

Gyógyszerészdoktori értekezés

Készült

a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében
Igazgató: Dr. Kedvessy György egyetemi tanár

Formába öntéssel készülő szuszpenziós kupok előállítása
figyelemmel a hatóanyag egyenletes eloszlására

Irta

R E G D O N G É Z A

okl. gyógyszerész
egyet. tanársegéd

Szeged

1961

b 5006



E - 232

KUPOK KÉSZÍTÉSÉNEK TECHNOLOGIÁJA TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉSBEN

Szemlélet a suppositorium-ok terápiajáról

Az alapanyag szerepe

Rövid és részletes történeti összefoglalók egész sorát olvashatjuk a kupok gyógyászatban történő felhasználásáról. /Tschudi-Steiner [1], Ozetsch-Lindenwald [2], Diepgen [3], Novotny [4] stb./ Szinte minden kupokkal kapcsolatos kutatási közlemény legalább néhány szóval ismerteti a gyógyszerformának az utóbbi évtizedekben jelentős mértékben megnövekedett szerepét a gyógyításban.

A végbélkup mint gyógyszerforma már az ó-egyiptomiaknál és Mezopotámiában is nagy jelentőséggel bírt, de az indiai ósi feljegyzésekből is kitűnik, hogy már abban az időben is gyógyítottak kupokkal.

Hippokrates és iskolája is alkalmazta a rektális terápiát, a hátramaradt iratokból viszont nem derül ki világosan, hogy a végbélnek helyi megbetegedésére, vagy távolhatás elérése céljából, egy egész testre gyakorolt hatást vártak-e ettől a gyógyszerformától.

Dioscorides már különböző indikációkra, különböző összetételű kupelőiratokat, recept összetételeket javasol. Így pl. erős és tartós altatóhatás elérésére máknagy- és mandragóralevél-kivonataiból készült kupokat ajánl.

Mintegy két évszázaddal később Galenus a kupokat csak mint hashajtószert alkalmazza. Hashajtó gyanánt szappant, továbbá hagymát és más növényi drogot használ. Galenus el-

sőnek írja le a mai napig is használatos szappankupokat, mint a bélkiürítés egyik kiválóan bevált lehetőségét.

Részletes adatokat a kupokról Galenus kortársa, az ephesosi Rufus hagyott hátra. Rendkívül érdekesek azok az adatok, amelyek a kupok nagyságára, előállítására és alapanyagára vonatkoznak. Nagyságuk a két véglet között ingadozik, hiszen szondafej nagyságtól a 20 g-ig terjedő súlyú kupokról is tesz említést, amely az egész végbelet kitölti. Kupalapanyagként bizonyos növények gumigyantáját, szappant, hagymadarabkákat, magvatlanított mazsolát, fűgét stb. említ. A kupok nagy részénél fontos alkotórészként szerepel a gyapjufonál, széttépett selyem vagy lenfonalak, amelyeket részben átitattak a különböző gyógyszeres oldatokkal és így gyógyszerhordozókként szolgáltak, részben pedig az araboknál Avicenna és Al Abbas leírásaiból ismerünk egy olyan gyógyszeres pálcikát, amely szezámolajban oldott ópiumot tartalmazott és a pálcika egy olyan fonállal volt ellátva, amelynek segítségével ki lehetett húzni, óránként újra bekenni és újra bevezetni. Gyakran a beledolgozott fonálnak az volt a feladata, hogy megakadályozza a kupnak a bél felső része felé vándorlását. Ebben az időben a gyógyszeres oldatokkal átitatott rongyok is használatosak voltak a rektális terápiában. Aranyérbántalmak ellen használták pl. az alábbi "rongy-suppositorium"-ot. Tartalma fehér viasz, rózsaoaj, tragakanta, tömjén és aloe.

Az arabok és a középkor gyógyászatában kevéssé alkalmazták ezt a gyógyszerformát, csak a salerno-i iskola szentel neki fokozott figyelmet.

Paracelsus is csak röviden említi meg a kupokat és csak enyhe hashajtóként szappankup alakjában ajánlja.

Az alapanyagok és az előállítás technikájára vonatkozóan Galenus óta kevés változás állapítható meg egész a

XVIII. századig. Hiszen az alapanyagként az eddig említettéken kívül még csupán szalonnát, állati faggyukat és gyertyaviaszt használtak, a kupokat pedig a gyógyszerész ügyes kezei formálták.

Jelentős fordulat állt be a XVIII. században, amikor megismerik a kakaóvajnak, mint alapanyagának használatát. A kakaóvajnak kupalapanyagként való feldolgozását Czetsch-Lindenwald /2/ szerint Antoine Baume francia gyógyszerész 1766-ban alkalmazta először a recepturában. Említésre méltó adat azonban, hogy a kakaóvaját már 1697-ben Homburg leírásában is olvashatjuk, aki ajánlja mint izolált nyersanyagot a kupok készítéséhez. A kakaóvaj széleskörű felhasználása a gyógyszerészek körében lassan talál elfogadásra, ezt valószínűleg a messzi országokból importált kakaóbab magas ára okozta.

A XVIII. és XIX. század fordulóján a rektális gyógyszeres terápiában kiemelkedő szerepet játszott a beöntés. /Krisztírozás./ Ebben az időben a kupok használata kissé háttérbe szorult.

A glicerinkupokat gyógyászati felhasználásra először Boas ajánlotta 1888-ban.

Ezek az új kupalapanyagok /kakaóvaj, glicerines kup/ természetesen az előállítás technikáját is jelentős mértékben megváltoztatták - hiszen mint említettem - a XVIII. századig csak kézzel való formálással készültek a kupok.

A kupoknak öntéssel való előállítására már a XVII. század végén használtak ugyan fából készült kiöntő formákat, de ez széles körben még nem nyert alkalmazást.

1872-ben szerkesztette Schmidt /Esenkoben/ a kupkészítéshez az első présformát. Ez csak egy kup előállítására szolgált és fából készült. Később 1884-ben Kunzer gyógyszerész által készített présforma is szintén fából készült.

A XIX. század végén készítették el először és alkalmazták is a mai napig is használatos fémből készült kiöntőformát.

Figyelemreméltó az a tény, hogy a XIX. században sem tudott érvényre jutni az a nézet, hogy a gyógyszereknek kupok formájában történő alkalmazása esetén az egész szervezetre, vagy csak egy bizonyos szervre lehet hatást gyakorolni. A gyógyszerek rektális adagolásában egészen a XX. századig csak a helyi hatás érvényesült. Így még a múlt században is a végbélkupok jelentősége kicsiny volt, ugyanis csupán hashajtó hatást, edző, összehúzó, aranyér elleni kezelést lehetett velük elérni.

Állatkísérleteken és embereken szerzett kísérleti tapasztalatok, amelyek a rektális digitális-terápia sikerét igazolták, a kupoknak mint gyógyszerformának az értékét közismertté tették. Ezek a vizsgálatok arra indították a századforduló neves kutatóit, orvosait, hogy erőteljesen fellépjenek a kupok használata érdekében.

Sops /5/ részletesen ismertette a végbéltájék anatómiai viszonyait. Legutóbb Welf-Heidegger is felhívta a figyelmet a végbél vérellátására, amelynek az ismerete nélkülözhetetlen a végbél-terápiánál a gyógyszeranyagok felszívódási utjai szempontjából. A gyógyszerek a végbélből közvetlenül a végbél nyálkahártyáján keresztül szívódnak fel, ami a hatóanyagoknak a véráramba való gyors bejutására rendkívül alkalmas.

A korábbi szemlélet szerint a kupok hatóanyagainak felszívódása a rectum-ból minden esetben a Vena portae és a máj megkerülésével történt és ez a nézet hosszú ideig érvényben is volt. Az utóbbi 10-15 évben végzett kísérletek tisztázták ezt a kérdést teljesen, ugyanis újabb kiderült, hogy a végbélből felszívódó gyógyszer csak részben jut a nagy vérkörbe a máj megkerülésével.

Már 1950-től kezdve a gyakorlati gyógyszerészet majdnem minden tankönyve Kern /6/, Wojahn /7/, Gstimier /8/ és számos újabb közlemény is hangsúlyozza, hogy az anális tájékon adott gyógyszerek a végbél véna rendszerén át közvetlenül a nagy vérkörbe jutnak és így elkerülik a máj méregtelenítő hatását. Ezért hatásuk gyorsabb és erőteljesebb, mint a szájon át való bevételnél. A per os adagolásnál ugyanis a gyógyszerek a gyomor sósav és fermentumok befolyásának vannak kiszolgáltatva. A rendeltetési helyre pedig csak a májon való áthaladás útján jutnak a gyógyszerek, gyakran a méregtelenítési folyamatok által egészen megváltoztatott formában.

Röntgen, valamint radioaktív izotópokkal végzett vizsgálatokkal megállapították, hogy a rectum-ból a gyógyszer nem minden esetben a máj megkerülésével jut a nagy vérkörbe. Erre több irodalmi adat is utal, pl. Kedvessy /9/, Takács /10/, Zathurecky /11/, Kun /12/ stb. A felszívódás útja elsősorban függ a felszívódás helyétől, azaz hogy a végbél melyik szakaszában helyezkedik el a kúp és így melyik szakaszból szívódik fel a hatóanyag.

A rektális gyógyszeres terápiában igen fontos a rectum véna hálózatának ismerete és ennek technológiai hasznosítása. Ezért röviden célszerűnek látszik a rectum anatómiai viszonyait ismertetni.

