

Rektális, vaginális és intrauterin hatóanyagleadó rendszerek

1. rész

RECTALIA

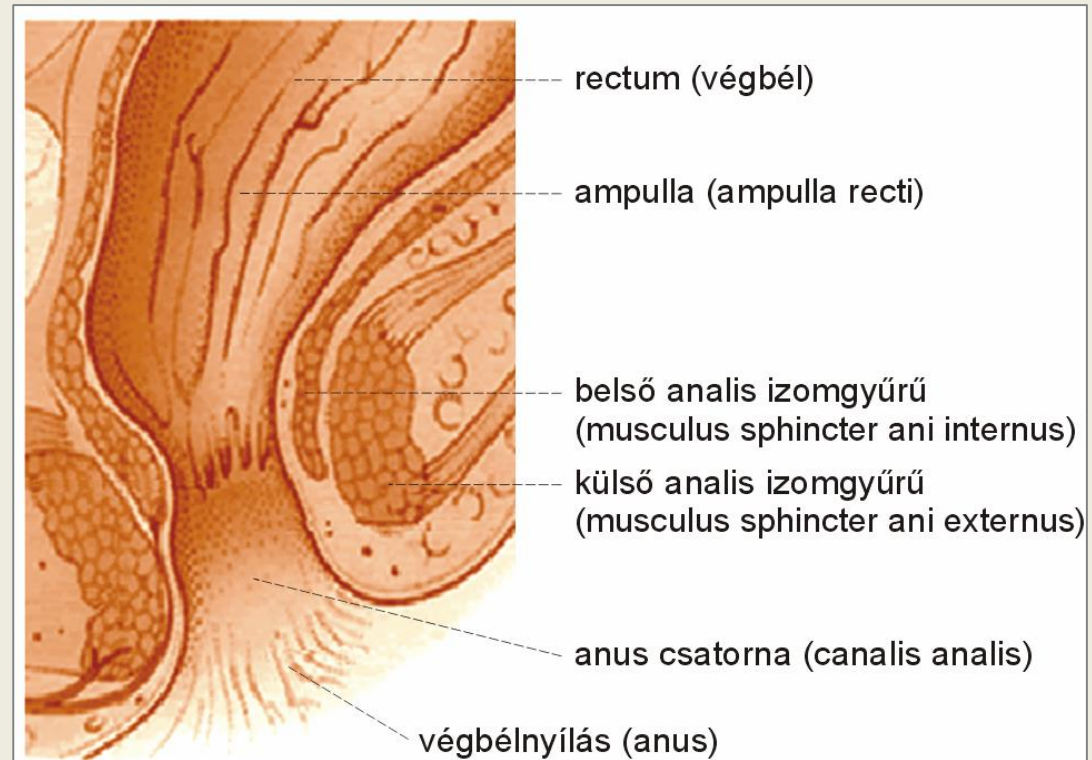
A rektum anatómiája és fiziológiája

Fő adatok

Nincs perisztaltika, és a kioldónedvek mennyisége 2-5 ml.

Erőteljesen érzett (vénás rendszer), azonban sima felszínű.

A megfelelő vérátáramlás biztosítja a kellően gyors hatóanyag-felszívódást (im).



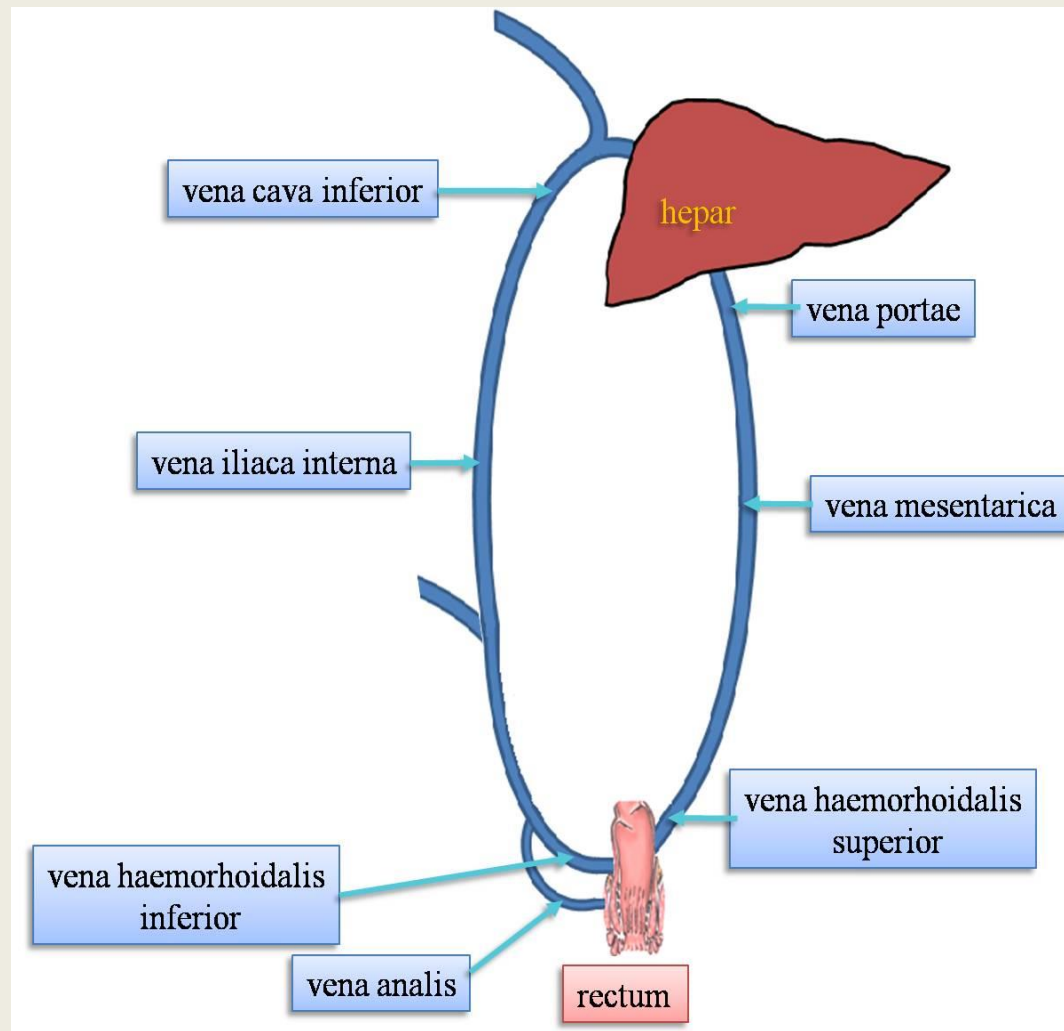
hossz (m)	felület (m ²)	pH	lag time	Mikroorganizmus-szám
0,15-0,18	0,30	7,3-7,7	10-30 min	~10 ¹⁰

A rektum anatómiája és fiziológiája

A legmegbízhatóbb testhőmérséklet mérési módszer a végbélben történő mérés.

A végbél normál hőmérséklete 36,2 - 37,7 °C.

Ez magasabb érték, mint amit a hónaljban vagy a szájüregben mérhetünk (a szájüregben 0,5 C°-kal, a hónaljban 1 C°-kal kisebb értéket szoktunk mérni.)



Végbél traktus biofarmáciája

Abszorpció

- gyors felszívódás
- nincs „first-pass effect”
- eszméletlen betegnél is alkalmazható
- gyomor-irritatív anyagok is alkalmazhatóak

A végbélben alkalmazott készítmények biofarmáciája

Előny

- eszméletlen betegek is
- gyermekeknél preferált
- hányinger-hányás esetén
- relatíve gyors abszorpció (im)
- nincs first pass effect
- nyelési nehézség esetén
- nagymennyiségű hatóanyag szervezetbe juttatható
- (nem könnyű túladagolni)

Hátrány

- kényelmetlen használat
- rossz beteg compliance
- kis mennyiségű kioldóközeg (2-5ml)
- (jóval drágább, mint a konvencionális tabletták)

Rectalia

A leggyakoribb indikációi a rektális készítményeknek:

- analeptikum
- analgetikum, antipyretikum
- anorganikus ionok
- antidiabetikum
- antiepileptikum
- antiemetikum
- antibiotikum
- diuretikum
- hormonok
- migrén elleni készítmények
- vitaminok
- sedatohypnotikum

Rektálisan alkalmazott gyógyszerek és készítmények



RECTALIA

Rectalia (Ph.Hg.VIII.)

