

Kutatómunka a SZOTE Gyógyszer technológiai Intézetében*

SELMECZI BÉLA**

*Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Gyógyszer technológiai Intézet, Szeged***

[Érkezett: 1992 november 17.]

Összefoglalás

A szerző Nikolics Károly professzor 75. születésnapja alkalmából írt közleményében rövid áttekintést nyújt az általa vezetett Gyógyszer technológiai Intézetben az utóbbi években folytatott kutatásokról. Ismerteti a négy kutatócsoportban végzett tudományos tevékenység fontosabb eredményeit feltüntetve néhány jelentősebb irodalmi hivatkozást.

Research Work in the Department of Pharmaceutical Technology of the Albert Szent-Györgyi Medical University: Selmezy, B.

A short review is given of the research carried out in recent years in the Department of Pharmaceutical Technology headed by the author on the occasion of the 75th birthday of Professor Károly Nikolics. The main results of the scientific activities performed in the four research groups are reported and a few important references to literature are made.

Bevezetés

Az orvostudományi egyetemek elméleti intézeteinek feladata – hasonlóan más felsőoktatási intézményekhez – kettős: oktatási tevékenység és tudományos kutatómunka végzése. Amennyiben e kettőt rangsorolni kívánnánk, az egyetemek elsődleges feladata az oktatás (ellentétben a kutatóintézetekkel), jóllehet e két tevékenység szorosan összefonódik egymással.

Jelen közleményben – a folyóirat profiljának is megfelelően – Intézetünknek az elmúlt 8–10 évben végzett kutatómunkájáról kívánok rövid áttekintést nyújtani. Ezt a megoldást választottam abból az alkalomból, hogy a szaklap főszerkesztőjének megtisztelő felkérésére dolgozatot írhatok abba az ünnepi számba, amely *Nikolics Károly* professzor 75. születésnapja alkalmából jelenik meg.

Nikolics professzort igen szoros szálak fűzik Intézetünk oktatóihoz, mely kapcsolat kiterjed a szakma csaknem minden területére. Ezek közül csupán egyet említek meg: Intézetünk 8 tudományos minősítéssel rendelkező oktatója közül (amely az összkutatói létszám több mint 50%-át jelenti) mindössze két olyan munkatársam van, akiknek a bíráló bizottságában Nikolics professzor elnökként, opponensként, vagy tagként ne vett volna részt. Többek között ezért is járulunk hozzá különös örömmel szakmánk kiemelkedő képviselőjének köszöntéséhez.

* * *

Intézetünk fő kutatási témája, amely hosszú idő óta és jelenleg is tárcaszintű támogatásban részesül: új gyógyszerkészítmények előállítás, optimális hatású, stabil készítmények kialakítása. E téma négy alprogramból áll, melynek megfelelően négy kutatócsoport tevé-

*Dr Nikolics Károly professzor 75. születésnapjára ajánlott dolgozat

**H-6720 Szeged, Eötvös u. 6.

kenyekedik. Ezek az alábbi témakörökkel foglalkoznak (a felsorolás a team vezetőjének neve szerinti ABC sorrendet jelöli):

1. Diszperz és koherens szerkezetű gyógyszerformák reológiája és stabilitása (*Erős István* docens);
2. Ható- és segédanyagok préselhetősége, tabletták szerkezetvizsgálata (*Hódi Klára* docens);
3. Farmakonok biológiai használhatóságának növelése (*Kata Mihály* professzor);
4. Rektális és vaginális gyógyszerformák előállítása, vizsgálata (*Regdon Géza* docens).

A következőkben e négy kutatócsoport munkájáról adunk igen rövid áttekintést, ismertette a főbb eredményeket, megállapításokat. A teljesség kedvéért minden kutatócsoportnál feltüntetünk néhány olyan irodalmat, amelyek a végzett munkát leginkább tükrözik, reprezentálják.