A rectum az embernél 12-15 cm hosszú, ebből 2-3 cm a végbél alsó anális szakasza és 10-12 cm a felső, medence táji szakasza. Az anális rész egy 1 cm-es bőrös szakaszra és egy 2 cm-es nyálkahártyás szakaszra oszlik. A végbelet igen gazdagon behálózó véna rendszerből csak az anális részben levő vénahálózat /plexus rectalis/ útján jut a gyógyszer a máj megkerülésével a nagy vérkörbe.

A Venae anales juttatják el a gyógyszert a Vena iliaca interna-ba, ez pedig a Vena cava caudalis-ba. A Vena

cava caudalis gyűjti össze az alsó végtagok, a medence és a hasüreg vándit.

A rectum középső és felső szakaszából, tehát a medence felé eső részből a visszerek a májon keresztül viszik a gyógyszert a nagy vértörbe, ugyancsak a Vena cava caudalisba. Ez esetben a gyógyszer sorsa megegyezik a per os bevitt gyógyszerével.

A rectum középső és felső szakaszából a vér a resorbeált hatóanyagot a Vena rectalis cranialis-on, majd a Vena mesenterica caudalis-on keresztül a Vena portae-ba, majd onnan a májba juttatja. A májból a Venae hepaticae-n keresztül jut a felszívódott hatóanyag a Vena cava caudalis-ba, majd annak segítségével a rendeltetési helyére.

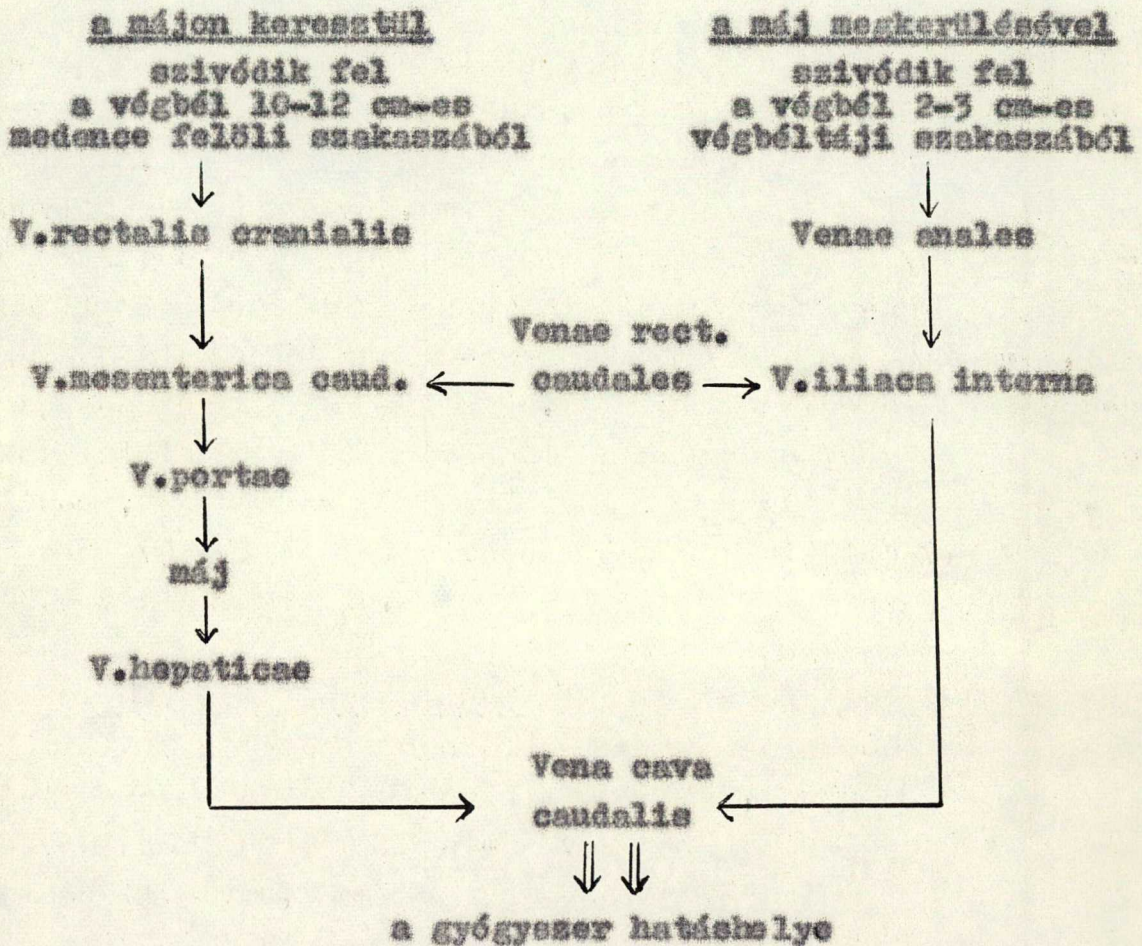
A végbélből felszívódó gyógyszer útját a 7. oldalon lévő vázlat mutatja.

Quevauvillier és Jund /13/ kakaóvajból és bárium-sulfátból készítették kupokat és röntgen ellenőrzéssel kísérleti személyek egész során kimutatták, hogy a kup tömege olvadáskor legalább 6 cm-re van a végbélnyílástól. Ezzel bizonyítva van, hogy a gyógyszer a végbélnek ezen a helyén is szívódik fel és legnagyobb részét a Vena rectalis cranialis-on át a májon keresztül jut a rendeltetési helyére.

Hasonló eredményekre jutottak Gelsberger, Bauer és Stridel is /cit. 1. és 11./. Ők röntgenernyőn követték kalcium- és bárium-tartalmu kupok útját. Valamennyi kísérleti személynél megállapították, hogy a végbélbe juttatott kup legalább 6 cm-re fekszik a végbélnyílástól.

Állatkísérleteken Bucher /14/ kvantitativ is igyekezett a felszívódási viszonyokat tisztázni. Kísérleteihez radioaktív nátrium-foszfátot tartalmazó kupokat használt. A kupokat patkányokon alkalmazta és amennyiben a kupok hossza csupán 0,5 cm volt, úgy a radioaktív anyag

A végbélből felszívódó gyógyszer utja:



75 %-át a nagy vérkörben és 25 %-át a Vena portae-ban találta meg. Amennyiben a kup hossza 2 cm volt és így a patkány végbelének 2/3-ad részét töltötte ki, akkor a radioaktiv anyag 50-50 %-ban volt a két vérpályában megállapítható. A szerző arra a végkövetkeztetésre jutott, hogy a hatóanyagnak a kupban való adásánál normális körülmények között az embernél is nagy valószínűséggel a felszívódott anyagnak több mint a fele elkerüli a májon való áthaladást.

A hatékony rektális terápia végrehajtására nemcsak a gyógyszer felszívódási útjának pontos ismerete szükséges. Alapvető fontosságú az alkalmas alapanyag kiválasztása és a feldolgozás módja is. Különböző országokban számos kutató foglalkozott és kísérletek folynak jelenleg is, hogy a hatóanyagok a különböző fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező alapanyagokból milyen mértékben és milyen gyorsan szívódnak fel.

Ilyen kísérletes munkáról számolnak be Pop és Kory /15/, Hennig /16/, Pennati és Steiger Trippi /17/, Ellő és munkatársai /18/, akik elsősorban állatkísérletekkel igyekeztek kivisszálni a különböző összetételű kupalapanyagokból többféle hatóanyagot /pileokarpiniumklorid, morfiniumklorid, atropiniumszulfát, pentametiltetrazol stb./ felszívódási sebességét. Egyöntetűen arra a megállapításra jutottak, hogy döntő szerepe van annak, hogy a hatóanyagot megfelelően válasszuk meg az alkalmas alapanyagot, valamint a kup alapanyagának kiválasztásánál szem előtt kell tartani azt is, hogy lassú, fokozatos hatást, vagy gyors, erős gyógyszerhatást akarunk-e elérni vele.

Kísérleteikben Tschudi Steiner /1/, Rapp /19/ metilénkékét használták, Ellő /20/ szintén metilénkéket ajánl, továbbá Schroff /21/ nátriumszalicilátot és nátriumjodidot alkalmazott kísérleti anyagként, melyek segítségével mérhetővé vált a különböző alapanyagok kupokból a reszorpciós. Nevezett kutatók egyöntetűen arra a megállapításra jutottak, hogy pl. a metilénkék vizes oldatból /klizma/ a leggyorsabban, vízben oldható glicerín-szelatin alapanyagból valamivel lassabban, a klasszikus alapanyagból, a kakaóvajból pedig a leglassabban szívódik fel. A metilénkék mint modellanyag igen megfelelőnek bizonyult, mert a felszívódás gyorsaságát a vízletben való metilénkék megjelenésével könnyen mérhették.

A kakaóvajjal, mint alapanyaggal lényegesen kedvezőbb felszívódási viszonyokat lehet elérni, ha emulgenseket és vizet adunk hozzá. A leggyorsabban akkor szívódik fel a festékanyag /hatóanyag/, ha az o/v típusu emulzió külső vizes fázisában van oldva. Mérsékeltén késlelteti a felszívódást a v/o emulzió típus, ahol a zsíradék mint külső fázis körülzárja a festékanyagot tartalmazó finom víz-cseppcskéket. Érdekes, hogy a zsírban oldódó gyógyszeranyagok is hasonlóképpen viselkednek /oldatos kup/ a felszívódást illetően és ezt kísérleti munkáikban Charonnat, Chevillard, Giono /22/ is igazolták.