A végbélben alkalmazott **szisztémás** vagy **helyi** terápiás célú hatással rendelkező készítmények, esetenként **diagnosztikai** céllal alkalmazhatják.

Számos formájuk különíthető el:

- végbélkúpok,
- rektális kapszulák,
- rektális oldatok, emulziók és szuszpenziók,
- rektális oldatok és szuszpenziók készítésére szánt porok és tabletták
- félszilárd rektális készítmények,
- végbélhabok,
- végbéltamponok.



Salofalk 4g/60ml végbélszuszpenzió

(H.a.: Mesalazine)

A colitis ulcerosa és más akut bélgyulladásos betegségek kezelésére szánt készítmény.)



Géleket, illetve in situ gélesedő rendszerek beadására speciális aplikátorok készítendőek.

A hatás beálltának késleltetése lehetséges emulziós rendszerek használatával (Diazemuls®).

A gyors felszívódás leginkább gélek alkalmazásával lehetséges (DIASTAT®).

(H.a.: diazepam, alkalmas epilepszia kezelésére, amikor a beteg képtelen a nyelésre. Orvosi, vagy asszisztensi segítség nem szükséges a beadásához.)

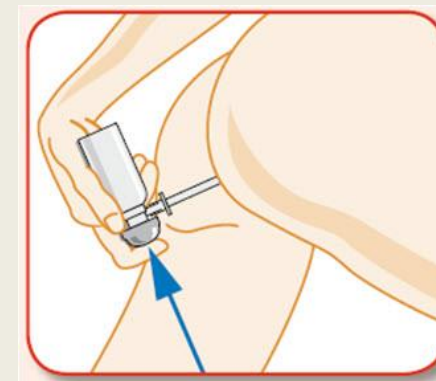
Végbélhabok, rektális gélek

Jó terülőképessége és nagy felülete miatt a helyi hatása kifejtése kifejezett (aranyeres panaszok).

Nem okoznak idegentest-érzést, pH könnyen beállítható.

Budenofalk 2mg

(budesonid,
a vastagbélre és a rektumra lokalizálódó
gyulladásos folyamatok kezelésére)



DIASTAT®

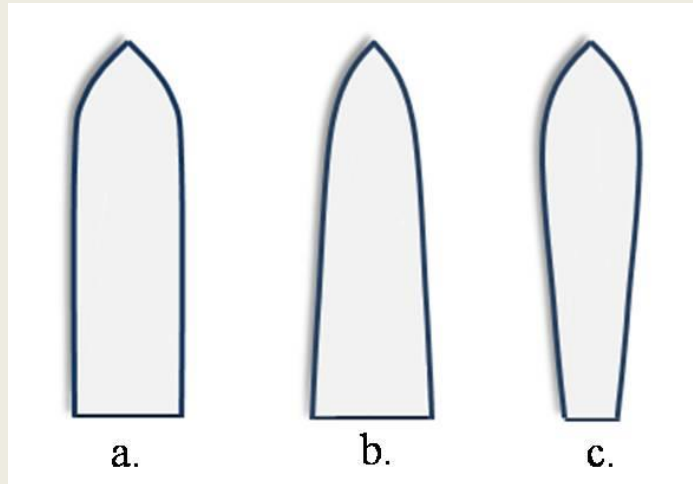
(diazepam
epilepszia, görcsök)



Végbélkúpok

A végbélkúpok a test hőmérsékletén megolvadó, vagy a végbél nedvében feloldódó készítmények.

A különböző kúpalapanyagok terülő képessége eltérő.



- a. hengeres
- b. kónikus
- c. torpedó



aminophenazone, phenobarbitale
hányásos influenza



dimenhydrinate, chlorobutanol
utazási betegség

Rektális kapszulák és tabletták

Rektális kapszulák (tokkal ellátott végbélkúpok) szilárd, egyadagos készítmények, melyek hasonlatosak a lágy zselatin kapszulákhoz.

Hosszúak alakúak, sima és egységes felszínűek.

Hossz: 20-45 mm, átmérő: 8-12 mm,
térfogat: 0,6-1,8 ml.

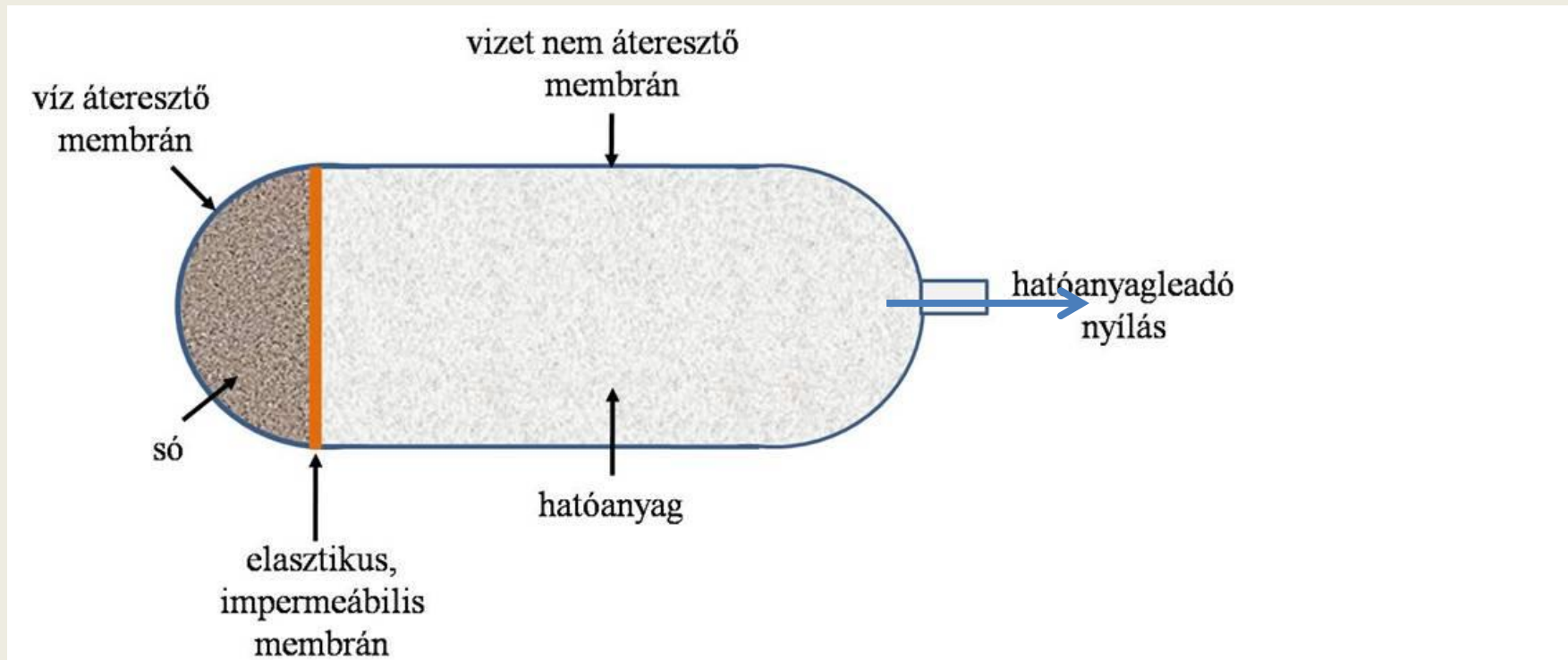
Lubrikáns bevonattal rendelkezhetnek.



