisodrás és kialakítás folyamán igen sok veszteség adódik, másrészt a nehezen megformált pilulák készítés után azonnal deformálódnak. A kellő gyakorlattal rendelkező egyén által is nehézségek árán kialakított pilulák röviddel az elkészítés után megrepedeznek.

Az előállítást megnehezítő körülmény okát abban láttam, hogy az 50 g redukált vashoz kevés a 10 g kötőanyag. Kétszeresére növelve a polioxi-tén-sztearát mennyiségét — mert ez bizonyult leg-megfelelőbbnek —, szükséges mennyiségű (kb. 1 g) etanol felhasználásával megfelelő állományú pilulákat tudtam készíteni.

Annak megállapítására, hogy a hatóanyagle-adás mennyiben biztosított az általam módosított összetétel mellett, az „Eiweka” tablettaszétesést vizsgáló készülékkel ellenőriztem a készítmények szétesési idejét. Összehasonlítás céljából az eredeti előirat szerint és elfolyósított keményítővel készített pilulákkal is elvégeztem ugyanezt a meghatározást. Az elfolyósított keményítővel előállított pilulák a hatóanyagon kívül töltőanyagként 10 g glukózt tartalmaztak.

A meghatározás során egy-egy alkalommal 5 db. pilulát helyeztem a készülék kosárájába, és a Ph. Hg. VI. előiratának megfelelő mesterséges gyomor-nedvben 36°-on mértem a szétesési időt, mindhárom összetételű készítménynél előállítás, valamint a polioxi-tén-sztearát-tartalmú készítményeknél 4 hónapi tárolás után. Eredményként három mérés középértékét közlöm táblázatba foglalva.

Amint az eredményekből kitűnik, a kétszeresére növelt kötőanyagot tartalmazó készítmény szétesési ideje kb. 4 perccel volt csak nagyobb az elő-

irat alapján előállított piluláknál kapott értékhez viszonyítva. Eltartás során egyik összetételű készítménynél sem volt tapasztalható jelentős növekedés a kapott értékek alapján

Az előirat módosításával tehát megfelelő állományú és az elfogadhatóság határára belüli szételési idővel rendelkező pilulákat állítottam elő.

Meg kell azonban jegyezni, hogy az elfolyósított keményítővel előállított pilulák szétesése jelentősen rövidebb idő alatt bekövetkezett, mint a poliozetén-sztearátot tartalmazóké

Pil. roborans, FoNo V előírata

Acidum arsenicosum anhydricum	0,10 g
Strychninum nitricum	0,10 g
Cuprum sulfuicum	0,30 g
Ferrum reductum	10,0 g
Glucosum	10,0 g
Polyoxaethenum stearicum	8,0 g

100 db pilulára.

Készítés alkalmával az előző előiratnál mutatkozó nehézségek adódtak e készítménynél is. Megoldást ez esetben is a segédanyag mennyiségének növelésében igyekeztem keresni. Az eredeti összetételben megadott 8 g poliozetén-sztearát mennyiségét 12 g-ra növelve megfelelő állományú, képlékeny tömeget tudtam készíteni

A már ismertetett módon elvégeztem e pilulák szétesésére vonatkozó vizsgálatokat is, ugyancsak összehasonlítva a FoNo-ban megadott előirat szerint és elfolyósított keményítővel előállított készítménnyel. A kapott eredményeket táblázatban foglaltam össze.

A kötőanyag mennyiségének növelése ebben az esetben is csak jelentéktelen mértékben nyújtotta meg a pilulák szétesését.

Ebben az esetben is az elfolyósított keményítővel készített pilulák estek szét legrövidebb idő alatt.