* * *

1 Diszperz és koherens szerkezetű gyógyszerformák reológiája és stabilitása

A diszperz rendszerek (kolloid oldatok, emulziók, szuszpenziók), valamint a koherens rendszerekhez tartozó gyógyszerformák (kenőcsök, krémek, gélek, paszták) vizsgálata során megállapítottuk, hogy a szerkezetképzést, a reológiai tulajdonságokat és a stabilitást a következő tényezők határozzák meg:

- a komponensek fizikai és kémiai tulajdonságai,
- egyes kitüntetett komponensek töménysége,
- az érintkező fázisok nedvesedése, ezen keresztül a fázisok határfelületén kialakult adszorpciós réteg szerkezete.

Jelen összeállításunkban a *nedvesedéssel* kapcsolatos eredményeinket foglaljuk össze. A nedvesedés tanulmányozásához és kvantitatív jellemzéséhez alkalmas vizsgálati módszert dolgoztunk ki, illetve megszerkesztettük a határfelületek egyszerűsített modelljeit. Kenőcsök és krémek vizsgálatához cseppszétterületen alapuló modellt, szilárd részecskék vizsgálatához penetrációs modellt dolgoztunk ki [1-3].

Vizsgálataink a következő területekre terjedtek ki:

- *kenőcsökben* és *krémekben* a szilárd gélváz és a folyékony fázis, illetve az olaj és vízfázis nedvesedését tanulmányoztuk. A nedvesedés függvényében vizsgáltuk a gélszerkezet kötőerőinek és a gélek tulajdonságainak változásait;
- *szuszpenziókban* a szuszpendált szilárd részecskék nedvesedését kutattuk a tenzidet és polimert tartalmazó diszperziós közeggel. Ezáltal mérhetővé vált a részecske-tenzid-polimer kölcsönhatás;
- *emulziókban* az ellentétes polaritású fázisok érintkezésekor kialakult peremszöget határoztuk meg és állítottuk párhuzamba a határfelületi feszültséggel [4].

A *víz nem tartalmazó kenőcsmodellek* vizsgálatakor megállapítottuk, hogy a reológiai paraméterek exponenciálisan növekednek a peremszög növekedésével. A nedvesedés, ezen keresztül az adszorpciós réteg szerkezete határozza meg a gélvázban ható kötőerők nagyságát, valamint a tárolás alatti utókeményedés mértékét [2, 5].

A *krémek* (v/o, illetve o/v koherens emulziók) szerkezetének kialakításában és tulajdonságaik meghatározásában is fontos tényező az olaj/víz nedvesedési peremszög. Az o/v krémek nedvesedésének mértékét az emulgens HL B-értéke határozza meg, v/o krémekben a nedvesedés párhuzamosan változik a vízfelvevő- és vízmegtartó-képességgel. Exponenciális összefüggést találtunk a folyáshatár és a nedvesedés peremszöge között. A nedvesedés

befolyásolja az emulgeált vízcseppek méretét, a gyógyszerleadást és a hőstabilitást jellemző aktiválási energiát [2, 6–9].

A *szuszpenziók* üledéktérfogatának és felrázhatóságának döntő eleme a nedvesedés. Kísérleteinkkel bizonyítottuk, hogy a nedvesedés növelésével jól mérhetően csökkent a szuszpenziók viszkozitása és az üledéktérfogat, ezáltal egyre nehezebbé vált a leülepedett hatóanyag egyenletes eloszlása. A nedvesedés a polimer adszorpcióján keresztül szabályozza a szuszpenziók tulajdonságait, az üledék flokkulált-deflokkulált jellegét. A nedvesedés-adszorbeált polimer mennyiség függvények minimum-értékéhez tartozott a legnagyobb reszuszpendálási szám (legrosszabb felrázhatóság) [10, 11].

E kísérletek tapasztalatai és kvantitatív összefüggései jól hasznosíthatók a formulálási munkában.