Előnyök:

- Pontos adagolhatóság
- Hőérzékeny anyagokat is tartalmazhatnak
- A bevonat megvédi a készítményt a külső behatásoktól
- Trópusrezisztencia

Ozmotikus pumpa



Rektális készítmények előállítására és vizsgálatára

Magisztrális gyakorlat

Latin (e.sz.)	Latin (t.sz.)	Magyar
suppositori um	suppositori a	végbélkúp
ovul um	ovula a	hüvelykúp
globul us (vaginal is)	globuli i (vaginal es)	hüvelygolyó
globul us vaginal is longiform is	globuli i vaginal es longiform es	hüvelyhenger
(bacillus urethralis)	(bacilli urethrales)	(húgycsőpálca)
(pertica)	(perticae)	(gyógyszeres rúd)

Magisztrális gyakorlat

A vény felírható **diszpenzált** és **dividált** formában is.

Az első esetben a vény egyetlen kúp elkészítéséhez szükséges anyagmennyiségeket, míg a második esetben a feltüntetett össz kúpmennyiségben megtalálható anyagmennyiségeket jelöli.

Diszpenzált forma

Rp.

Metamizoli natrici

gramma semis (0,50 g)

Vehiculi

quantum satis (qu.s.)

Misce fiat suppositorium

Dentur tales doses numero sex (No. VI)

Signetur: lázcsillapító

Dividált forma

Rp.

Metamizoli natrici

grammata tria (3,00 g)

Vehiculi

quantum satis (qu.s.)

Misce fiant suppositoria

Divide in doses aequales numero sex (No. VI)

Signetur: lázcsillapító kúp

Magisztrális gyakorlat

Végbélkúpok (gyermek: 1,0-1,5 g; felnőtt: 2,0-3,0 g): Rektálisan alkalmazott félszilárd, torpedó alakú készítmények.

Hüvelykúpok (2,0-3,0 g): Vaginálisan alkalmazott félszilárd, mandula alakú készítmények.

Hüvelygolyók (1,0-4,0 g): Vaginálisan alkalmazott félszilárd, gömb alakú készítmények.

Hüvelyhengerek (6,0-10,0 g): Vaginálisan alkalmazott félszilárd, nyújtott alakú készítmények.

Húgycsőpálcák (1,0-2,0 g): Vékony (3mm) gyógyszeres rudak (6-8cm). Helyi hatású készítmények.

Gyógyszeres rúd (6,0-10,0 g): A hüvelyhengerekkel megegyező formájú és nagyságú, a bőr felületi kezelésére szánt, készítmények.

Magisztrális gyakorlat

Kúpalapanyagok

Lipofil	Lipo-hidrofil	Hidrofil
Butyrum cacao	Adeps solidus compositus	Massa macrogoli
Adeps solidus 50	- Adeps solidus 50 (95%)	- Macrogolum 1540 (95%)
Adeps solidus 3	- Polisorbatum 20 (2,5%)	- Sorbitanum laurinicum (5%)
	- Polisorbatum 61 (2,5%)	

Előállítás és vizsgálat

További segédanyagok a kúpok készítéséhez

- **Töltőanyagok**

Ha a diszpergált fázis aránya nem éri el a kúp tömegének 10%-át, laktózt kell alkalmazni.

- Lactosum (qu.s.)

- **Viszkozitást növelő**

Az ülepedés sebességét befolyásolják, így biztosítva a hatóanyag homogén eloszlását az öntésen át egészen a dermedésig.

- glycerinum monostearanicum (1-5%)

- silica colloidalis anhydrica (1-2%)

Előállítás és vizsgálat

További segédanyagok a kúpok készítéséhez:

- **Diszpergálást elősegítő segédanyagok**
Felületaktív tulajdonságuk, illetve a hatóanyag számára megfelelő oldóképességük révén biztosítják a homogén eloszlást.
 - Aqua destillata (Extractum belladonnae siccum)
 - Polysorbatum 20/61
 - Sorbitanum laurinum
- **Konzisztencia lágyítók**
Csökkentik a massa olvadáspontját, így a megolvadáshoz és hatóanyag-felszabaduláshoz szükséges időt.
 - Paraffinum liquidum (2-10%)
 - Oleum neutrale (2-10%)

Előállítás és vizsgálat

További segédanyagok a kúpok készítéséhez:

- **Konzisztencia növelők**

Növelik a massa olvadáspontját, így a megolvadáshoz és hatóanyag-felszabaduláshoz szükséges időt.

- Cera alba (1-2%)
- Cetaceum (1-2%)
- Lanalolum (1-2%)
- Alcoholum cetylstearylicum (1-2%)
- Alcoholum cetylicus (1-2%)

Előállítás és vizsgálat

További segédanyagok a kúpok készítéséhez:

- **Adsorbensek**

Ha a készítmény túl sok folyékony komponenst tartalmazna, amelyek nem oldódnak a kúpmasszában és emulziós kúp gyártása sem célunk, akkor a folyadék nagy felületű hordozón megköthető, és az szuszpendálható.

- Silica colloidalis anhydrica (qu.s.)

Előállítás és vizsgálat

Általános szabályok a segédanyagválasztásra

- **Ellentétes polaritású massa választandó**, mivel így jobb és gyorsabb a hatóanyag-leadás. Ebben az esetben az oldhatóság hátrány. Nincs megoszlásbeli verseny. Ezért a legtöbb kúp, szuszpendált formában tartalmazza a hatóanyagot.
- Ha a készítmény **oldott formában tartalmazza a hatóanyagot**, akkor azt **olvasztásos technikával** kell elkészíteni.
- Öntéses eljárás során a diszpergált fázis 1/10-nél nagyobb arányértékét biztosítani kell.
- Amennyiben az **öntéses eljárást** alkalmazzuk, annyiban számolnunk kell az u.n. „**kiszorítási faktor**”-ral.
(Mely leírja, azon mennyiségű kúpmasszát, tömegben kifejezve, melyet a diszpergált fázis kiszorít az öntőformából.)

Előállítás és vizsgálat

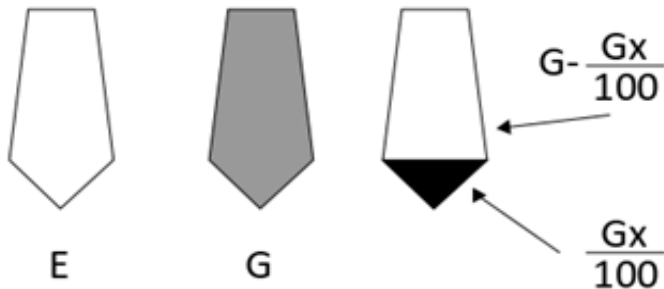
Kiszorítási faktorok

	Butyrum cacao	Adeps solidus
Acidum acetylsalicylicum	0.93	0.85
Barbitalum	0.81	0.72
Balsamum peruvianum	0.83	0.61
Bismuthum subgallicum	0.37	0.35
Camphora	1.49	0.98
Chloralum hydratum	0.67	0.40
Morphin. chlorat.	1.00	0.85
Phenobarbital. natr.	0.84	0.62
Theophyllum	0.60	0.63
Zincum oxydatum	0,20	0.15
Metamizolum	0,88	0,75

Előállítás és vizsgálat

Kiszorítási faktor meghatározása

Kiszorítási faktor meghatározása



$$f = \frac{E - (G - \frac{Gx}{100})}{\frac{Gx}{100}} = \frac{100(E - G)}{Gx}$$

ha $\rho < 1$ akkor $f > 1$

ha $\rho > 1$ akkor $f < 1$

ahol:

E = 1 kúp tömege CSAK az alapanyagból

G = 1 kúp tömege hatóanyaggal

x = a hatóanyag %-os tartalma a kúpban

ρ = a hatóanyag sűrűsége

f = kiszorítási faktor

ahol:

T_m = a szükséges kúpalapanyag mennyisége

E = 1 kúp tömege CSAK az alapanyagból

f_1 = HA_1 kiszorítási faktora

s_1 = HA_1 mennyisége 1 kúpban

f_2 = HA_2 kiszorítási faktora

s_2 = HA_2 mennyisége 1 kúpban

....

f_n = HA_n kiszorításai faktora

s_n = HA_n mennyisége 1 kúpban

Szükséges kúpalapanyag mennyiségének meghatározása

$$T_m = E - (f * s)$$

$$T_m = E - (f_1 * s_1 + f_2 * s_2 + \dots + f_n * s_n)$$

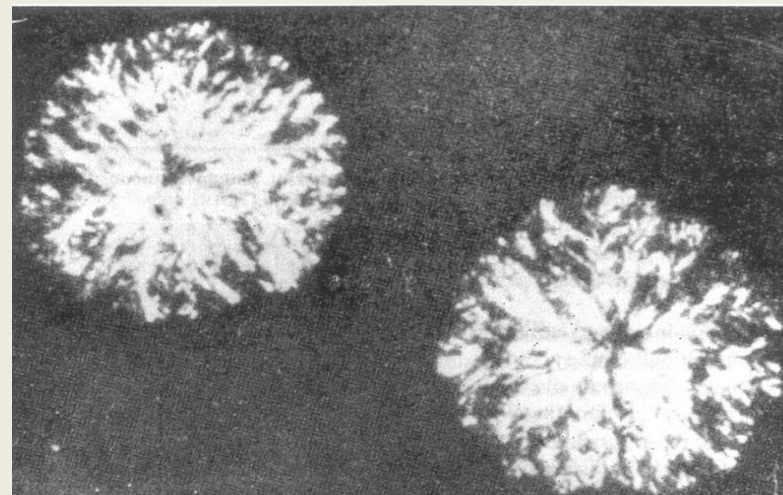
Előállítás és vizsgálat

Butyrum cacao

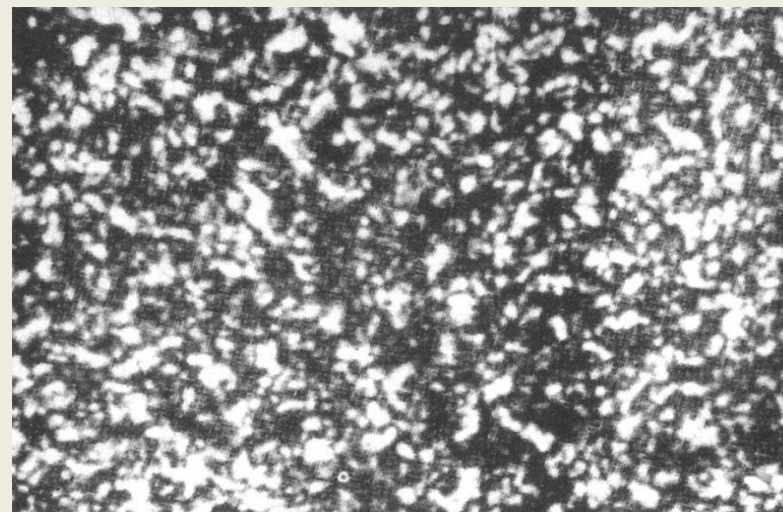
- (kakaóvaj, Oleum cacao, Oleum theobromatis)
- Theobroma cacao (Sterculiaceae)
A Theobroma cacao szárított magvaiból hidegen préselt olaj.
Trigliceridek elegye, mely könnyen avasodik.
- Oldható: éterben, kloroformban, széntetrakloridban
- Tárolás: fedett edényben, fénytől védve.
- Inkompatibilis: lúgokkal

Előállítás és vizsgálat

- Trigliceridek keveréke:
 - Palmitin sav 24%
 - Stearin sav 35%
 - Olaj sav 39%
 - Linol sav 2%
- Hátrányok:
 - polimorfia!!!
 - avasodás
(felületfüggő-reszelt forma!!!)



A stabil (β) módosulatú kakaóvaj mikroszkópos képe

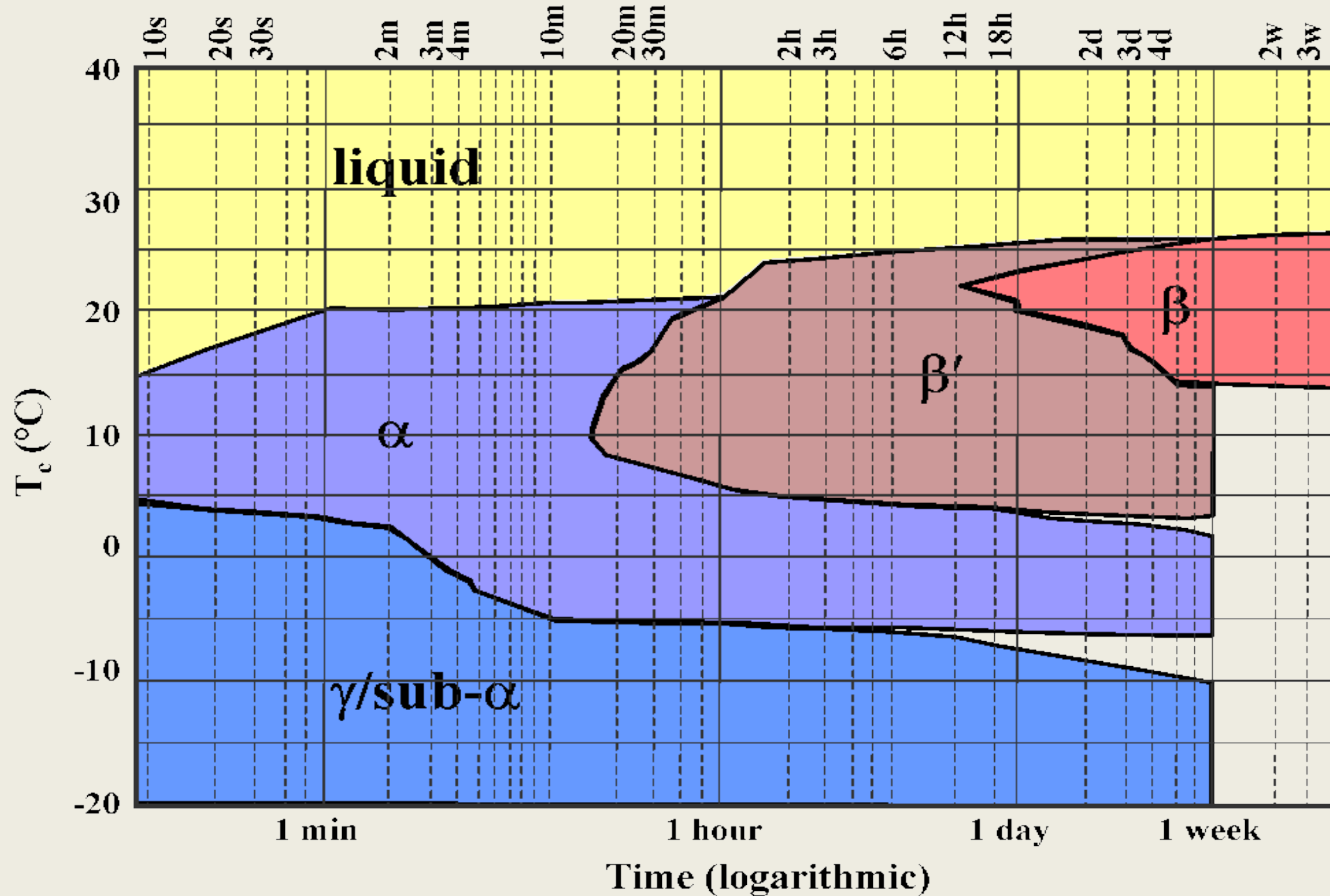


Az instabil (α) módosulatú kakaóvaj mikroszkópos képe

Előállítás és vizsgálat

Olvadáspont és polimorfia		
Jelölési formák		Olvadáspont °C
Wille és Lutton	Vaeck	
I.	γ	17.3
II.	α	22.3
III.	β_2'	25.5
IV.	β_1'	27.5
V.	β_2	33.8
VI.	β_1	36.3

Kakaóvaj polimorfiája



Előállítás és vizsgálat

Adeps solidus

- **tri-,di-** and **monogliceridek** keveréke.
- Előállítása:
 - kiindulási anyag:
pálma olaj, pálma mag olaj, kókuszolaj
(laurilsavban gazdag növényi részek)
 - *szappanosítás*, majd
 - vákuum desztillálással szeparálás
 - újra észteresítés
 - ez az eljárás biztosítja a megfelelő olajsav összetételt is.