Pil. nicophyllini, FoNo V előírata

Phenobarbitalum	0,60 g
Papaverinum hydrochloricum	1,50 g
Acidum nicotinicum	1,5 g
Theophyllinum	3,0 g
Natrium bicarbonicum	0,3 g
Polyvidonum	1,0 g

30 db pilulára

A fenti összetétel szerint elkészítve, rendkívül gyorsan száradó masszát kapunk. Ha nem elég gyorsan dolgozunk, gömbölyítés során már annyira kiszárad, hogy szétporlik a pilula. A formájukat megtartók felülete teljesen repedezetté válik. Az ilyen külsővel rendelkező készítmény sem esztétikai szempontból, sem a vele szemben támasztott „sima felületű” követelmény vonatkozásában nem felel meg.

Több kísérlet után legmegfelelőbb kötőanyag-nak a szükséges mennyiségű poliozeténes kenőcs (ung. polyoxaetheni) bizonyult. E segédanyag alkalmazásával jól alakítható masszát, síma felületű, alakállandó pilulákat tudtam készíteni.

Az összetétel-módosítás befolyását a szételési időre ugyancsak a táblázatból olvashatjuk le. Annak ellenére, hogy a poliozeténes kenőccsel elő-

I táblázat

Pilulák szételési ideje

Készítmény	Szételési idő	
	Készítés	4 hónap
	u t á n	
Pil. ferri reducti, FoNo	18' 17"	22' 48"
Pil. ferri reducti (Polyox. stear. 20,0 g)	22' 11"	28' 18"
Pil. ferri reducti (Amyl. liquefact.)	10' 26"	—
Pil. roborans, FoNo	13' 31"	14' 47"
Pil. roborans (Polyox. stear. 12,0 g)	16' 58"	21' 14"
Pil. roborans (Amyl. liquefact.)	5' 59"	—
Pil. nicophyllini, FoNo	14' 03"	9' 01"
Pil. nicophyllini (Ung. polyoxaetheni)	37' 31"	40' 17"
Pil. nicophyllini (Amyl. liquefact.)	4' 49"	—

állított készítményben ez az érték több mint kétszerese az eredeti előirat szerint készített pilulák szételési idejének, bőven az elfogadhatósági határon belül van, tehát megfelelő

Az elfolyósított keményítő alkalmazása — a szételési idő vonatkozásában — ebben az esetben is kedvezőbb

A fenti három készítmény összetételére vonatkozóan az alábbi változtatást javaslom:

a) A *Pil. ferri reducti* előiratában a poliozetén-sztearát mennyiségét kétszeresére növelni;

b) A *Pil. roborans* összetételében a jelen előiratban megadott mennyiségnek másfélszerese legyen a poliozetén-sztearát;

c) A *Pil. nicophyllini* előiratában a polividon helyett kötőanyagként szükséges mennyiségű poliozeténes kenőcs alkalmazása.

Kedvező megoldás lenne az is, hogy az említett készítményekhez a gyakorlatban már jól bevált elfolyósított keményítőt írják elő kötőanyagként, mert ezzel minden vonatkozásban megfelelő pilulákat tudunk előállítani.

IRODALOM

1. *Kedvessy, Gy.*: Gyógyszer technológia Medicina Könyvkiadó, Budapest (1968). — 2. *Schulte, K. E., Meinek, I.*: Dtsch. Ap. Ztg. 103, 1127 (1963). — 3. *Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O. E.*: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1959). — 4. *Éllő, I., Katona, K.*: A gyógyszerész 11, 65 (1956). — 5. *Koráni, Z.*: A gyógyszerész 11, 98 (1956). — 6. *Dániel, I.-né*: Gyógyszerészet 3, 147 (1959). — 7. *Koráni, Z.*: Orv. Hetil. 97, 866 (1956). — 8. *Katona, K.*: Gyógyszerészet 5, 101 (1961). — 9. *Katona, K.*: Gyógyszerészet 5, 456 (1961). — 10. *Székely, I.-né*: Gyógyszerészet 11, 23 (1967). — 11. *Kata, M.*: Gyógyszerészet 11, 420 (1967). — 12. *Gyuricza, P.-né, Székely, I.-né*: Gyógyszereink 16, 275 (1966). — 13. *Beuthner, W., Steiger-Trippi, K.*: Schweiz. Apoth. Ztg. 96, 313 (1958). — 14. *Varga, K.*: Gyógyszerészet 9, 311 (1965). — 15. *Katona, K.*: Acta pharm. hung. 33, 271 (1963).