2 Ható- és segédanyagok préselhetősége, tabletták szerkezetvizsgálata

A korábbi kutatómunka folytatásaként különböző ható- és segédanyagok préselhetőségének tanulmányozásával foglalkoztunk. Érdeklődésünk középpontjában állt a hatóanyag felszabadulását befolyásoló tényezők tanulmányozása is. További törekvéseink nyújtott hatású tabletták előállítására irányultak.

Pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltuk a ható- és segédanyagok morfológiáját, ezeknek préselő hatására bekövetkező változásait, a kialakuló kötődéseket, a préselmenyek, illetve tabletták textúráját. Megfigyeléseinket esetenként röntgensugár-mikroanalízissel, illetve röntgendiffrakciós kristályszerkezet vizsgálattal is kiegészítettük [12, 13].

Elektronmikroszkóppal módunk nyílt tehát a deformáció nyomon követésére, ami a préselő hatására bekövetkező *állapot* tanulmányozását jelenti [14, 15].

A préselés alatt lejátszódó *folyamat* azonban csak felműszerezett tablettázógéppel kísérhető figyelemmel. Ezért nyúlásmérő bélyegekkel ellátott prészerszámokat alkalmazva, s a tablettázógépet erőmérő műszerrel összekapcsolva számítógép segítségével felvettük az erőgörbéket (erő-út, erő-idő) és megfelelő program alkalmazásával elvégeztük azok kvantitatív értékelését. Ennek alapján ugyanis nyomon követhető a préselési folyamat, kiszámítható az energiamegoszlás, a plaszticitás, elaszticitás, surlódási munka, lubrikáció, maradékerő, kitolási erő. Mindezek alapján, valamint a tabletták szilárdsági adatainak felhasználásával kiszámítható a *préselhetőségi érték*, amely a tablettázhatóság egyik mutatója [16, 17].

Legújabb vizsgálatainkban erőmérő cellával felműszerezett szilárdságvizsgáló készülékkel mértük a makromolekulás filmek, granulátum-szemcsék (illetve pelleték) és tabletták szilárdságát. Számítógépes összeköttetés révén lehetséges a *törési görbék* felvétele és kvantitatív értékelése. Ezáltal megadható a *törési munka*. Ezen vizsgálatok is a tablettázhatóság alaposabb megismerését teszik lehetővé.

Foglalkoztunk a dezintegráció folyamatában fontos szerepet játszó *duzzadás* vizsgálatával is. Alkalmos készülékkel meghatároztuk az egyes dezintegránsok *duzzadási nyomását* és egyidejűleg felvettük a *duzzadási görbét*. Ezek, az anyagokat jellemző számszerű adatok, felhasználhatók a tabletták összetételének kidolgozásában, mivel a dezintegráció sok esetben befolyásolja a hatóanyag-felszabadulást [18].

A hagyományos, gyomorban széteső tabletták előállításán és vizsgálatán túlmenően [19] nyújtott hatású tablettákkal is foglalkoztunk. Kutatásaink hidrokolloid matrix és váztabletták előállítására irányultak. Vizsgáltuk a makromolekulás anyag/hatóanyag arányának befolyását a hatóanyag kioldódásának mértékére, kinetikájára [20]. Implantációs váztablettáink eredményesen alkalmazhatók állatkísérletekben is [21].

3 Farmakonok biológiai használhatóságának növelése

Az e témakörben korábban kezdett kísérleteinket folytatva tanulmányoztuk a porlasztva szárításos technológia lehetőségeit, szilárd oldatokat készítettünk, ciklodextrines zárvány-, illetve bentonit-tartalmú ásványkomplexeket állítottunk elő. E termékeket igen részletesen megvizsgáltuk és esetenként gyógyszerforma-előíratokat is kidolgoztunk.

