



*SEMMEIWEIS EGYETEM FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS INTÉZET,
1089 BUDAPEST, NAGYVÁRAD TÉR 4.

**SEMMEIWEIS EGYETEM GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZET, 1092 BUDAPEST, HÖGYES ENDRE U. 7.

AZONOS ÉS MÉGIS MÁSZ

KÜLÖNBSÉGEK A BIOEKVIVALENS KÉSZÍTMÉNYEK ÖSSZETÉTELÉBEN

DR. KALÁSZ HUBA*–DR. ANTAL ISTVÁN**

1. Bevezetés

Igen ritkán fordul elő, hogy a szervezetbe jutó gyógyszer csak a hatóanyagot (farmakont) tartalmazza. A gyógyszernek a gyártás helyétől és idejétől bomlás nélkül kell eljutnia az alkalmazás helyére és pillanatához. A tablettákat (és minden egyéb gyógyszerformát) napokat, esetleg éveket tárolják, amíg sor kerül alkalmazásukra. Az egyes adalékanyagok a gyógyszerek bomlás nélküli tárolását biztosítják, vagy szervezetbeni sorsát befolyásolják, ideértve a felszívódást, a szervezeten belüli eloszlást, metabolizmust és kiürülést. A gyógyszerészeti segédanyagok (excipientek) a gyógyszerek integráns részei.

Felhasználási céljaik alapján a segédanyagok következő csoportjait különböztetjük meg:

- Antioxidánsok
- Bevonóanyagok
- Emulgensek
- Íz- és szagjavítók
- Kenőcskészítés alap- és segédanyagai
- Konzerválószer
- Konzisztenciát befolyásoló, viszkozitást növelő, géllé képező anyagok
- Köötőanyagok
- Kúp készítés alap- és segédanyagai
- Oldódást elősegítő anyagok
- Oldószer
- Tompító és tonizáló anyagok
- Propellensek
- Sűrűsödést csökkentő, tapadást gátló anyagok
- Szétesést elősegítő anyagok
- Töltőanyagok

Fontosságuknál fogva az antioxidánsok első helyen történnek megemlítésre [1]. Az antioxidánsokat a könnyen oxidálódó ható- és segédanyagok oxidációs jellegű bomlásának megakadályozására vagy az oxidáció lassítására alkalmazzák. A gyógyszerek esetében általában kétféle antioxidáns excipiens szükséges,

melyek egyike a tulajdonképpeni antioxidáns, a másik pedig a szinergens. Ez utóbbi szerepe is igen fontos, mert a szinergens teszi az oxidáció következtében hatástalanná vált antioxidáns ismét aktívvá. A gyógyszeriparban gyakran használt antioxidánsok közé tartoznak a butilhidroxianizol (BHA), a butilhidroxitoluol (BHT), galluszsav-etil-észter, galluszsav-propil-észter, guajárecetsav, tokoferol. Szinergensként is használják az aszkorbinsavat, fumársavat, maleinsavat és citromsavat. A fenolszármazékok antioxidánsként való alkalmazása igen elterjedt mind a gyógyszeriparban, mind az élelmiszeriparban. Az antioxidáns hatás valószínű folyamata az, hogy fenoxilgyök képződik, mely a fenollal stabil rendszert képez. A szinergens ennek adja át hidrogénjét, azaz visszaalakítja az aktív állapotot.

Alapvetően fontos kérdés, hogy a bioekvivalencia pontosan mit jelent. A biológiai ekvivalencia nemcsak azonos hatóanyagtartalmat követel meg, hanem a hatóanyag szervezetbeni sorsának is azonosnak (pontosabban: nagyon hasonlóknak) kell lenni. Ez a kívánalom azonban csupán a gyógyszerek alkotórészeinek a hatóanyag sorsára, illetve a kezelés során egy bizonyos populációra való hatására vonatkozik.

A közelmúltban néhány új szimvasztatin-tartalmú tablettát került forgalomba. Ez kézenfekvő lehetőséget biztosított néhány fontos adalékanyag, például az aszkorbinsav- és BHA tartalom meghatározására.