Ezek a vizsgálatok tehát világosan bizonyítják, hogy a hatóanyagnak rektálisan való felszívódásában döntő befolyással bír a kup alapanyagának helyes megválasztása. Megállapítást nyert az is, hogy a glicerín-zeelatin alapanyag előnyben részesítésének minden esetre bizonyos korlátai vannak. Egyrészt egy egész sora ismeretes azon gyógyszereknek, amelyek összeferhetetlenek a zeelattinnal. Pl. cserzőanyagok, ásványi sók, nehéz fémek stb. Másrészt a glicerín-zeelatin alapanyaggal készült kupok csak korlátozott tartósságúak, mivel kiválóan alkalmas táptalaját szolgáltatják a mikroorganizmusoknak.

Ezek a tények alátámasztják azoknak a kísérleteknek a jogosságát, amelyekkel a kutatók keresik az ún. "ideális" kupalapanyagot, amelyből a hatóanyagok a legjobban szívódnak fel.

Cachillo és Hassler /23/ kísérletekkel bizonyították, hogy ugyanolyan mennyiségű acetilszalicilsav ugyanazon kísérleti személyek esetén milyen eltérő értékeket mutat, ha per os, illetve ha rektálisan adagolták különböző kupalapanyagokba ágyazva. A szerzők kakaóvaj, glicerines zeelatin és carbowax alapanyagokkal dolgoztak. A kapott kísérleti eredmények érdekesek és igen eltérőek voltak. Ha önkéntesen

az orális adagolásnál a vérben talált értékeket 100%-kal tüntetjük fel, akkor a

carbowaxes kupoknál	93,1%
kakaóvaj " "	65,5%
glicerines zsélatin kupoknál	52,9% adódik.

Tehát jelentős különbség tapasztalható a felszívódás tekintetében a carbowax és a kakaóvaj alapanyagú kupok esetében.

Mindazok a kutatók, akik a kupkészítés problémájával foglalkoztak, különböző igényeket támasztottak a feldolgozásra kerülő alapanyaggal szemben. Egyesek pontokba is foglalják, hogy mik a követelmények egy jó, ideálisnak vélt alapanyaggal szemben. Czetsch-Lindenwald /2/ a követelményeket két csoportba osztja, olyanra, amelyet a feldolgozó gyógyszerész és olyanra, amelyet az orvos, illetve a felhasználó beteg állít fel.

Mivel a jelen dolgozat egy átfogó képet kíván nyújtani a suppositorium-okról és a vele kapcsolatos problémákról, ezért az ideális kupalapanyaggal szemben támasztott követelményeket az alábbi szerzők: Erbe /24/, Mühlemann és Heuenschwander /25/, Bohlmann /26/, Neuwald /27/, Gubitz /28/, Láng és Tóth /29/ munkáiból összesítve összefoglalom.

1. A kup alapanyaga a test hőmérséklete alatt 1-2 fokkal olvadjon, illetve oldódjon.

2. Az anyag ezen a hőmérsékleten gyorsan, kb. 10 perc alatt olvadjon, vagy oldódjon fel a bélnedvben.

3. Üntéses eljárást alkalmazva megolvadás után gyorsan dermedjen, tehát az olvadáspont és a dermedéspont között a különbség kicsi legyen.

4. Az anyagnak ne legyen többféle, köztük főként alacsonyabb hőmérsékleten dermedő allotróp, instabil módosulata.

5. Megolvasztva megfelelő viszkozitással rendelkezzen.

6. A megolvasztott alapanyagban szuszpendált hatóanyagok a dermedés folyamán ne ülepedjenek le.

7. Jó összehúzódó képességgel rendelkezzen, azaz dermedéskor az anyag térfogata kellő mértékben csökkenjen, hogy az öntőformától jól elváljon. Egyidejűleg mélyen hűthető legyen, ugyanis az üzemi szinten történő kupoládállításkor esetén ez meggyorsíthatja a termelés kapacitását.

8. Melegítés hatására csak az olvadáspont közelében lágyuljon meg, ne legyen elhúzódó olvadáspontja.

9. A beledolgozandó gyógyszerrel szemben ne mutasson inkompatibilitást.

10. Fiziológiailag indifferens legyen, az élő szervezetre nézve teljesen közömbös legyen.

11. Környezeti hatásokkal /hő, fény, oxigén, nedvesség stb./ szemben ne legyen érzékeny, valamint jól reaktározható legyen.

12. A hatóanyagokat könnyen adja át a nyálkahártyának.

13. Szagtalan, vagy enyhe kellemes szaga, fehér vagy világos színű legyen.

14. Meghatározott felvevő és emulgeáló képességgel /10-20%/ rendelkezzen olaj, glicerín, víz vagy vizes oldat számára anélkül, hogy fizikai tulajdonságai kedvezőtlenül változnának.

15. Olyan anyagokkal is, amelyek az olvadáspontot leeszkálítják, megfelelő állományal rendelkezzen. Ennek következtében a kupok törési szilárdsága és olvadás sajátága megfelelő legyen. /Schaller és Steiger-Trippi /30/

16. Bármilyen technológiai eljárással /öntés, préselés, sodrás/ feldolgozható legyen.

Még sem sikerült olyan alapanyagot előállítani, amely ezeknek a követelményeknek minden pontban megfelelnek.

A kakaóvaj néhány hátrányos tulajdonsága, valamint a háborus időkben a tengerentúlról való beszerzése arra készítette a zsiradékkipar kutatóit, hogy a kakaóvajnál jobb és lehetőleg olcsóbb kupalapanyagot adjanak a gyógyszerészetnek. Számos ilyen új, felszintetikus vagy módosított természetes zsiradék kidolgozása került felszínre. Ezek között sok csak bizonyos meghatározott hatóanyagokkal és megszabott körülmények között dolgozható fel. Münzel, Büchi és Schultz tankönyve /31/ nem kevesebb, mint 200 félért sorol fel, mégis az elméletileg ideálisnak nevezett kupalapanyag tulajdonságait teljesen egyik sem foglalja magában.

Az ideális alapanyagra felállított követelményeket a pontokban való felsorolás mellett az alábbiakban szükséges röviden összefoglalni.

Az alkalmazhatóság felsorolt feltételei között rangsorolni igen nehéz volna. Hiszen mindegyik egy-egy olyan tulajdonságát emeli ki ennek az optimális alapanyagnak, amely igen fontos a feldolgozás, a raktározás, alkalmazás stb. szempontjából. Mégis talán külön ki kell emelni azt a fontos tulajdonságot, hogy a kupalapanyagnak allotróp-instabil módosulata ne legyen. Ezzel a problémával részletesen foglalkozik Vasek is /32/. Ez az allotróp módosulat a kakaóvaj esetében akkor lép fel, ha "tulmelegítjük". Ez a tulmelegítés testhőmérséklet fölért kb. 38 fok esetében már tapasztalható. Ez igen jelentős nehézséget okoz, hiszen így megváltozik a kakaóvaj olvadáspontja és dermedéspontja egyaránt. Mindkettő kb. 5-6 fokkal csökken és így elképzelhető az az instabil módosulat is, amely szobahőmérsékleten /20°-on/ csak igen nehezen dermed meg és hűtés szükséges ennek elérésére. Ez részben a esuszpendált

gyógyyszer ülepedését okozza, részben a kup elkészítésének gyakorlati kivitelezését lassítja meg.

Az alapanyagnak a végből nyálkahártyájával szemben teljes mértékben indifferensnek kell lenni. A kupmasszának ezt a tulajdonságát Arends /33/ is kiemeli és hangsúlyozza, hogy nem szabad figyelmen kívül hagyni az alapanyag kiválasztásánál azok pH értékeit sem. Épp úgy, mint a különböző hatóanyagoknak, a végbélnek és a hüvelynedvnek is igen eltérő pH értékei vannak /8,3 ill. 4,6/. A kakaóvaj, Imhausen-masszák, Suppositol stb. kémhatása kb. semleges /pH 6,8 - 7,0 között ingadozik/.

A kupmasszának fontos, hogy jól nedvesíthető, emulgeálható vagy oldódó tulajdonsága legyen. Ugyanis így elérhető, hogy az olvadás /oldódás/ után nem időzik a rectumban mint idegen test, hanem belsőlegesen érintkezésbe megy a nyálkahártyával. Ez is egyik alapvető feltétele az alapanyagban inkorporált gyógyszer gyors reszorpciójának.

Látzólag különösebb jelentőséggel nem bír a kupalapanyag színe, szaga és egyéb külső tulajdonsága. Mégis, mivel a beteg pszihikusan labilis vagy befolyásolható, ezért ezek a látzólag csekélynek tűnő negatív benyomások is nagymértékben ronthatják a beteg gyógyulásának folyamatát.

Jóllehet a felsorolt pontok mindegyike fontos tulajdonságokat említ meg, mégis a legutolsó követelmény az, ami elsőrendűen fontos. Tehát a kupalapanyag mind a háromféle technológiai eljárással /présselés, öntés, sodrás/ feldolgozható legyen. A gyakorló gyógyszerész a gyógyszerértárban présseléssel vagy sodrással történő kupkészítést végzi, míg az iparban az öntéses eljárás az elterjedtebb részben rentábilis volta miatt.