Meghatároztuk az apramicin-szulfát, cellulóz-triacetát, eritromicin-laktobionát, metén-amin, nátrium-fluorid, nisztatin és szorbinsav – oldatokból *porlasztva szárítással* történő – előállításának optimális körülményeit. Spironolaktonból, vinpocetinből és más, vízben alig oldódó farmakonokból segédanyagokkal *porlasztva beadgyazással* készítettünk termékeket. Ugyanezzel a módszerrel mikrokapszulákat állítottunk elő acetyl-szalicilsavból, etilin-öszt-radioból és máj kivonatból. *Porlasztva dermesztéssel* is készítettünk termékeket [22, 23]. Különböző eljárással szilárd oldatokat állítottunk elő, miközben kidolgoztuk a művelet optimalizálásának feltételeit.

Külön cikksorozatban összegeztük az allopurinol oldódási viszonyainak növelésére végzett kísérleteinket. Az igen sokféle segédanyaggal előállított termékeket ez esetben is részletes vizsgálatnak vetettük alá [24, 25].

A *ciklodextrin*ekkel – mint lehetséges gyógyszer technológiai segédanyagokkal – alap kutatásnak minősülő feladatokat oldottunk meg. A kísérletekbe vont hatóanyagok az alábbiak voltak: albendazol, cinnarizin, clotrímazol, diazepám, furoszemid, glibornoid, glibenklamid, glioxal-bis(2-hidroxi-anil), grizeofulvin, hidroklorotiazid, hidrokortizon, ibuprofen, indometacin, iomeglamsav, mebendazol, metronidazol, palmitinsav, spironolakton, tofizopam, triamcinolon, triclabendazol, szalicilsav, nitrazepám és vinpocetin [25–28].

Fenti farmakonokból különböző ciklodextrin-származékokkal, 4-5 féle előállítási módszerrel, legalább 3-4 eltérő %-os összetételben termékeket készítettünk, amelyeket oldódási jellemzőkre, oktanol/víz megoszlásra, diffúziós képességre (Sartorius készülék) stb. ugyancsak igen részletesen megvizsgáltunk.

A zárványkomplex-képzést befolyásoló 14 tényező közül 6 paraméter különös fontossá-gára kísérleteink alapján elsőként hívtuk fel a figyelmet. E téren biofarmáciai vizsgálatokat (állatkísérleteket) is végeztünk. Eredményeinket számos dolgozatban publikáltuk [többek között 27–30].

4 Rektális és vaginális gyógyszerformák előállítása, vizsgálata

Az elmúlt években a *végbélkúpok* kutatásában három fontos kérdéscsoport tanulmányozását tűztük ki célul:

a) Kipróbálni számos újabb segédanyagot, vivőanyagot és segítségükkel *optimálni a kúpok formulálását*, gyógyszerleadását [31–33]. Ezen a téren kiemeljük a komplex-képzésre alkalmas nátrium-szalicilátot, amely mind a teofillin, mind a teobromin oldékonyságát nagymértékben fokozta, s ezáltal az asztmás betegek gyógyításában, valamint a diuretikus hatásukban van nagy jelentőségük. Számos kísérleti tapasztalatot gyűjtöttünk a régi és újabb tenzidek rektális alkalmazásáról. Javaslatot tettünk az optimális koncentrációt illetően is. A szójalecitinről igen előnyös véleményt alkottunk a nagy poranyag-tartalmú szuszpenziós kúpok öntéses feldolgozása során.

b) Célunk volt megismerni azokat a tényezőket, amelyek a kúpokból a *hatóanyag-fel szabadulást* befolyásolják, illetve a legjobb összetételekkel biofarmáciai tapasztalatokat is szerezni [34–36]. A kúp készítéshez használt hatóanyagok között alkalmaztunk görcsoldókat (drotaverin, papaverin), lázcsillapítókat (aminofenazon, paracetamol), diuretikumokat (furoszemid), benzodiazepin-származékokat (diazepám, nitrazepám) stb. A gyógyszerfel-sza-

badulást számos tényező befolyásolja, így általános érvényű törvényszerűséget megfogalmazni nem lehet. Megállapítottuk, hogy minden egyes farmakon inkorporálására kísérleti úton kell megkeresni az optimális vivőanyagot, mivel a kúpmasszák fizikai-kémiai paramétereit (pl. a hidroxilszám) jelentősen befolyásolják a terápiás hasznosíthatóságot.