2. Anyagok és módszerek

Négy különböző gyár által előállított, simvastatin tartalmú tablettát vizsgáltunk. Ezek a:

- Sidor, 20 mg filmtabletta, Hexal AG, Németország
- Simvacol, 20 mg filmtabletta, Biogal Gyógyszergyár Rt., Debrecen, Magyarország
- Simvor, 20 mg filmtabletta, Ranbaxy Laboratories Limited
- Zocor, 20 mg filmtabletta, Merck Sharp Dohme B.V. Haarlem, Hollandia.

A simvastatin és az aszkorbinsav **kioldódását** szabványos forgókosaras kioldás vizsgáló készülékkel, 37 °C-on, 900 ml oldattal végeztük. A tabletták dezintegrálódása félóra után teljes volt.

Simvastatin esetében a kioldást SDS (nátrium-dodecilszulfát) tartalmú, pH 7-re beállított pufferrel végeztük. A mintavételek 0,5, 2 és 4 óra elteltével történtek, és telítési görbének feleltek meg. A 4 óra eltelte utáni értéket tartottuk irányadónak.

Aszkorbinsav esetén a kioldás 0,1 N sósavval történt. Mintavétel után tárolásuk –20 °C-on történt, közvetlenül a mérés előtt olvasztva fel azokat. A minták aszkorbinsav tartalma 1 óránál mutatott maximumot, ezeket az értékeket átlagoltuk.

A butilhidroxianizol kioldása a dörzsmozsárban elporított tabletták acetonitril-vizes puffer 3:1 arányú elegyében való 5 perces ultrahangos kezelésével történt.

A táblázatban megadott tartalom-értékek 12–12 tabletta vizsgálatánál kapott átlagok.

A hatóanyag tartalom mérése HPLC (nagyhatékony-ságú folyadékromatográf) elválasztás és UV detektálás segítségével történtek, validált körülmények között.

3. Eredmények

Valamennyi gyártmány esetén egy-egy tabletta simvastatin tartalma 20 mg volt.

Mind a négy típusú tabletta hatóanyagtartalma gyakorlatilag azonos volt. A tabletták tömegét tekintve (1. táblázat) a Simvor és a Zocor közel azonos méretű volt, a Sicor mérete mintegy 39%-kal, a Simvacol tömege pedig több, mint a duplája volt a Simvor vagy Zocor tömegének. A Simvacol tablettának nemcsak a tömege, de aszkorbinsav- és BHA tartalma is lényegesen meghaladja a többi tabletta hasonló excipienseinek ilyen összetételét.

4. Értékelés

A Magyar Gyógyszerkönyv [2] egyértelműen deklarálja, hogy: „Az egyes gyógyszerformák kialakításához csak olyan engedélyezett segédanyagok (vivőanyagok, oldószeres, ízesítőanyagok, engedélyezett színezékek, festékek és tartósítószeres stb.) használhatók, melyek az alkalmazott mennyiségben a szervezetre nem ártalmas

szerek és a gyógyszerkészítmény terápiás hatását nem befolyásolják kedvezőtlenül. A segédanyagok mennyisége nem haladhatja meg a feltétlenül szükséges mennyiséget”.

A tabletta vizsgálatánál azonban általában nem szigorú követelmény az excipiens vagy az excipiensek mennyiségének vizsgálata, az egyes gyógyszerek melletti kísérő nyomtatványok csupán a fontosabb excipiensek nevét (esetleg a hivatalos név szinimomáit is) említik, a tablettában lévő mennyiséget azonban nem. A biológiailag ekvivalens gyógyszerek esetében is csupán a hatóanyag mennyiségét és farmakokinetikáját vizsgálják, a megfelelő kinetikai paramétereknek általában 20%-nál kisebb eltérést szabad mutatniuk.

Egyes tanulmányok szerint az excipiensek mennyisége rendkívül fontos, hiszen azok túladagolása nem kívánt mellékhatásokkal járhat. A túladagolásnál figyelembe kell venni, hogy azonos adalékanyagok (például butilhidroxianizol) számos élelmiszerben is vannak, ahol hasonló funkciót töltenek be, ugyancsak antioxidánsként szerepelnek.