A felsorolásban nem szerepel, de ujabban nagy jelentőséget tulajdonítanak az alapanyag HLB /Hydrophilic-Lipophilic-Balance/ számának is. Czetsch-Lindenwald és társai

/34/ is foglalkoztak ezzel a problémával és megállapították, hogy a HLB szám emulgens hozzáadásával megváltoztatható és ez maga után vonja az alapanyag tulajdonságainak /pl. gyógyszerleoldó képességének/ megváltozását. Így a kupalapanyag felhasználhatósága nagymértékben függ az alapanyag HLB számától.

Ha a kupok felhasználását a gyógyszerészetben történeti áttekintésben és technológiai szempontból szemléljük, akkor megállapíthatjuk, hogy ez a gyógyszerforma sem maradt a divat ingadozásaitól mentes. Bár a kupok használata az évszázadokba nyúlik vissza, alkalmaztatásukban egészen a XX. századig csak a helyi hatás érvényesült. Ennek az évszázadnak az első évtizedeiben /kb. 1900-1920./ az aranyér elleni és hashajtó kupok mellett használatosak voltak és széles körben alkalmazást nyertek a vérkeringési gyógyszereket, szívgyógyszereket /pl. digitális/, erős fájdalomcsillapítókat /morfin/ és lázcsillapítókat /amidazofén/ tartalmazó kupok is.

A kupoknak ipari méretben történt előállítása főképpen az utóbbi 20 esztendőben nagymértékben megnőtt. Ez a gyógyszerforma a különböző országokban nagyon különböző megítélésre talált és széles körben való alkalmazása nem minden országban volt egyöntetű. A kupok alkalmazása számos országban figyelemreméltó helyet foglal el jelenleg is a gyógyászatban. Az orális adagolással szemben a beteget, főleg a primitív gondolkodású egyéneket, hozzá kellett szoktatni ehhez a gyógyszerformához. Diepgen /3/ is leírja, hogy egy asszony 3 kupot teáiban vett be, de hasonló élményekről egészen a legutóbbi időkig terjedően bizonyára sok, főleg falusi kollega tudna beszámolni.

A rektálisan alkalmazott készítmények jelentősége már jóval nagyobb, mint a század elején. Egy gyógyszerforma terápiás jelentősége nem mérhető fel statisztikai ada-

tok tükrében és ez a megállapítás különösképpen a rektálisan adagolt gyógyszerekre vonatkozik. Rektálisan gyógyszer bevitelére a gyakorlati terápiában rendszerint akkor kerül sor, amikor a per os adagolásnak nincs meg a lehetősége. Ha ilyen esetben a gyógyszer rektális alkalmazása valamilyen ok miatt nem jöhet számításba, úgy helyettesítése már csak parenterális gyógyszerbevitel útján történhetik.

A rektális adagolás előnyei

1. Akkor, amikor szájon keresztül gyógyszert bevinni lehetetlen: ájult, epilepsziás egyénknél igen jól alkalmazható.
2. Nyelőcső sérülése, gyomor kiméltése, pl. gyomorvérzés vagy fekély esetén, sok esetben pedig a hatóanyagnak a sósavtól és fermentumoktól való kiméltése céljából.
3. A máj kiméltése /májlaesio/, pl. hepatitis icterus vagy a Vena portae pangása esetében.
4. Ha gyors hatásra van szükség, az anális tájékról a felszívódás gyorsasága megegyezik az intramuszkuláris injekcióval.
5. Hűléses és fertőző betegségekkel gyakran együttjárázó náusea kifejlődése a per os adagolást lehetetlenné teszi.
6. A rektális beviteli mód alkalmazási területe újabban tovább bővült, ugyanis rektálisan alkalmaznak bázis narkotikumokat, tiobarbiturátokat stb., amelyeket műtétek előkészítésében használnak fel.
7. Végezetül, de nem utolsósorban igen nagy jelentősége van a rektális adagolásnak és szinte nélkülözhetetlen a gyermekgyógyászatban. Rossz ízű és átható szaga gyógy-

szereknek orális bevétele még felnőttek számára sem kelle-
mes, és gyermekeknek beadni azt szinte lehetetlen. Így
teljes mértékben indokolt a gyermekgyógyászatban a rektá-
lis gyógyszeradagolás.

A kupoknak, illetve a rektális adagolásnak előnyei-
ből szemmel láthatóan kitűnik, hogy nemcsak múltja és je-
lene, hanem megalapozott jövője is van. A FoMo IV. 266.
vénymintájából 17 a rektális bevételre szánt készítmény.
Ebből 5 gyógyszeres klizma előírat van és 12 szuppozitó-
rium előírat. Mind a magisztrális recepturának, mind a gyá-
ri készítményeknek ez a gyógyszerforma egyik nagyfontossá-
gu képviselője. Magyarországon a magisztrális vényeknek kb.
5%-át teszik ki a kupkészítmények, /Kun /12// és az előbbi-
ekben felsorolt adagolási előnyeik folytán a gyógyszeres
terápiában komoly szerepet játszanak.

A rektális gyógyszeradagolás gyakorlati jelentősége
a jövőben várhatólag a kupalapanyagok és új technológiai
eljárások kidolgozásával még fokozódni fog.

Számos irodalmi adat /1, 9, 11, 12, 24, 35/ említi
meg és a rektális gyógyszeradagolásban nagy jövőt jósol a
rectiola-nak és a rectotempon-nak.

A rectiola egyesíti magában a kupot és a klizmát és
így terjedelménél fogva mikroklizmának fogható fel. A nagy
viszkozitású gyógyszeres oldatok /polivinilpirrolidon,
glukóz, szelatin növeli a viszkozitást/ a rectiolá-ban tör-
ténő alkalmazásakor minden esetben az anélis tájékon szí-
vódnak fel és a hatás gyorsan fejlődik ki, mivel a felszí-
vódás a máj megkerülésével történik. Ezideig elsősorban
szívreható glukoizidákat, gőresoldókat, továbbá analepticum-
okat /cardiazol, koffein stb./ hoztak forgalomba.

A másik újabban használt rektális gyógyszeradagolási lehetőség a rectotampon. Alakja a kuphoz hasonló és lényegében abban különbözik tőle, hogy a tampon a végbél alsó harmadában marad rögzítve - az alkalmazás után. A gyógyszer hordozó orsóra csavart hidrofil vattarétegre első sorban helyi hatást kifejtő /érzéstelenítő, edző, antiszeptikus/ gyógyszereket inkorporálnak. Mivel a rectotampon-nal a végbélbe juttatott gyógyszerek is a máj megkerülésével jutnak a nagy vérkörbe, ezért távolhatású gyógyszereket, pl. insulin, heparin és többféle hormont is alkalmaznak ebben a megoldásban.

A rektális gyógyszeradagolás tehát szemmel látható fejlődésen ment keresztül a XX. században, sőt ugrásszerűen emelkedő irányzatot mutatott az elmúlt néhány évben.

Számos közlemény foglalkozik avval, hogy statisztikai adatok tükrében tüntesse fel az egyes országokban a különböző gyógyszerformáknak a receptúrában való előfordulását. Ezen munkák közül megemlítem Czetsch-Lindenwald /2/ "Suppositorien" című könyvében található összefoglaló táblázatokat, amelyen részben minden gyógyszerformának, részben pedig a kupoknak az előfordulását szemlélteti országonként részletezve. Külön táblázatban foglalkozik a szerző 1934-ig visszamenően, hogy a kupokban évről-évre milyen számban és milyen hatóanyagokat inkorporáltak leginkább. Az összefoglaló adatok közül említésre méltó az, hogy a spasmolyticum-ot és analgeticum-ot tartalmazó kupok száma lineárisan felfelé emelkedő tendenciát mutat és a felhasználásra került hatóanyagok közül első helyet foglalta és foglalja el jelenleg is. Második, harmadik és negyedik helyet a digitális, a vérkeringést javító és az aranyér elleni kupok foglalják el.

Ezenkívül számottevő még a hashajtó, szulfonamid, influenza-elleni és antibiotikum-tartalmu kúpok száma is.

As eddig leirtakból világosan kitűnik, hogy nemcsak hazai, hanem külföldi viszonylatban is milyen nagy jelentőséget tulajdonítanak a szakemberek a rektális gyógyszeradagolásnak. Hiszen az a számos közlemény, amit a kutatók napjainkban is megjelentetnek, illetve az a nagyszámu kísérlet, amit a kúpkészítés jobb, gyorsabb és olcsóbbá tételére végeznek, azt jelzi, hogy ennek a gyógyszerformának a gyógyszeres terápiában komoly szerepe van és a jövőben is számolni kell vele.

A kúpkészítéssel kapcsolatos általános szabályok és az irodalom összefoglalása

A végbélkúpok ujabban megismert számos előnyös tulajdonságuk miatt mind az ipari, mind a gyógyszerértári gyógyszerkészítésben gyakran előforduló gyógyszerkészítmények.

As V. Magyar Gyógyszerkönyv előírása szerint /36/ a végbélkúpokat préseléssel vagy öntéssel készíthetünk. Természetesen az a felosztás lényegében megmarad, de az alábbiak szerint módosítható.

Kúpkészítés történhet:

1. kézzel történő sodrás és megformálás után,
2. Dougie-préssel kinyomva és kézzel formálva,
3. préseléssel, pl. Engler présegép segítségével,
4. megolvasztás után formába öntéssel.