c) Felhasználva ezen kísérleti eredményeinket, *termékválaszték-bővítés* céljából olyan új kúp készítményeket kívántunk formulálni, amelyeknek hatóanyagai per os és a parenterális terápiában már egyaránt jól beváltak [37–38]. E téren sikeresnek tartjuk a metronidazol (Klion) rektális alkalmazását, melyről kedvező humán tapasztalatokat is szereztünk. Több száz betegen szignifikáns mértékben lecsökkentette az appendektómiát követő gennyesedések százalékos előfordulását. Ugyancsak új kezdeményezésünk volt a Suppo-Kap gyógyszerforma létrehozása és kórházi kipróbálása. Aminofillin és teofilin elhelyezése végbélkúp és kemény zselatinkapszula kombinációjában igen kedvező terápiás hatást eredményezett.

Végezetül megemlítjük, hogy a *hüvelykúpok* kutatása terén is vannak kedvező tapasztalataink [39–40]. Igen fontosnak tartottuk a felnőtt- és gyermeknőgyógyászatban, a bakteriális és gombás hüvelygyulladások leküzdésére egyaránt használt hüvelykúpok formulálását. Az alkalmazott hatóanyagok (gentamicin, nisztatin stb.) inkorporálására német és francia vehikulumokat is kipróbáltunk. A hüvelykúpok hatékonyságát mikrobiológiai módszerrel ellenőriztük és a humán tapasztalatok is igazolták előzetes feltételezéseinket.

Irodalom

1. Erős I., *Gyógyszerészet* 26, 90 (1982).
2. Erős I., The Importance of Investigation of Wettability in Planning of Ointment Bases. Proceedings of the 4th Conf. on Applied Chemistry Vol. 3, 276, 1983.
3. Erős I., ifj. Regdon G., Mednyánszky Á. *Gyógyszerészet* 31, 107 (1987).
4. Ugriné Hunyadvári É., Erős I. *Acta Pharm Hung* 62, 143 (1992).
5. Erős I. A kenőcsök gélszerkezetének stabilitási vizsgálata XVI Gyógyszeranalitikai Kollokvium, Budapest, 1984.
6. Erős I., Kedvessy G., Szilts J., Mednyánszky Á. *Pharm. Ind* 49, 406 (1987).
7. Erős, I. Rheological Methods in the Research of the Structure of Creams. 1st International Congress on Cosmetics, Budapest, 1987.
8. Erős I., Mórocz M., Soós-Csányi E., Selmeczi, B. *Pharm. Ind* 51, 1446 (1989).
9. Erős, I. Ugrin-Hunyadvári, É. *Pharmazie* 44, 575 (1989).
10. Erős I. Zöld V., Selmeczi, B. Investigation of Sediment Structure of Pharmaceutical Suspensions Proceedings of Conf. on Colloid Chemistry 89, 1988.
11. Erős I., Selmeczi B.: Kolloid és heterogén diszperz rendszerbe tartozó gyógyszerformák reológiai tulajdonságai és állandósága. A Gyógyszerészeti Tudomány Aktuális Kérdései 10. szám. 5–102. old. MGYT Budapest, 1992.
12. Szabó-Révész P., Pintye-Hódi K., Miseta M., Selmeczi, B. *Pharm. Ind* 51, 94 (1989).
13. Traue, J., Kala H., Köhler M., Wenzel, U., Fölscher B., Pollandt P., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Selmeczi, B. *Pharmazie* 42, 240 (1987).
14. Hódi K.: Tabletták kötődési mechanizmusának ellenőrzése elektronmikroszkópos módszerrel. Kandidátusi értekezés. Szeged, 1982.
15. Pintye-Hódi K., Szabó-Révész, P., Miseta M., Selmeczi, B. *Pharm. Ind* 50, 981 (1988).
16. Révész P.: Tabletták előállításának közvetlen úton, ható- és segédanyagok preszelhetősége. Kandidátusi értekezés. Szeged, 1991.
17. Tasic, Lj., Pintye-Hódi, K., Jovanovic M., Szabó-Révész, P., Miseta M., Djuric, Z., Selmeczi, B. *Starch/Stärke* 43, 186 (1991).
18. Hódi K., Révész P., Miseta M.: *Gyógyszerészet* 36, 623 (1992).
19. Miseta M., Pintyéné Hódi K., Szabóné Révész P., Selmeczi B. *Acta Pharm Hung* 57, 223 (1987).