Előállítás és vizsgálat

A nevek mögötti számozás jelzi a **szabad hidroxilcsoportok** arányát. Minél nagyobb e szám, annál valószínűbb hidrolízisre érzékeny anyagokkal szembeni inkompatibilitás létrejötte (acetilszalicil sav).

A szilárd zsír nem képes vizet megkötni, vagy felvenni!

Alapanyag	Olvadás pont °C	Dermedés pont °C	Sav szám	Szappan szám	Hidroxil szám
Witepsol W 35 (Adeps solidus 50, Ph. Hg. VII.)	33.5-35.5	27.0-32.0	max. 0.3	225-235	40-50
Witepsol H 32	31.0-33.0	30.0-32.5	max. 0.2	240-250	max. 3
Witepsol S 58	32.0-33.5	27.0-29.0	max. 1.0	215-225	60-70

Előállítás és vizsgálat

- Nincs polimorfia
- A szabad hidroxilcsoportok számosságával kismértékben növekszik a vízmegkötő képesség
- Az olvadáspont a dermedésponthoz közeli
- Butyrum cacao-val egyenértékű kúpalapanyag

Adeps solidus 3

- Telített zsírsavak (C₁₂- C₁₈) trigliceridjeinek keveréke (gyakorlatban elhanyagolható szabad hidroxilcsoport)
- **ASA esetén alkalmazandó!**

Előállítás és vizsgálat

Adeps solidus compositus

- A dezintegráció elősegíthető felületaktív anyagok alkalmazásával. Ezek felelősek rosszul oldódó anyagok oldás elősegítésében, valamint a már oldott anyagok gyorsabb felszívódásában. (teofillin, fájdalomcsillapítók)
- **Adeps solidus compositus (FoNo VII.)**

Adeps solidus 50	95 %
Polysorbatum 20	2.5 %
Polysorbatum 61	2.5 %
- Fedett edényben, fénytől védve tárolandó!

Előállítás és vizsgálat

Massa macrogoli

50 °C feletti olvadásponttal rendelkeznek, azonban hidrofílija miatt **könnyen oldódik**.

Preferált **vaginális** készítmények előállításakor, mert nem okoz kellemetlen érzést, valamint **nincs viaszos maradéka**.

Massa macrogoli (FoNo VII.)

- Sorbitanum laurinum (Span 20) 5%
- Macrogolum 1540 95%

Jól záró edényben, fénytől védve, legfeljebb 1 évig tartható el.

Előállítás és vizsgálat

Magyarországon NEM hivatalos kúpalapanyagok

PEG Macrogol eltérő molekulásúlyú variánsainak elegye

	<u>1.alap</u>	<u>2.alap</u>
• PEG 1000	96%	75%
• PEG 4000	4%	25%
• 1. alap:	-alacsony olvadáspont -gyors h.a.-leadás	
• 2. alap:		-magas olvadáspont -lassú h.a.-leadás

Előállítás és vizsgálat

Glicerinezett zselatin

USP 24:

H ₂ O	10 g
glicerin	70 g
zselatin	20 g



Vaginális készítményeknél különösen preferált
(lokális antibiotikus, progeszteron terápiában)

Előállítás és vizsgálat

Kúpmasszával szemben támasztott követelmények

- meg kell olvadjon 37°C-on vagy fel kell oldódjon a testnedvben
- gyorsan dermedjen
- legyen stabil, polimorfia elkerülése (a tárolás során is)
- viszkozitása, konzisztenciája a célnak megfelelő legyen
- saját HLB értékkel rendelkezzen
- legyen kompatibilis a hatóanyagokkal

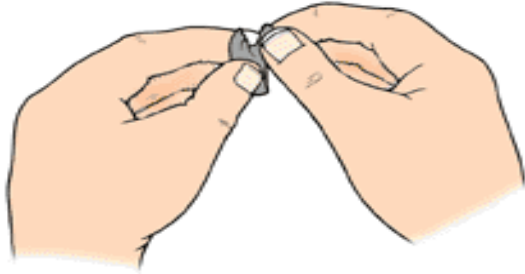
Előállítás és vizsgálat

Kúpmasszával szemben támasztott követelmények

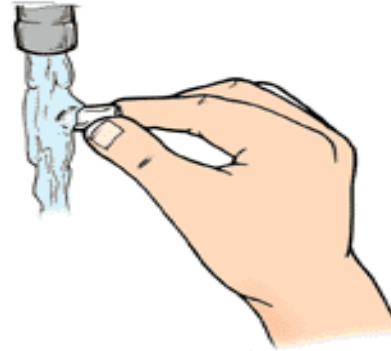
- legyen feldolgozható:
 - öntéssel és
 - préseléssel is.
- ne legyen irritatív vagy toxikus
- gyors dezintegráció
- jó biohasznosíthatóságot biztosítson
- olcsó legyen és elérhető

Rektális készítmények használata

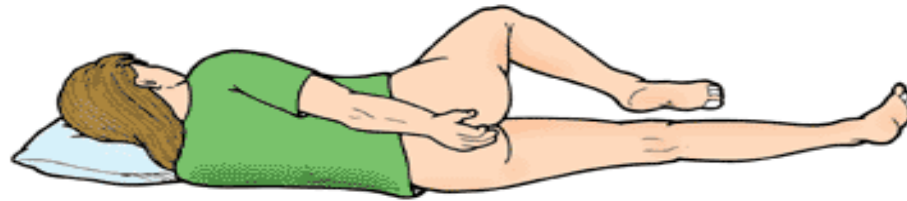
How to Insert a Suppository



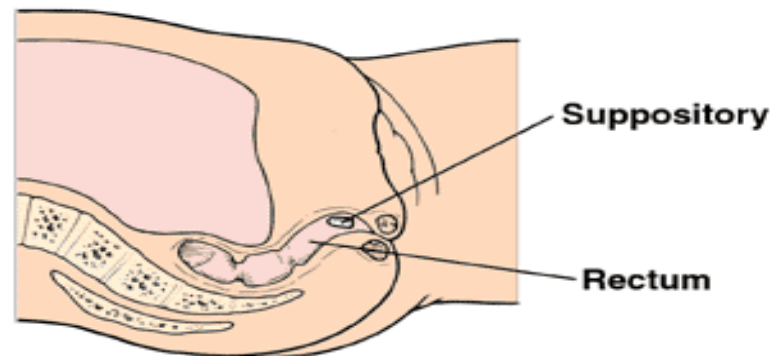
1. Remove foil wrapper.