A kupokat összetételük, szerkezetük szerint fel-
oszthatjuk:

1. Egyszerű kupokra és
2. Összetett kupokra.

A hatóanyag/ok/nak a kupban való eloszlása
szempontjából:

1. Oldatos kup,
2. szuszpenziós kup,
3. emulziós kup és
4. a fenti három rendszer különböző kombinációból adódó
kupra oszthatjuk.

Alapanyagok szempontjából osztályozva:

1. Vízben oldódó és
2. vízben nem oldódó kup ismeretes.

A végbélkupok között a leggyakoribbak a szuszpenziós kupok, amelyeket az V. Gyógyszerkönyv szerint csakis préseléses eljárással lehet készíteni. A Gyógyszerkönyv határozott utasítással rendelkezik, hogy olvasztással és formábaöntéssel csak akkor lehetséges kupot készíteni, ha a hatóanyag a megolvasztott alapanyagban oldódik /oldatos kup/, vagy ha az alapanyag szelátnes glicerín, tehát igen viszkozus sajátsága. Ezen rendelkezés alól egy kivétel van csupán, a FoNo IV. előíratai között szereplő: Suppositorium antihemeticum.

A végbélkup készítésére ma még legáltalánosabban használt alapanyag nemcsak Magyarországon, hanem külföldön is a kakaóvaj. Az V. Gyógyszerkönyvben ismert rendelkezés az, hogy ha az orvos a kup alapanyagát nem jelölte meg, akkor kakaóvaját kell használni. Minthogy a megolvasztott kakaóvajban a legtöbb szilárd gyógyszer oldhatatlan, vagy csak igen kis mértékben oldódik, az előállított kupok leginkább szuszpenziós rendszerűek. Így a Gyógyszerkönyv azon rendel-

kezésének kell eleget tenni, hogy a nem oldódó hatóanyagot finom porrá dörzsölve, részletekbe kell összekeverni a reszelt kakaóvajjal és gondosan összeegyeztetni, majd a kupanyagot kézzel alakítva vagy formába préseléssel dolgozzuk fel a megfelelő nagyságu és alakú suppositorium-má.

Hasonlóan vélekedik Büchi és Cesch /37/ is, akik leírják, hogy a kakaóvajban és más szilárd trigliceridben a lipofil gyógyszerek oldékonysága aránylag csekély, úgy-hogy a kupban számos lipofil gyógyszer csak részben oldott, nagyobb részben pedig szuszpendált állapotban van jelen. Fennáll az a veszély a kupoknál - a kenőcsökhöz hasonlóan - hogy pl. klorálhidráttal, kámforral, paraaminobenzoesav-etilészterrel teltelt oldatos rendszer előállítható ugyan, de ebből a gyógyszer utólagosan kikristályosodik.

A tapasztalat szerint gondos préseléssel előállított kupokban a hatóanyag eloszlása egyenletes, de ennek az eljárásnak a használata főként nagyüzemi méretekben nehézkes, ezért korlátozott. Préselés helyett inkább a kényelmesebb és ipari méretekben is alkalmasabb, valamint anyagi költségek szempontjából is rentábilisabb öntéses technológiával készítik a kupokat.

A kupkészítés technológiája és a szükséges eszközök ismertetése

A kupok készítése lényegében három szinten történik.

Kisüzemi gyógyszerkészítésnek tekinthetjük a gyógyszerértári kupkészítést, amikor 10-30 kupot kell elkészíteni és itt használatos elsősorban a Bougie és Engler-féle kupgépek.

Középüzemi gyógyszerkészítéssel - itt elsősorban a

kórházi és egyéb intézeti gyógyszerertárakban, valamint a gyógyszerertári központok galenusi laboratóriumaiiban előállított gyógyszerekre gondolok - mivel az Üntéses eljárás egyszerűbb, a kupokat olvasztással és formába Üntéssel készítik.

Nagyüzemi gyógyszergyári kupelőállítás pedig kizárólag csak Üntéses technológiával történik /pl. germicid kup/.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyv /36/ megszabja, hogy "az üzemi méretben előállított végbélkupok hatóanyag-tartalma az átlagsúlyra számított értéktől legfeljebb $\pm 5\%$ -kal térhet el." - "A gyógyszerertárakban rendeléskor készített végbélkupok hatóanyag-tartalmának megengedhető eltérését a lemért hatóanyag mennyiségek, az alkotórészek tulajdonságai és a készítés módja szabják meg."

Emlitésre méltó adat Horsch /38/, Richter és Klein /39/ közleményeiből, hogy az üzemi méretben készült kupok esetében $\pm 5\%$ hatóanyag maximális eltérést szabnak meg követelményként és a gyógyszerertári recepturában készült kupoknál szerintük $\pm 10\%$ -ig ingadozhat a hatóanyag-tartalom legnagyobb eltérése.

1. A gyógyszerertári recepturában legáltalánosabban használt és 10-30 kup készítésére elsőrendűen alkalmas az un. Bougie gép. Ez egy mindkét végén csavarmenetes fémhenger, amelyben /egyik felén megfelelő módon rögzített/ csavarással előre-hátra mozgatható légmentesen tömítő dugattyú működik. A fémhenger másik végére csavarmenetes szorítógyűrűvel különböző betét illeszthető, melynek nyílás-átmérőjét szám jelzi.

A Bougie gép tehát nem kész kupot gyárt, csak a kuprud elkészítésére alkalmas. A megfelelően homogenizált /kis nyílású betétben több ízben átpréselt/ masszát a Bougie

gép segítségével 8-12 mm átmérőjű kuprudát préseljük, majd megfelelő eszköz /kuprud-osztó kés, citdivid, vonalzó+kés/ segítségével a rendelt darabszáma szétvágjuk és az egyik végét kézzel megformáljuk.

2. Az Engler-féle kuppép is a gyógyszer-tári kupkészítés eszköze. Ezt a gépet azonban már középüzemi szinten célszerűbb alkalmazni, mert a gép présformáinak kalibrálása 10-30 kup esetén nem kifizetődő /időbelileg/, 50-200 kup előállítására viszont elsőrendűen alkalmas. Az Engler gép egy duplaküpenyű henger alakú ütvény, amely egy asztallaphoz erősített lábazathoz rögzíthető. A henger elejére csavarmentes fej illeszkedik, amelyben mozgatható retesszel zárni, illetve nyitni tudjuk a présforma elülső nyílását. A hengerben egy légmentesen záró dugattyú mozog, amelyet kézi karral előre-hátra tudunk mozgatni. E mozgás következtében a gépben felmelegedés állna elő, amelyet meg tudunk akadályozni azáltal, hogy a gép, illetve a henger hát-tése egy dupla küpeny segítségével van megoldva, mert rajta keresztül hűtővizet tudunk áramoltatni. A géphez különböző nagyságu /1, 2, 3g/ és üreg számu /3, 5 db./ présforma /matrice/ tartozik.

A gép előnye, hogy ha egyszer a présforma üregei be vannak kalibrálva a különböző hatóanyagokra /1. kieszorítási faktort/, akkor gyorsan lehet vele dolgozni, mert a gép kész kupokat gyárt, amit már kézzel nem kell formálni. Természetesen itt is, mint a Bougie gép használata esetén, a kupmasszát a préselés előtt megfelelő homogenizálási műveletnek kell előbb alávetni. /A présforma vékony nyílásán több ízben kinyomni./

3. A kup és globulus-öntő forma több változatban és nagyságban ismeretes. A gyógyszer-tári recepturában hüvelygolyók és elsősorban glicerines kupok készítésére használják, de kakaóvajjal kup is készülhet öntéssel eljárással, így

pl. a Formulae Normales /40/ előíratai között levő Suppositorium antiemeticum. Kiszámu kup, illetve golyó készítésére általában egy olyan krómozott fém forma áll rendelkezésre, amely két félből illeszthető össze és 10-20 kup, henger vagy golyó alakú mélyedése van. A fém forma két összeálló felét összehogó csuklás pánt, szárnyas csavarral rögzíthető. A forma feleő részén a bemélyedéseket árokszerű csatorna köti össze, amely az öntést könnyíti meg. A formához egy speciális fém spatula tartozik, evvel távolítjuk el a kup-negatív fölött kifagyott kupmasszát.

Bizonyos esetekben célszerű az öntőformákat használat előtt folyékony parafinos, vagy szappanszerű /glicerín kup esetében/ vattával kikenni.

4. A kupöntő forma nagyobb számu kupkészítés esetén, hasonló az előbb ismertetettével. Ezek általában 100-100 kup készítésére alkalmasak. Üzemi méretű kupkészítés során minden esetben ezeket a 100-as öntőformákat használják. Két típusu forma van a forgalomban, amelyek lényegében meg-egyeznek abban, hogy mindkettő torpedó alakú kupok készítésére alkalmas, különbözik viszont szétváthatóságuk és fém alapanyaguk terén.