Az Európai Unió irányelvei [3, 4] megadták az élelmiszerekben használt édesítőszeres, színezőanyagok és egyéb adalékanyagok megengedett maximális mennyiségét (maximum permitted level, MPL), illetve az elfogadható napi felvehető mennyiséget (acceptable daily intake, ADI).

Az egyes excipiensek farmakológiai és toxikológiai hatását számos közlemény részletezi. Toxikológiai méréseknél (természetesen) az ajánlott napi dózis többszörösét alkalmazzák, hogy a nemkívánatos és elkerülendő hatásokat kiváltsák. A gyógyszerekkel a szervezetbe kerülő adalékanyagok mennyisége és az élelmiszerek azonos adalékanyagainak hatása kumulálódik.

A butilhidroxianizol és butilhidroxitoluol az 1950-es évek óta általánosan használt antioxidánsok, melyeket főleg zsírok és egyéb élelmiszerek tartalmaznak [5, 6].

A butilhidroxianizol túladagolás egyik legsúlyosabb mellékhatása lehet az apoptosis (programozott sejthalál) fokozása [7]. Mint minden hatás, ez is dóziszfüggő. A butilhidroxianizol alacsony (200 µM-nál kisebb) koncentrációban sejt kultúrában elősegítette a patkány hepatociták detoxikálását elősegítő II-fázisú enzimek indukálását, ezáltal előnyös volt. Magasabb koncentrációban azonban in vitro kísérletekben toxikus hatást mutattak ki a patkány hepatociták esetében, a hatás mechanizmusával kapcsolatban szignifikáns volt a

1. táblázat

Tabletta	Átlagos tömeg (mg/tabletta)	BHA kioldódás (µg/tabletta)	Aszkorbinsav kioldódás (mg/tabletta)	BHA per Simvastin x 1000
Sicor 20 mg	285,637	45,425	4,72	2,656
Simvacol 20 mg	413,625	81,988	11,62	4,789
Simvor 20 mg	206,366	54,645	5,25	3,192
Zocor 20 mg	204,999	41,719	5,15	2,378

citokrom c közvetlen felszabadítása és ezáltal a kaszpáz 9 majd kaszpáz 3 indukálása.

Botterweck és munkatársai [8] nem találtak szignifikáns összefüggést a gyomorrák rizikó és a BHA illetve BHT táplálékkal való felvétele között. Vizsgálataikat igen nagyszámú, 55 és 69 éves kor közötti páciensen (120 852) végezték.

Az Olaszországban végzett vizsgálatok alapján megállapították, hogy a BHA, eritorbsav és gallátok esetében még nem valószínűsíthető az ADI túllépése. A BHA-hoz nagyon hasonló szerkezetű és hatású butilhidroxitoluol (BHT) esetében a ADI határt nagy valószínűséggel jelentősen túllépték. Három olyan élelmiszer-csoport volt, melyek az antioxidáns élelmiszer-adalékanyagok esetében azok jelentős részét (mintegy háromnegyedét) adták. Ezek az élelmiszercsoportok a (1) tézstafélék, sütemények, kalácsok, kekszek, kétszersültek, (2) rágógumik, (3) növényi olajok, margarin [3]. Amennyiben azonban az ún. napi felvétel elméleti maximumát (theoretical maximum daily intake, TMDI) számítják, illetve viszonyítják a napi felvehető mennyiséghez, akkor a BHT igen jelentősen túllépi, míg a BHA eléri az elfogadható napi felvehető mennyiséget. Ez egyértelműen azt jelenti, hogy a BHA – BHT típusú antioxidánsok terhelése óvatosságot igényel, és sem az élelmiszerekkel, sem a gyógyszerekkel a szükségesnél több BHA – BHT szerkezetbe juttatása nem javasolható.