3. Сировица др И Ференци: *Замечание по некоторым пилюлам включенным в пятое издание Formulae Normales.*

Pil. ferri reducti, Pil. roborans и Pil. nicophyllini приготавливаемые по предписанию находящемуся в Formulae Normales V. являются трудно получаемыми и не во всех отношениях подходящими препаратами. На основании собственных исследований автор считает желательным некоторое изменение количества подсобных веществ у первых двух препаратов, а у последнего применение другого связывающего материала.

Dr. I. Szivovicsa-Ferenczi: *Bemerkungen zu den Vorschriften einiger Pillen in den Formulae Normales V*

Laut den Vorschriften der Formulae Normales V sind die Pil. ferri reducti, Pil. roborans und Pil. nicophyllini schwer formbare und nicht in sämtlichen Hinsichten einwandfreie Zubereitungen.

Laut eigenen Untersuchungen wird die geringfügige

Veränderung der Hilfstoffmengen für die ersten zwei Zubereitungen und die Verwendung eines anderen Bindestoffes für die dritte empfohlen.

Dr. I. Szivovicsa neé-Ferenczi: *Notes on some pill formulations of the Formulae Normales V.*

According to the author's opinion, the prescriptions of Pil. ferri reducti, Pil. roborans and Pil. nicophyllini included in the National Formulary V, are not quite suitable, their preparation is difficult, and their quality is not adequate. The prescription of the first two preparations may be substantially improved by modifying the quantities of the auxiliary materials, however for the third preparation a new vehicle is proposed

(Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszertechnológiai Intézet,
Szeged, Eötvös u. 2.)

Érkezett: 1969. IV. 30.

NEMZETKÖZI TÁPLÁLKOZÁSI KONGRESSZUS

Ref.: Pharm Ztg 114, (10), 357 (1969)

A VIII. nemzetközi táplálkozási kongresszust 1969. aug. 28-tól szept. 5-ig rendezik meg Prágában. Követi a Hamburgban 1966-ban, az International Union of Nutrition Sciences (IUNS) kezdeményezésére a Német Táplálkozástudományi Társaság által rendezett VII. kongresszust, melyre a világ minden részéről számos szakember sereglett össze.

A prágai találkozó tudományos programját a következő nyolc szekcióban bonyolítják le: 1. a táplálkozás biokémiai szempontjai; 2. anyagcsere-folyamatok a növekedő szervezetben; 3. táplálkozás és tömegmegbetegedések; 4. szekunder táplálkozási zavarok klinikai képe; 5. táplálkozási tanulmányok gazdaságilag fejlett és elmaradt országok lakosai körében; 6. a táplálkozás higiéniai szempontjai; 7. élelmiszerek tápértékének vizsgálata — az élelmiszergyártás technológiája; 8. az élelmiszer-előállítás racionalizálása a mezőgazdaságban (44).

R. B.

A RÁKBETEGRSÉG GYÓGYÍTHATÓ

Ref.: Öst. Ap Ztg. 23, (2) 28 (1969).

A fenti címmel széles körű felvilágosító hadjáratot kezdeményeztek 1969 februárjában Ausztriában. Jel-szava az akciónak: „minden rendelkezésre álló eszközzel be kell vinni az orvosok és a lakosság tudatába, hogy a rákbetegséggel szemben tanúsított közömbösség — amely Ausztriában különösen szembeötölő — a legkárosabb állásfoglalás.”