A hazai viszonylatban használt álló /41/ által "új rendszerű kupöntő forma" néven ismertetett, jelenleg is forgalomban levő forma anyaga polírozott és eloxált kemény alumínium-ötvözet. A hűtést vízcirkulációval segíthetjük elő, ami különösen nyári melegben célszerű. A kupöntő forma két félből áll, amely nem a kupok hossz tengelyével párhuzamosan osztott félszeletekből áll, hanem haránt metezett két részből tevődik össze. A torpedó alakú kupok súlya 1 és 2 g /az új kiöntő formát a Budai Finommechanikai KTSz gyártja és az OMKER hozza forgalomba/. /41/

Ezt a keresztben szétvátható formát különösen Mohrschulz és Lukás /42/ ajánlja, elsősorban könnyű tisztítási

lehetősége miatt, viszont munkájukban a szerzők az ily módon szétszedhető forma hátrányos tulajdonságát is megemlítik és pedig azt, hogy glicerines kupok nem vehetők ki a formából és ezt a hátrányt a formák szilikonozásával sem lehet kiküszöbölni.

A kupok hosszanti tengelyével párhuzamosan szétszedhető ERWEKA kiöntő formát véleményem és saját tapasztalatom szerint is alkalmasabb használni, mert a forma szétszedésekor semmi veszély nem fenyeget abban, hogy az elkészített kupok a forma szétnyitásakor eltörjenek /derékba törjenek/, valamint a glicerines kupok öntésénél is ez a forma az alkalmasabb.

Czetsch-Lindenwald /2/ a kupöntő formákról írja: az öntőformákat könnyű fémből, ujezüstből, sárgarézsből, bronzból állítják elő. Az utóbbi kettőt pótlólag még nikkelezik is. Helytelenül beszélünk 1 és 2 g-os kupokat gyártó öntőformákról, helyesebb 1 és 2 ml-es formákról beszélni, ugyanis az 1 g-ot 1 ml-nek számítani többnyire helytelen volna, mert súlyuk ettől általában jelentősen eltér.

Ilyen nagyobb száma, esetleg több ezres tételben készülő kupokat csak speciális kupöntő gépek segítségével lehet elkészíteni. Az ERWEKA-Apparatebau GmbH Frankfurt/Main által gyártott "Stada-Allzweck-Gerät" néven különösen Németországban, de hazánkban is elterjedt gyógyszerértékesítési gép. Kupöntő berendezése teljes mértékben alkalmas erre a célra.

A készüléket a hozzátartozó feltételekkel együtt részletesen ismerteti Münzel /43/, valamint Ellis és Katona /44/. A készülék alapszerkezete a meghajtó mű, melyre ötletes egyszerűséggel bejónett foglalatához hasonlóan feltétek illeszthetők. Az elektromos motor 0,5 lóerőt fejt ki és fordulatszáma fokozatkapcsolóval változtatható. /180, 240 és 330 fordulat percenként./ A zárt motorházból egy hatzög-

letű meghajtó tengely áll ki, amelyhez két szárnyasanya segítségével illeszthető a kupöntő feltét /illetve minden feltét/. Különösen galenusi laboratóriumok, nagyforgalmu gyógyszerterek és kórházi gyógyszerterek látják nagy hasznát ennek a kupöntő berendezésnek.

A készülék kupöntő berendezésének ismertetése: Három szétszedhető részből áll. Részei: a meghajtó motor, maga az öntőüst a keverő apparátussal és az öntőforma továbbvitelére szükséges vízszintesen minden irányban mozgatható "szánkó".

Az öntőüst egy rozsdamentes acélból készült kettősfalú elektromosan fűthető edény, amelynek köpenyében 2,5 liter glicerin van, melynek elektromos fűtése automata termoregulátorral van szabályozva. A regulátoron beállítjuk a kívánt hőmérsékletet /pl. 34^o-ot/ és a fűtött "glicerin-fürdő" biztosítja a kiöntés folyamata alatt végig ezt a szükséges hőmérsékletet. Így se túlmelegedés, se idő előtti dermedés nem következik be. Az öntőüstben egy szabályozható fordulatszámú keverőszerszemet van, melynek segítségével a megolvasztott massa - legtöbb esetben szuszpenzió - homogenitását biztosítja. A keverőszerszemet a kieresztő szelep megnyitása alatt is mozgásban marad. A kiöntő /töltő/ üst ürtartalma 3,5 liter, így kb. 1200-1500 db. 2,0 g-os kup massája kényelmesen elfér benne. Így huzamosabb ideig biztosítható a folyamatos munka. A keverőlapátokra való massa tapadása miatt 200 kupnál kevesebbet ezzel az apparátussal készíteni nem célszerű.

A gép kezelése működés közben is igen egyszerű, ugyanígy a kiöntés közben jobb kézzel a kiöntő formát csuszátató berendezést /szánkót/, bal kézzel az adagoló kart kell kezelni. Ennek gyakorlati kivitelezése nem jelent semmi nehézséget.

Czeteck-Lindenwald /2/ szerint két munkaerő segítségé-

val naponta 10-12 ezer kupot lehet ünteni az ERWEKA kup-
öntő berendezéssel, ha a munkamenet és a készülék jól üsz-
sze vannak hangolva.

Használat előtt az üntőformákat kalibrálni kell.

Meg kell állapítani a kiöntő formáink kakaóvajra vonatko-
zó befogadóképességét /kapacitását/. A kiöntőformák üre-
gébe megolvasztott kakaóvaját üntünk és a dermedés után
a szilárd kupokat kiemeljük és lemérjük. E kapacitás is-
meretében már ki tudjuk számítani mennyi kakaóvaját kell
a rendelt gyógyszeranyaghoz adni, hogy a kívánt számú
kupot ki tudjuk ünteni.

Ha a hatóanyag a kakaóvajjal közelítőleg azonos sű-
rűségű, akkor a hatóanyag azonos súlyú kakaóvaját pótol.
Ha azonban a hatóanyag sűrűsége nagyobb mint a kakaóvajé,
akkor az arányosan kevesebb kakaóvaját helyettesít. Ezt
az ún. kiszorítási faktort okvetlenül figyelembe kell ven-
ni és erre több irodalmi adat is utal, sőt táblázatos ösz-
szefoglalókat találunk, amelyek feltüntetik a recepturában
sűrűbben előforduló szubstanciáknak a kakaóvajra vonatkoz-
tatott sűrűségét. /: Ellis /20/, Münzel /31/, Gstirner /45/,
Pandula /46/ :/

A kupok üntésekor számításba kell venni továbbá mind
a gyógyszeranyagok, mind az alapanyag azon fölös mennyisé-
gét is, amely kiöntéskor az olvasztó edény falára tapad,
illetőleg a kupok levágásakor leesik. Ez a "részsámítás"
recepturái mennyiségnél általában egy kup. Nagyobb számú
kupok készítése esetén 10-20% az a szükséges mennyiség,
amelyet a hatóanyagból és az alapanyagból egyaránt több-
letként le kell mérni. Természetesen ennek a többlet men-
nyiségnek a nagyobb része nem vész kárba és a forma szét-
nyitása előtt egy speciális vágókéssel /spatulával/ eltá-
volítható és megolvasztva újra felhasználható.

A kupban az adagolás egyenletessége és az egyes kupokon
belül a hatóanyag egyenletes eloszlásának biztosítása
/Homogenizálás/

Ezekkel a problémákkal számos kutató foglalkozott és jelenleg is a rektális terápiában még nem teljesen tisztázott kérdés. Ugyanis az a tény, hogy az egyes kupokban az orvos által rendelt hatóanyag mennyisége egy bizonyos megszabott + - hibaszázalékon belül benne foglaltassék, erre a legtöbb gyógyszerkönyvben találunk rendelkezést.

A másik követelmény, hogy az egyes kupokon belül is homogén eloszlátottságban legyen a hatóanyag, szintén általános rendelkezés. Münzel, Büchi és Schultz /31/ is leírja, az inhomogén kupnak nemcsak az a hátránya, hogy csu-nya /színes hatóanyag esetén foltos/, hanem a hatóanyag részecskéinek nagyobb mennyiségben egy helyre való tömörülése esetén a végbélbe nem kívánt ingerhatást fejt ki és a felszívódást is befolyásolja.

A szuszpenziós kupok készítésével és a kupok homogenitás vizsgálatával számos kutató foglalkozott. A préseléssel készült kupok hatóanyag-tartalmának eloszlását Dánó-Szarvas /47/ közleménye is tárgyalja. Hatóanyagként amidazofént, alapanyagként kakaóvaját használták. A kupmasszában a hatóanyag egyenletes eloszlátását úgy biztosították, hogy a présgép présformájának egyik végén levő 2-3 mm-es nyílásain keresztül az egész kupmasszát vékony szál formájában kipréselték. A szálakat 6-10 mm-es részekre törték /laza keveréssel/, majd visszatöltve azt a présgépbe, a műveletet megismételték. Miután a szálacskák formájában három ízben is kipréselték a masszát, használták

fel a kupformába való sajtolásához.

Az eredmények azt mutatták, hogy a homogenitás függ a hatóanyag és az alapanyag arányától, minél nagyobb a hatóanyag mennyisége az alapanyaghoz képest, annál könnyebben érhető el a homogenitás. Gyakorlatilag ez azt jelenti, hogy 10% hatóanyag-tartalomnál harmadszori préseléssel nyertek megfelelően homogén kupokat, 25%-nál és afölött pedig már a másodszori préseléssel. Így célszerűnek látszik - a Gyógyszerkönyv is megengedi - ha a hatóanyag-tartalom 10%-nál alacsonyabb, akkor a hatóanyagot előbb indifferent, vizben oldódó, legalább olyan mennyiségű azonos diszperzitású töltőanyaggal tritúrálni, hogy a rendszer összes poranyag-tartalma a 10%-ot elérje.