Ritka, mindössze néhány esetet találtak, akik BHA-ra allergiát mutattak. Két páciens esetét vizsgálták Orton és Shaw [9] Timodin® krém használata során. Érdekes módon, ezek a páciensek sem mutattak allergiás reakciót analitikai tisztaságú BHA-ra, azonban pozitív reakciót adtak gyógyszerészeti alkalmazású BHA-ra.

E vizsgálat egy másik eredménye a tabletták méretének jelentős különbözősége. Malveau és munkatársai [10] kimutatták a tabletták méretének jelentőségét mágneses magrezonancia képalkotás (nuclear magnetic resonance imaging, NMRI) segítségével. A tabletták mérete jelentősen befolyásolta azok vízfelvételeit illetve vízben való duzzadását. Ezeket a vizsgálataikat gravimetriás mérésekkel is igazolták. A tabletták mérettől függő vízfelvétele, duzzadása és hatóanyag-leadása különösen a kontrollált hatóanyag-leadású tablettáknál fontos, de minden tablettánál okozhat minimális különbséget.

5. Következtetések

Bioekvivalens készítmények esetében közel azonos hatóanyag-tartalom mellett meglepően nagy különbségeket találhatunk az excipients tartalomban, méret-

ben stb. Különösen az antioxidáns BHA tartalmuk lehet jelentős, amennyiben a páciensek egyéb olyan termékeket is fogyasztanak, melyek BHA tartalma számottevő. Mindezen különbségek jelentősége a készítmények hatása/mellékhatása tekintetében azonban ma még nem egyértelmű, és további vizsgálatokat igényel.

IRODALOM

- [1] Marton S, Hajdú M és Vajdáné-Benedek V: Segédanyagok a gyógyszer-technológiában, Semmelweis Egyetem Képzéskutató, Oktatótechnológiai és Dokumentációs Központ kiadványa, Budapest, 2000.
- [2] Magyar Gyógyszerkönyv, VIII. Kiadás, Országos Gyógyszerészeti Intézet és Medicina, Budapest, 2003.
- [3] Leclercq C, Arcella D és Turrini A., Estimates of the theoretical daily intake of erythorbic acid, gallates, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) in Italy: a stepwise approach. Food and Chem Technol 2000; 38: 1075-84.
- [4] Mutschler E Schäfer-Korting A, Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; 1996 p. 38.
- [5] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 40. Some Naturally occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. Butylated Hydroxyanisole (BHA), International Agency for Research on Cancer, Lyon; 1986, pp. 123-159.
- [6] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 40. Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. Butylated Hydroxytoluene (BHT), International Agency for Research on Cancer, Lyon; 1986, pp. 161-206.
- [7] Yu R, Mandlekar S Kong, A-NT Molecular Mechanisms of Butylated Hydroxyanisole-Induced Toxicity: Induction of Apoptosis through Direct Release of Cytochrom C. Mol Pharmacol 2000; 58: 431-437.
- [8] Botterweck AAM, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, van den Brandt PA, Intake of Butylated Hydroxyanisole and Butylated Hydroxytoluene and Stomach Cancer Risk: Results from Analyses in the Netherlands Cohort Study. Food and Chem Toxicol 2000; 38: 599-606.
- [9] Orton DI Shaw S, Allergic contact dermatitis from pharmaceutical grade BHA in Timodine®, with no patch test reaction to analytical grade BHA. Contact Dermatitis 2001; 44: 191-2.
- [10] Malveau C, Baille WE, Zhu XX, Marchessault RH, NMR Imaging of High-Amylose Starch Tablets. 2. Effect of Tablet Size. Biomacromol 2002; 3: 1249-54.

ÖSSZEFOGLALÁS

Bioekvivalens készítményeket vizsgáltunk. A hatóanyag közel azonos mennyisége mellett lényeges különbségeket találhatunk a tabletták tömegét tekintve. Hasonlóan, a tablettákban lévő antioxidáns excipients mennyisége is lényegesen különbözött.

Dr. med. habil Kalász Huba tudományos tanácsadó, telefon: (30) 274-7486, fax: 220-3580, e-mail: Kalhub@pharma.sote.hu

Dr. pharm. habil Antal István egyetemi docens, telefon: 217-1222, fax: 217-0914