2. Moisten the suppository with water or water-based lubricating jelly (such as K-Y).

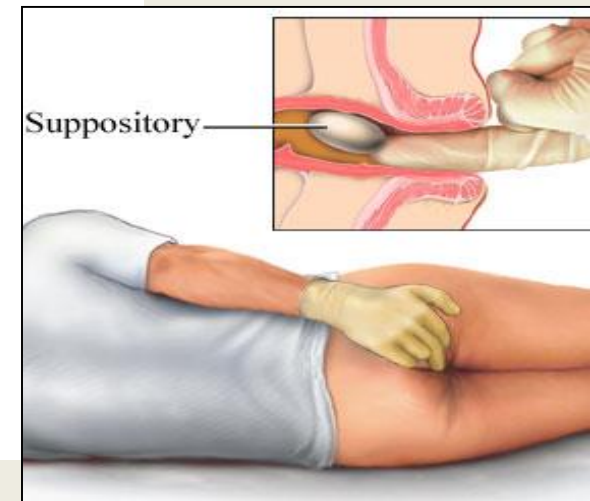


3. Lie on your left side and bend your right knee up toward your chest. Gently push the suppository into your rectum so it is deep enough not to come out.



Suppository

Rectum



Suppository

Vaginális és intrauterin Hatóanyag-leadó rendszerek

A hüvely anatómiája és fiziológiája

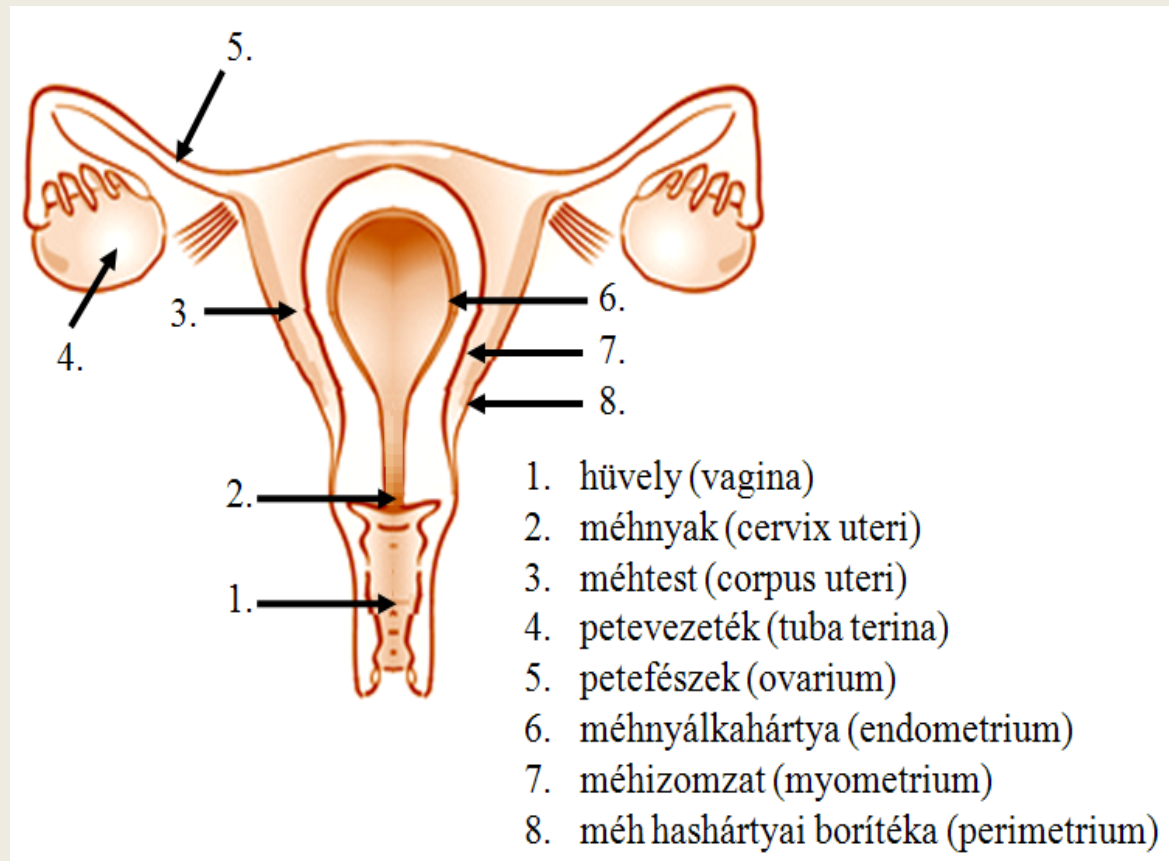
A méh egy üreges, körte-alakú szerv, melynek fala simaizomzattól vastag.

- hossza 9 cm,
- szélessége 5 cm,
- vastagsága 3 cm.

El nem szarusodott sejtréteg borítja.

Megfelelő pH-ját a

Döderlein-fluor biztosítja (*Lactobacillus acidophylus*).



hossz (m)	felület (m ²)	pH
0,09	0,13	7,2

Biofarmáciai vonatkozások

A pálcika alakú baktériumok, a hüvelyhám **glikogénjét tejsavvá alakítják**. Ez a savas vegyhatás szükséges a hüvely nyálkahártyájának védelméhez, valamint a normális körülmények között is állandóan jelenlévő baktériumok és élesztőgombák biológiai egyensúlyának fenntartásához.

Exogén anyagok számára „átjárhatatlan”, azonban néhány anyag, mint **alkaloidok, inorganikus sók, dizinficiensek, szteroidok, prostaglandinok, jód**, néhány **antibiotikum** képes felszívódni.

Az epitél rétegen való áthaladás után érik el a hatóanyagok a vénákban gazdag térséget (plexus venosus vaginalis). Ezek a vena cava inferiorba torkollanak.

Az abszorpció három lehetséges útja:

- **transzcelluláris diffúzió** (lipofil),
- **intercelluláris diffúzió** (hidrofil),
- **vezikuláris** vagy **receptor mediálta abszorpció**.

Számos mikroorganizmus képes befolyásolni a készítmények helyi stabilitását, akár csak a hatóanyagokét.

(pl. Streptococcus, Corynebacterium, Escherichia, Mycobacterium)

Gyógyszerek és készítmények

Gyógyszerek és készítmények

Vaginalia (Ph.Eur. 6)

A vaginális készítmények **folyékony, félszilárd** vagy **szilárd** készítmények, melyek hatás kifejtésére alkalmasak. Egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak a megfelelő masszában.

Gyógyszerformák:

- hüvelykúpok,
- vaginális tabletták,
- vaginális kapszulák,
- vaginális oldatok, emulziók és szuszpenziók,
- hüvely oldatok és szuszpenziók előállítására szánt tabletták
- félszilárd hüvelyi készítmények,
- vaginális habok,
- gyógyszeres tamponok.

Gyógyszerek és készítmények

Vaginális tabletták

- forma és méret eltérő
(kerek, ovális, elliptikus, mandula)
- nem lehet éles széle, éle
- rétegről-rétegre oldódnak