Az első alkalommal préselt szálból vett mintában a hatóanyag eloszlás elég nagy "szórást" mutat. A harmadik alkalommal nyert préselt szál azonban teljesen homogénnek tekinthető, mivel a hatóanyag-tartalom az átlagsúlyra számított értéktől az V. Magyar Gyógyszerkönyv előírásának /36/ is megfelelően a $\pm 5\%$ -os megengedett hibahatáron belül volt.

A hatóanyag eloszlása tehát függ, hogy a kupmasszát - mielőtt véglegesen kuppá formálják - milyen és mennyi ideig tartó homogenizálási műveletnek vetik alá. /A kupmasszát milyen átmérőjű nyíláson préselik ki szál formájában és ezt a műveletet hányszor ismétlik meg./

- o -

Ezekután tértem rá az öntéss technológiával történő kupkészítés tanulmányozására, amellyel behatóan foglalkoztam, mivel ez a témakör képezte tulajdonképpeni témámat, jóllehet a préseléssel történő kupkészítéssel is dolgoztam.

Igen sok irodalmi adat áll a rendelkezésre, amely
evvel a kupkésztési megoldással foglalkozik. Emellett
mélto azonban, hogy meggyezik a vélemény abban, hogy na-
gyobb számú kupkésztés /sorozat gyártás/ esetén az ünté-
ses megoldást ajánlják a kutatók, viszont igen eltérők a
nézetek azon a téren, hogy ezt a módszert különösebb ne-
héztségek nélkül, vagy csak igen gondos munkával és megfe-
lelő apparátussal lehet-e alkalmazni.

A szuszpenziós kupokban, - mint heterogén diszperz-
rendszerbe tartozó gyógyszerkészítményekben - a készítés
közben megolvasztott állapotban lehetőség van a szilárd
gyógyszer ülepedésére. Az ülepedés sebességére érvényes
a Stokes-féle egyenlet /48/

$$V = \frac{2r^2 (s - s_f)}{9\eta} g$$

vagy Münzel /31/ szerinti egyszerűsítésben az egyenlet a
következésképpen módosul:

$$V = \frac{54,5 d^2 (s - s_f)}{\eta}$$

ahol V = a részecskék ülepedésének sebessége

d = a részecskék átmérője

s = a részecskék anyagának sűrűsége

s_f = a kupalapanyag sűrűsége

η = a közeg belső súrlódásának együtthatója.

Az ülepedés sebessége tehát a szilárd gyógyszer ré-
szecskéinek lineáris méretével egyenesen, a megolvasztott
alapanyag viszkozitásával pedig fordítottan arányos.

A szedimentáció megakadályozható, illetve lassítható
- a képlet szerint - a szilárd gyógyszer diszperzításifo-

kának növelésével, továbbá a megolvasztott massa viszkozitásának emelésével, illetve üntés közben a szuszpenzió keverésével, tehát mechanikai energiaközléssel. A gyógyszeriparban üzemi méretekben a kupokat üntéssel készítik, tehát az említett fennforgó tényezőkre okvetlenül figyelemmel kell lenni.

A kupokban a hatóanyag egyenletes eloszlását több tényező befolyásolja, ezért biztosítani kell, hogy:

1. a kiöntendő masszában /a kiöntőedényben még/ a szuszpendált hatóanyag ne ülepedjen, mert az ebből adódó hiba folytán az üntés elején kevesebb, a művelet végén pedig az előírányzott mennyiségnél lényegesen több hatóanyagot tartalmazó kupokat állítunk elő, amely messze meghaladja a megengedett $\pm 5\%$ hatóanyag eltérést.

2. Az üntőformákban a még folyékony masszában végbe-menő ülepedés folytán a kup felső részének rövidsára, a kup csúcscsában halmozódhat fel a hatóanyag. Ez fokozottabb mértékben fennáll abban az esetben, ha alapanyagként kakaóvaját használtunk és ezt néhány fokkal olvadáspontja fölé melegítettük. Ezáltal átalakult allotrop módosulattá, melynek dermedéspontja alacsonyabb a stabil módosulaténál és így később következik be a dermedés, miáltal több idő van az ülepedés lehetőségére.

Ezekre a veszélyekre számos kutató rámutat: Csetech-Lindenwald /2/, Münzel-Büchi-Schultz /31/, Gatirner /45/ és sok más irodalmi közlés is.

Báilárd gyógyszererek ülepedését a kupokban több szerző tanulmányozta:

1. így Bohlmann /26/, Münzel és társai /31/, Büchi és Cesch /49/, valamint az V. Svájci Gyógyszerkönyv Kommentára /50/ is az ülepedés vizsgálataira 50 μ szemcsenagyságra

vasport használt ezzel a módszerrel, hogy röntgensugárral átvilágították a kupokat és röntgenfelvételekkel igazolták a nagymértékű szedimentációt.

2. Fryklöf és Sandell /51/ nátrium tioszulfátot,

3. Bohlmann /26/, valamint Neuwald és Bohlmann /52/ alumíniumoxidot használt modellanyagként.

4. Hazai szerzők, így Pandula /46/ káliumkarbonátot,

5. Ellis /53/ bárium-szulfátot,

6. Láng /29/ pedig fehér agyagot /*bolus alba*/ használt modellként a vizsgálathoz.

A felsorolt kutatók különböző modellanyagok segítségével tanulmányozták az ütésses kupkésztés során szuszpenziós kupokban tapasztalható szedimentációt. Kísérleteik során kapott eredményeiket röviden értékelem.

A vaspor nagy fajtsúlya miatt természetesen, hogy ülepedik és ez jól demonstrálható is, de nem ad reális képet a recepturában általánosan használt más gyógyszerek ülepedésére vonatkozóan.

A bárium-szulfáttal és a fehér agyaggal végzett kísérletek nem mutattak számottevő szedimentációt, viszont ezek kolloid dimenziójuk miatt nem alkalmasak az ülepedés tanulmányozására, mivel szemcsenagyságuk messze meghaladja a Gyógyszerkönyv által előírt V., illetve VI. szitafinomságot.

A káliumkarbonátos vizsgálatoknál is csak abban az esetben tapasztal a szerző figyelemreméltó ülepedést, ha az alapanyagot jóval az olvadáspont fölé melegítette és az instabil módosulatu kakaóvaj késői dermedése folytán alkalom adódott a szedimentációra.

Néhány szóval érdemes kitérni Bohlmann /26/ kísérleti eredményeinek méltatására. Ő a vaspor mellett szitált alumíniumoxidot használt négyféle diszperzitásfokban: 150 μ , 125 μ , 100 μ és 85 μ szemcsenagyságban. Megállá-

pitja különböző összetételű kupalapanyagokat alkalmazva, hogy a DAB-6-ban előírt VI-os szitafinomságu anyag, amelynek szemesenagysága 150 μ /és es megegyezik a Ph.Hg.V-ben előírt VI. sz. szitával,/ nem felel meg a homogén kupkésztés követelményeinek. Öntéses technológia alkalmazása esetén 100 μ -nál kisebb, konkrétan 85 μ szemesenagyságu hatóanyag alkalmazását javasolja.

Az irodalmi közlések közül említésre méltó Kun /12/ megállapítása, aki a kupkésztésnek formábaöntéses módszeréről az alábbiakat írja: "... tudomásul kell venni azt a tényt, hogy az új kupalapanyagok nagy része csak formába öntéssel dolgozható fel. Célszerű lenne ezért azt az indokolatlan idegenkedést, mely nálunk a gyógyszerértári gyakorlatban a kupkésztésnek ezzel a módszerével szemben fennáll, leküszdeni. A kupkésztésben a formábaöntés módszere a fejlettebb technológiát képviseli, üzemi előállításban is ezt alkalmazzák. Nem helytálló a módszer alkalmazásával szemben felhozott olyan érv, hogy a szuszpenziós kupokban formába öntéssel nem biztosított a hatóanyag egyenletes eloszlása és elkerülhetetlen annak ülepedése. A technológiai szabályok betartása mellett ez nem áll fenn." E megállapítás kritikájára még a továbbiakban visszatérek.

Disszertációs dolgozatomban elsősorban kakaóvajjal, majd kakaóvajnak többféle viszkozitást emelő segédanyaggal kapott keverékével dolgoztam. Szintetikus /vizben oldódó stb./ alapanyagokkal végzett kísérleteimről majd későbbi kísérletsorozatban óhajtok beszámolni.

A kakaóvajról, mint kupalapanyagról és az avval való dolgozásról számos közlemény és szakkönyv ír nagy terjedelemben és nagy részletességgel. A sok szakközlemény közül kiemelkedik Vasck /32/ nemrégén megjelent írása, amely a

kakaóvaj megolvasztása esetén bekövetkező belső /szerkezeti/ átalakulásról és ennek következményeiről ír nagy részletességgel.

Jelen dolgozatban csak röviden ismertetem azokat a fontosabb tényezőket, amelyeket a kakaóvaj megolvasztásánál okvetlenül figyelembe kell venni.

A kakaóvaj stabil módosulatának olvadáspontja $34-35^{\circ}$. Ha a kakaóvaját olvadáspontja fölött "talhevitjük" $/36^{\circ}$ fölé/, akkor labilis módosulat képződik. Az irodalmi jelelések és a különböző szerkezetekben megadott jelölések nem egyeznek meg. Példaként csak két hazai szakkönyvet említek meg, amelyben Ellő /20/ stabil α és labilis β módosulatról ír, Pandula /46/ stabil β és labilis γ és átmeneti labilis α és β' módosulatokról ír.