20. Gaizer, S. N. B., Pintye-Hódi K., Selmeczi, B.: *Pharmazie* 42, 463 (1987)
21. Kovács, G. L., Laczi, F., Vecsernyés, M., Hódi, K., Telegdy, G., László, F. A.: *Exp Brain Res.* 65, 307 (1987).
22. Kata, M., Wayer M. *Acta Chim. Hung.* 118, 171 (1985).
23. Hortobágyi Gy., Kata M., Kedvessy Gy., Wayer M.: Eljárás vízben jól és gyorsan oldódó készítmények előállítására bázisos nitrogénatomot tartalmazó, kevésbé és lassan oldódó gyógyszeranyagokból. Szabadalom (Köbányai Gyógyszerárugyárral közösen) Megadva: 1985. december 9. Hivatkozási szám 729/83.
24. Hamza, Y. E., Kata, M.: *Pharm. Ind.* 51, 1159 és 1441 (1989), 52, 241 és 363 (1990).
25. Kata M.: Farmakonok oldékonyságának és oldódási sebességének befolyásolása gyógyszertechnológiai módszerekkel. Akadémiai doktori értekezés. Szeged, 1989.
26. Kata M., Wayer M.: *Gyógyszerészet* 28, 407 (1984).
27. Kata M., Selmeczi B.: Farmakonok és gyógyszerkészítmények biológiai használhatóságának optimalizálása. A Gyógyszerészeti Tudomány Aktuális Kérdései 3. szám, 33–116 old. MGYT, Budapest, 1988
28. Kata M., Kedvessy G.: *Pharm. Ind.* 49, 98 (1987)
29. Kata, M., Selmeczi, B.: *J. of Inclusion Phenomena* 5, 39 (1987)
30. Simonné Schauer M., Kata M.: MEDINFO-WORKSHOPS, Szeged, 1987. 4.1–4.4 oldal
31. Regdon, G., Takaró, K., Regdon, G. jun.: *Arch. Pharm.* (Weinheim) 323, 421 (1990)
32. Regdon G., ifj. Regdon G.: *Orvosi Hetilap* 132, 629 (1991)
33. Regdon, G., Erős, I., Regdon, G. jun., Selmeczi, B., Dorogi-Jakab, I., Bándi, D.: *Krankenhauspharmazie* 13, 231 (1992)
34. Regdon G., Selmeczi, B.: *Acta Pharm. Jugoslav* 38, 341 (1988).
35. Regdon G. jun., Kovács, B., Regdon G., Selmeczi B.: *Pharmazie* 46, 886 (1991)
36. Regdon G. jun., Bácskay, I., Kata, M., Regdon, G., Selmeczi, B.: Postervortrag an der APV Kongress, Regensburg/D., 1992.
37. Regdon, G., Dorogi-Jakab, I., Bándi, D., Várföldi, T., Regdon, G. jun., Selmeczi, B.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 38, 150 (1992).
38. Regdon, G., Sákoviits, J., Hódi, K.: *Pharm. Ind.* 52, 1551 (1990).
39. Tariné Gombkötő Zs., ifj. Regdon G., Regdon G., Selmeczi B.: *Acta Pharm Hung.* 62, 295 (1992).
40. Regdon G., Selmeczi B.: A rektális gyógyszerbevitel jelentősége napjainkban. A Gyógyszerészeti Tudomány Aktuális Kérdései 10. szám, 103–161. old. MGYT, Budapest, 1992.