Habképző tabletták



CANESTEN KOMBI 200 mg hüvelytabletták és krém

clotrimazole

Candida albicans okozta
fertőzés helyi kezelésére

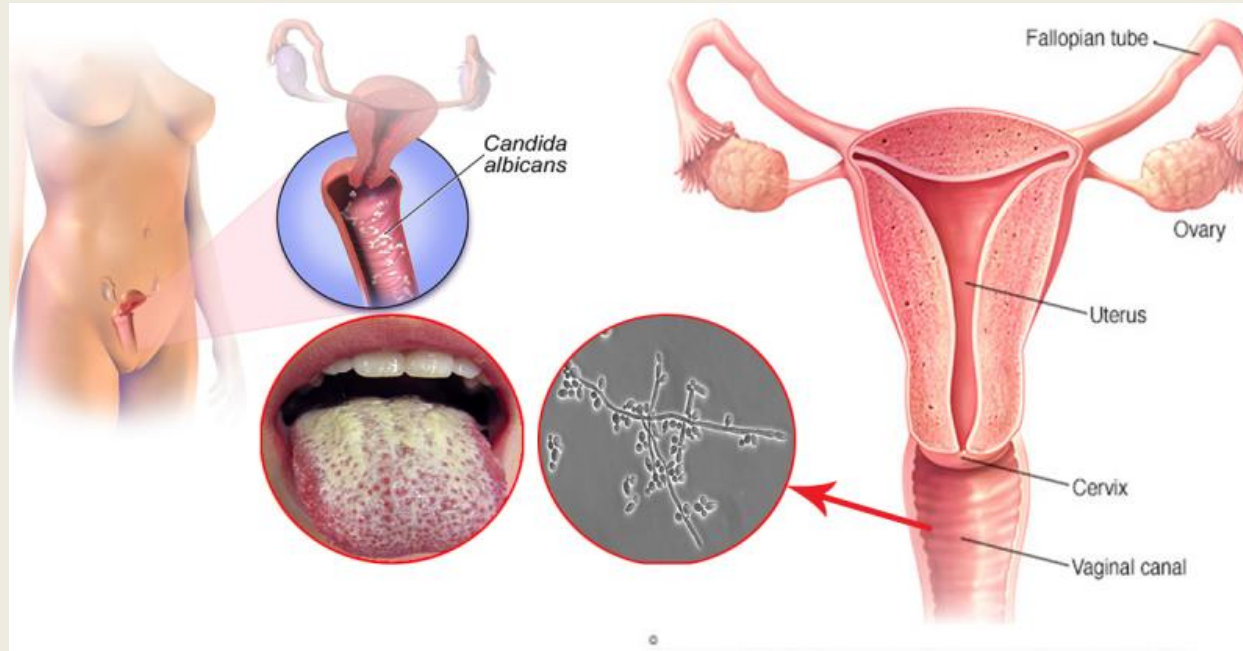


Gyógyszerek és készítmények

Canesten Kombi 200 mg hüvelytabletta és krém

H.a.: Clotrimazole

Candida albicans okozta fertőzés helyi kezelésére.



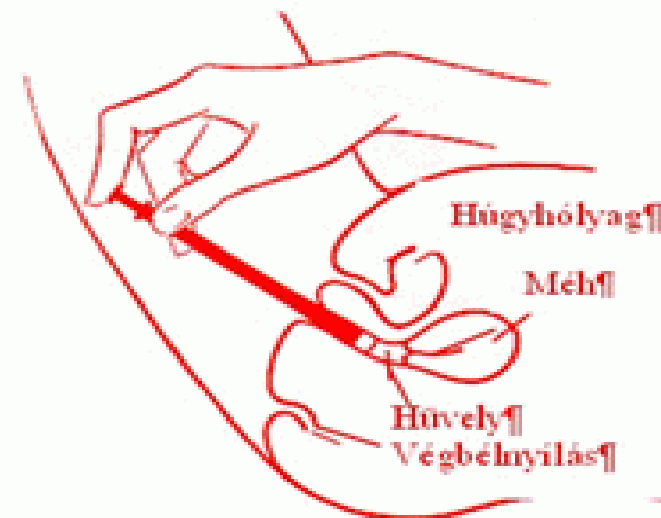
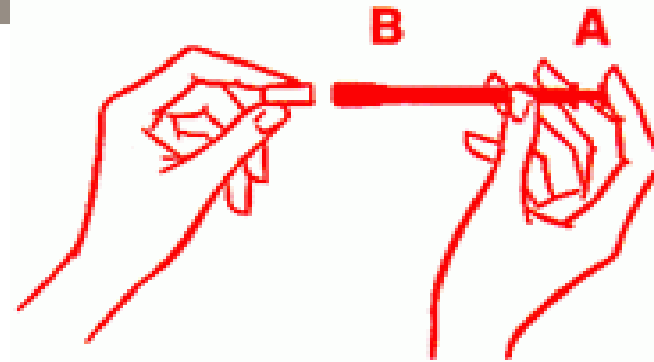
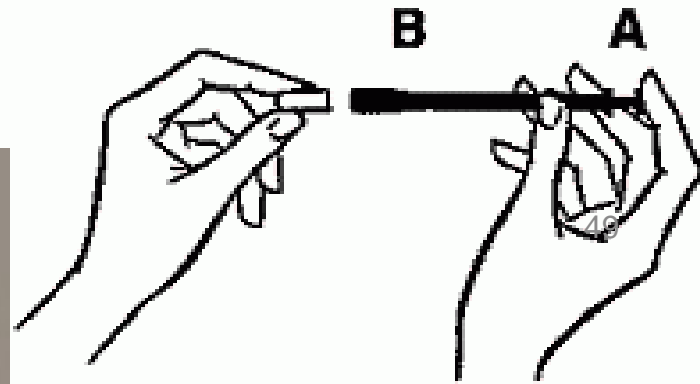
Az applikátor használata:

CANESTEN 100 mg hüvelytabletta

clotrimazole



- Az applikátor végét húzzuk a megfelelő pozícióba.
- Helyezzük a tablettát a másik végébe. A lekerekített végével kifelé.
- A tablettá eltávolítása az applikátorból annak végének megnyomásával történjen.
- Az applikátor segítségével történjék a tablettá bevezetése, mélyen, ajánlott a fekvő testhelyzet.
- Az applikátort meleg de nem forró vízzel kell elmosni



Gyógyszerek és készítmények

Vaginális kapszulák

- lágyszelatin
- tojás alak
- sima felszín
- előny: folyékony vagy félszilárd anyagok is

Hüvelytamponok

- fix dózis
- abszorpciója az abnormális szekréciónak
- gátolja a folyást

Gyógyszerek és készítmények

Hüvely oldatok

- porok, tabletták e célra
- kontraceptív, antiszeptikus,
- irrigálás (II. mikrobiológiai csoport)
- a fiziológiás flóra lemosását okozhatja!
- viszkozitás növelők

Vaginális aeroszolok

- habképző készítmények (kontraceptív)
- megfelelő applikátorral
- késleltetett, megfelelő eloszlás, felszín

Vaginális kenőcsök

- enyhén savas
- o/v

Gyógyszerek és készítmények

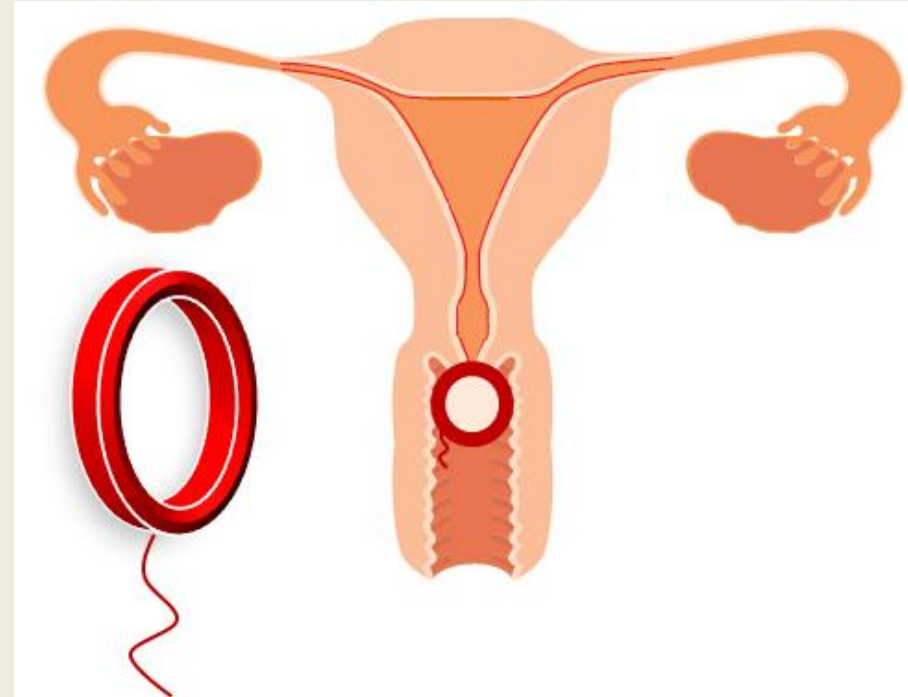
Intravaginális DDS

Estrace VR[®]

ösztrogéntartalmú **gyűrű**.