A kampány kezdeményezője dr. Heinrich Wrba professzor, a bécsi egyetem rákkutató intézetének vezetője, és kivételében egy bizottság működik közre a népjóléti minisztérium támogatása mellett. A professzor állítása szerint manapság Ausztriában minden harmadik rákos beteget sikerül meggyógyítani. A lakosság széles körű tájékoztatása, felvilágosítása révén azt szeretné elérni, hogy a jövőben az ilyen betegek kétharmadának hozzon eredményt a kezelés (45).

R. B.

PIRAZOLSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA

Hukki, J., Lahtinen, P., Alberty, J.: Pharm Acta Helv. 43, 704 (1968).

Kettes helyzetben amino-alkilczték az 1-fenil és 1-benzil-metil-5-pirazolont. A termékeket izomernek találták az 5-pirazolil-alkamin-éterekkel, amely utóbbi típusból néhány új vegyületet is előállítottak. A farmakológiai vizsgálatok során a termékek nem mutattak sem hisztamin-antagonisztikus, sem antispasmodikus, sem antipiretikus vagy analgetikus hatást (90).

Dr. Szepesy Angéla

A MAKROMOLEKULÁK SZEREPE A GYÓGYSZERHATÁS CSÖKKENÉSÉBEN

Block, L., Lamy, P.: Pharm. Acta Helv. 44, 44 (1969)

A gyógyszerhatás csökkenése három tényezőre vezethető vissza: 1. viszkozitásnövekedés, 2. reakció a hatóanyaggal, 3. határfelületi sajátosságok megváltozása. A szerzők a nátrium-karboximetilcellulóz, a hidroxipropil-cellulóz és a mucin hatását vizsgálták in vitro szalicilsav-, antipirin- és aminopirin-hatóanyagokra. A reológiai adatok, a hatóanyag és makromolekula közti reakció, továbbá a határfelületi jelenségek vizsgálata azt mutatta, hogy cellulózzáramazékok esetén a gyógyszerhatás csökkenésének az oka részben a makromolekula viszkozitásában keresendő, de számításba jön még a reakció a hatóanyaggal, és a határfelületi adszorpció is. A mucin hatását nehéz megmagyarázni. Mindhárom említett jelenség önmagában nagyon gyenge ahhoz, hogy domináló lehessen, de valószínűleg együttesen mégis elő tudják idézni a gyógyszerhatás csökkenését. Mindezek az eredmények azt mutatják, hogy a makromolekulák befolyásolják a gyógyszerhatást. Így jelenlétük mint segédanyag a különböző gyógyszerkészítményekben nem elhanyagolható a gyógyszerleadási és toxikológiai vizsgálatok értékelésében (89).

Dr. Szepesy Angéla

A JÓD AKTIVITÁSA NEMIONOS, FELÜLETAKTÍV ANYAG VIZES OLDATÁBAN

Henderson, G., Newton, J.: Pharm Acta Helv. 44, 129 (1969).

Különböző mennyiségű cetomacrogol tartalmazó vizes jódoldatok hatását tanulmányozták. A felületaktív anyag jelenlétében többféle komplexfolyamat zajlik le; a jód oldhatósága megnövekszik ugyan, de nem mind titrálható tiosulfáttal és nem mind fejt ki baktericid hatást. Alacsony (0,0004—0,012%) cetomacrogol-koncentráció esetén minden jód mint elemi jód van jelen, s a hatás azonos a vizes jódoldat hatásával. 0,012—0,085 százaléknál már kémiai reakció lép fel; csak a „felhasználható” jód mutat ugyanolyan baktericid hatást, mint a vizes jódoldat. 0,085—0,4%-nál a baktericid hatás már erősen eltér a vizes jódoldatétól, a felületaktív anyag tartalmazó oldat aktivitása pedig csökken. 0,4—1,12 százalékig tovább csökken az aktivitás, aminek az oka a „felhasználható” jód mennyiségének a csökkenése. A szabadjód-tartalom a micellaeloszlásból és a stabilitási állandókból számítható ki. Felületaktív anyag jelenlétében a szabadjód-tartalom és a baktericid hatás nem azonos a vizes jódoldatával (105).

Dr. Szepesy Angéla