Csökkenti a szisztémás mellékhatások számát és súlyosságát.

Jól alkalmazható az éjszakai izzadás és számos urogenitális probléma kezelésében.



Estring[®] elasztikus szilikon gyűrűbe inkorporált hatóanyaggal.
3 hónapig aktív marad!

Gyógyszerek és készítmények

Intravaginális DDS

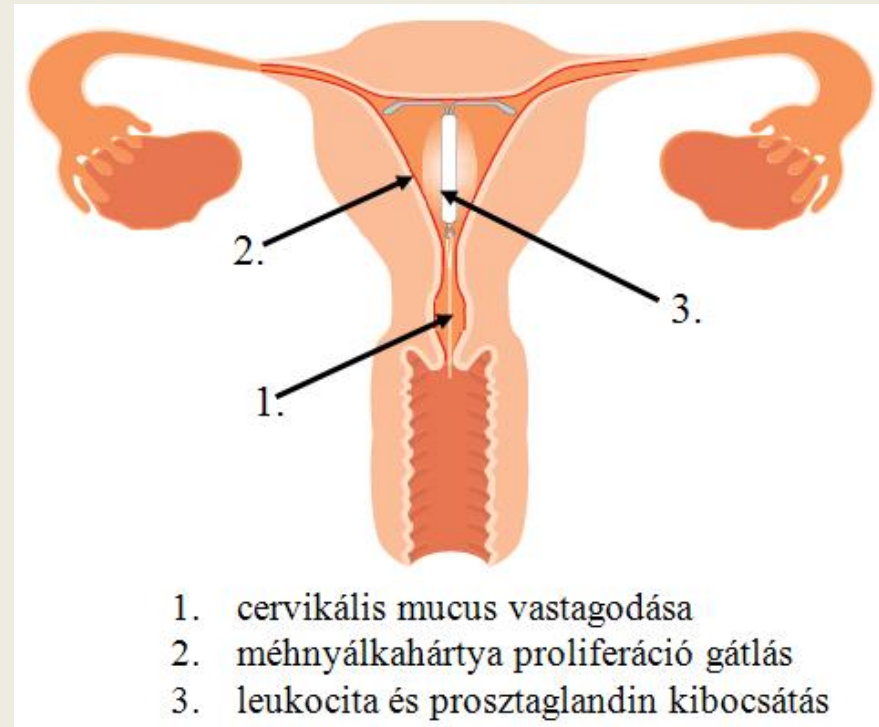
Diafragma, gyűrű, spirál formájában is elérhetőek
Lokális hormonterápiás valósítható meg velük, így gátolva meg a oocita beágyazódását.

Nőgyógyász szakorvos helyezi fel, 5 évig legalább ott marad.

A felhelyezett spirál és a kialakult fertőzések között ellentmondásosak az információk, nincs elég evidencia ezek megítélésére.

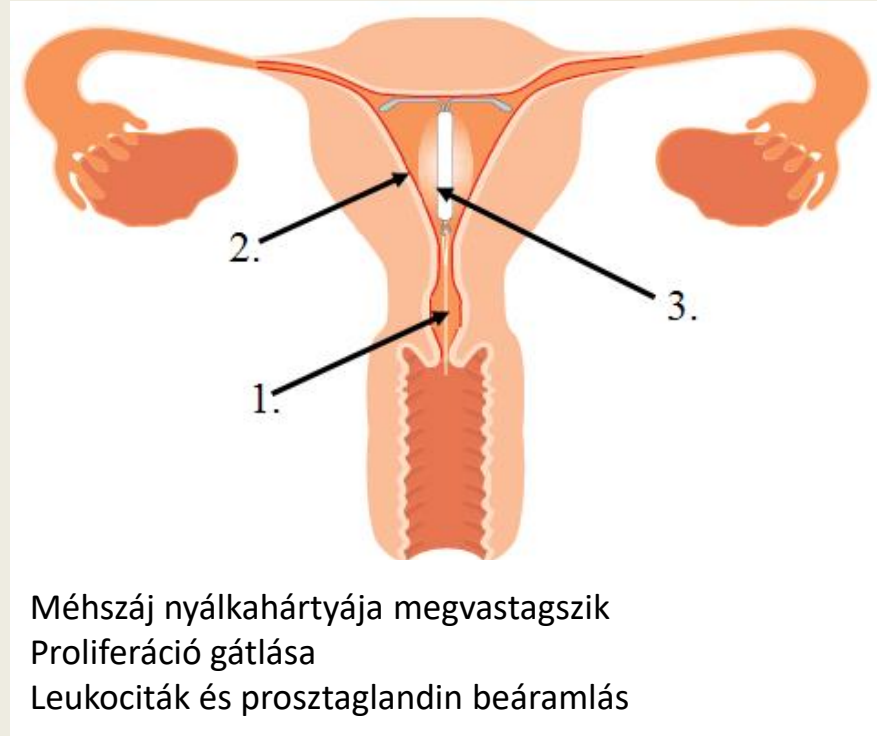
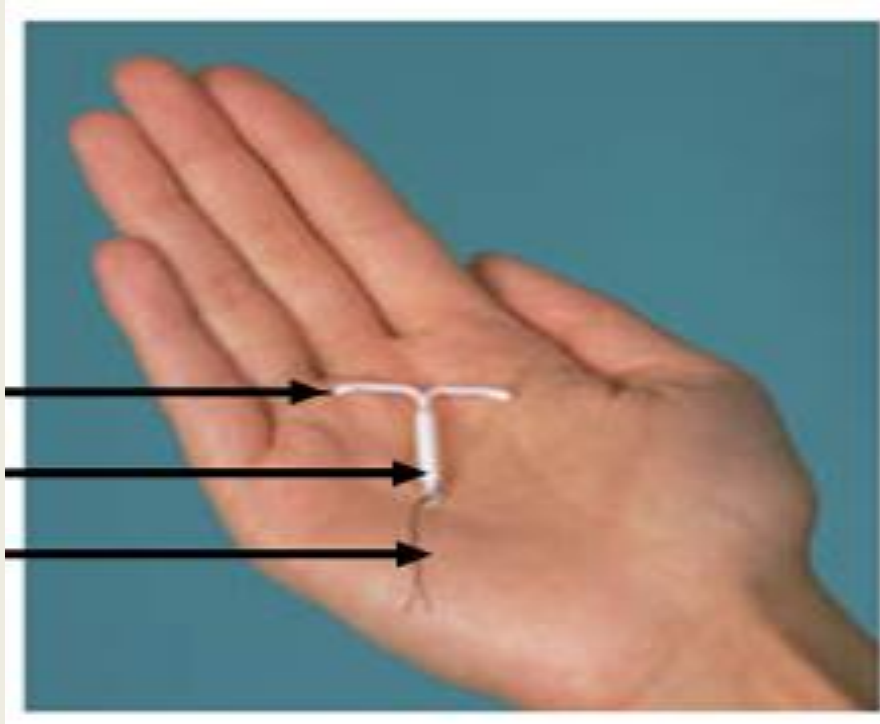
T-alak

A Pearl index 0,2% az első évben, és 0,7% 5 éves időszak alatt.



$$\text{Pearl-index} = \frac{\text{terhességek száma} \times 12 \text{ hónap}}{\text{nők száma} \times \text{hónapok száma}} \times 100$$

Gyógyszerek és készítmények



A Mirena® nem tartalmaz ösztrogént, hanem **levonogestrelt** (progestagen komponens) amely az ösztrogén receptor érzékenységét csökkenti. Kezdetben a hatóanyag-leadás mértéke 20 µg/nap levonogestrel.

Indikációk: kontrceptívumok, menorrhagia (erős-bőséges havi vérzés), endometrium hiperpláziója, Hormone Replacement Therapy

Vége az első résznek!

Köszönöm a figyelmet!