Az előbbieken említett Vasck /32/ öt módosulatot ír le: a stabil β -t és a fokozatosan labilissá váló $\beta'/\beta''/\alpha$ és γ módosulatokat. Ezeknek a polimorf formáknak a nagyrésze abban rejlik, hogy a szénhidrogén láncok paralelek és különböző szöget képezhetnek a kristály lapjaival. A legkisebb szög, azaz a legnagyobb lejtésű lánc a legstabilabb formához tartozik. A legnagyobb szög $/90^{\circ}$, vagy függőlegesen fekvő lánc/ az instabil formához tartozik.

Polimorfia - mint ismeretes, - az a jelenség, amikor egy anyag két vagy több különböző kristályformában létezik. Ha az átmenet az egyik formából a másik formába reverzibilis, akkor ezt enantiotrop átalakulásnak nevezzük. Viszont ha az átalakulás irreverzibilis, akkor ezt az átalakulást monotrop átalakulásnak nevezzük.

Vasck /32/ a stabil és instabil módosulatu kakaóvaját, a megolvasztás, majd a dermedés után mikroszkóp segítségével polarizált fényben vizsgálta. A stabil $/\beta/$ módosulatu kakaóvajban a dermedés folyamán kristálycsírák keletkeznek, amelyek bizonyos idő után növekszenek és ezek

egymásba kapcsolódva biztosítják a gyors dermedést. Az 1.sz. ábrán 90-szeres nagyítás mellett láthatók a stabil módosulatu kakaóvajban keletkezett kristálycsírok. /L. a 35. oldalon./

A 2.sz. ábrán 275-szörös nagyítás mellett a tulmelegített, instabil módosulatu kakaóvaj / α / látható. Ebben az esetben kristálycsírok, amelyek a dermedést meggyorsítandók - nincsenek. A kakaóvaj teljes egészében mikrokristályos tömegből áll. /L. a 35. oldalon./

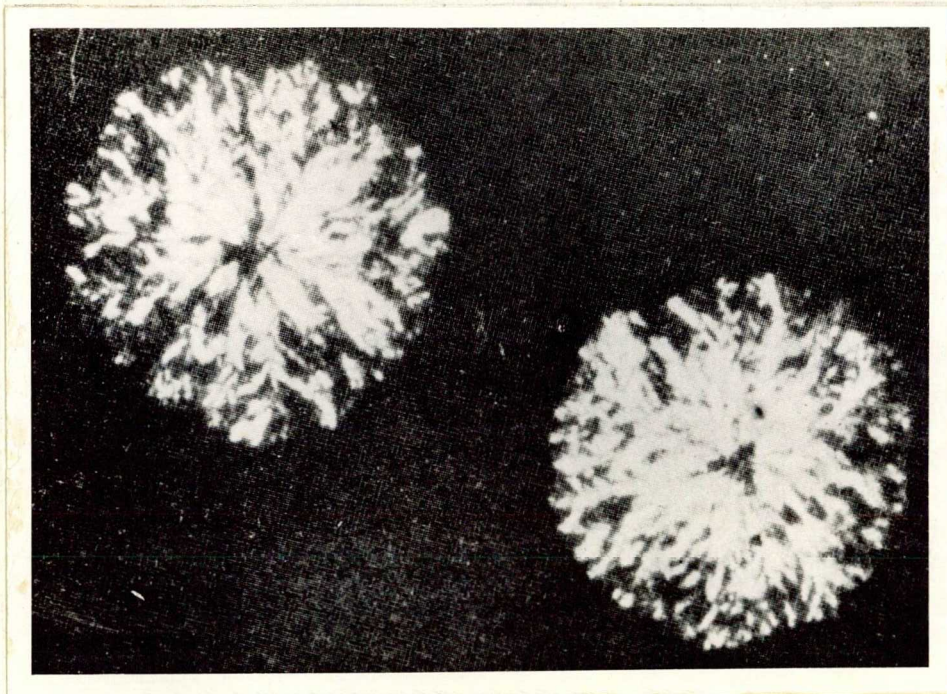
Ismert jelenség nemcsak a kakaóvajnál, hanem egyéb zsíradékoknál és a csokoládénál is, hogy a felületük bizonyos külső behatás /fény, hő stb./ és tartós raktározás után "kivirágzik". 1940. óta ez az általános felfogás a kakaóvaj esetében, hogy ez a zsíradék kivirágzás a kakaóvaj különböző polimorf formáin, illetve módosulatain alapul. Egyik módosulatból a másikba való átmenet esetén tapasztalható ez a jelenség. Az is elfogadott tény, hogy minden instabil módosulatnak az a tulajdonsága, hogy átmeny a legközelebbi stabil, azaz magasabb olvadásponttal rendelkező formába. Adott hőmérsékleten a stabil formának magasabb a sűrűsége is.

A kakaóvajjal végzett sokirányú vizsgálatból lényeges megjegyezni, hogy minden /allotrop/ módosulatnak más az olvadáspontja és más a dermedéspontja. Tulmelegítés esetén keletkezett instabil módosulatok olvadáspontja és dermedéspontja is alacsonyabb lesz, kb. 5-7 fokkal és így a dermedési idő szobahőmérsékleten elhúzódóvá válik, miáltal alkalom adódik a szuszpendált gyógyszer ülepedésére.

Igen érdekes adatokat közöl táblázatos összefoglalásban Gstirner /45/ a kakaóvaj megdermedésének menetéről, ha keverés nélküli hűtést alkalmazunk. /L. I. táblázatot a 36. oldalon./

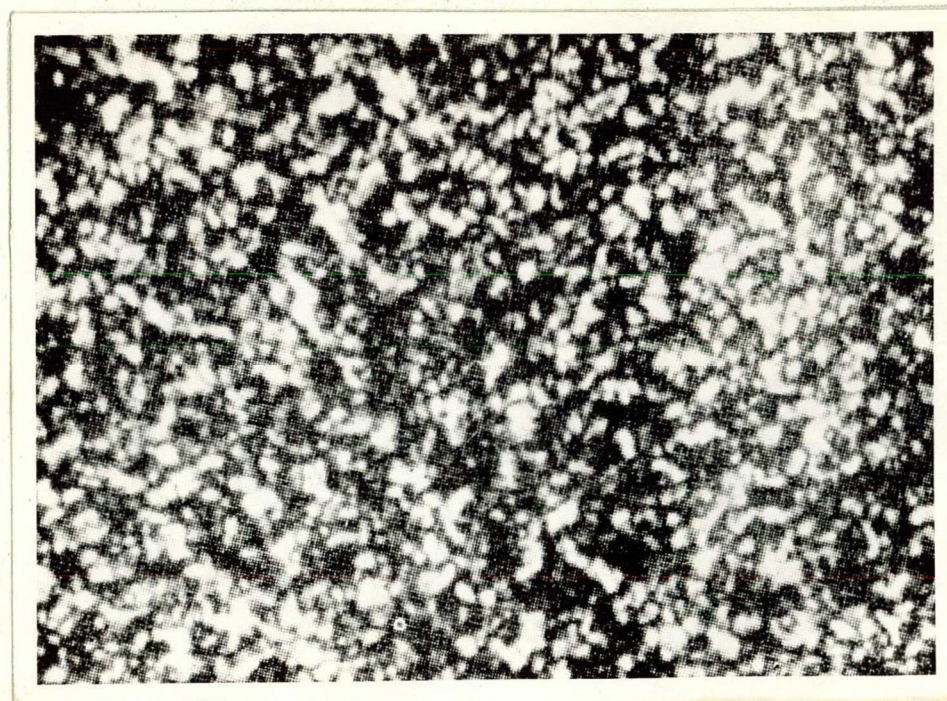
1. ábra

A stabil β / módosulatu kakaóvaj mikroszkópos képe



2. ábra

Az instabil α / módosulatu kakaóvaj mikroszkópos képe



I. táblázat

A kakaóvaj dermedése Götirner szerint

A kakaóvaj megolvasztásának hőmérséklete	A dermedési pont	Dermedési idő
35 °C	23,9 °C	7 perc
36 °C	23,3 °C	15 perc
37 °C	17,0 °C	17 perc
50 °C	14,8 °C	21 perc

Mint a táblázatból is jól kitűnik, hogy bár a kakaóvaját csak 1 °C-kal magasabb hőmérsékletre melegítettük, a dermedési idő már is duplájára növekszik. Abban az esetben, ha további 1 °C-kal növeljük a megolvasztott kakaóvaj hőmérsékletét /37°-ra/, akkor már csak 17°-on dermed meg /szobahőmérsékleten nehezen/. Teljes túlmelegítés esetén, 50°-ra melegítve, a dermedési idő még a körülbelüli pince hőmérsékleten /14,8°-on/ is 21 percig tartana. Így a kakaóvaj hátrányos tulajdonságai közül megeszemélyesen kiemelkedik az a hővel szemben tanúsított érzékenység volta.

- o -

Az eddig közölt irodalmi utalások az üntéses technológiával készülő szuszpenziós kupok készítésére vonatkozóan nem egységesek, sőt sok esetben egyenesen ellentmondanak egymásnak. A közép-, de főleg a nagyüzemi méretben a kupokat melegen formába üntéssel állítják elő és az alapanyaguk elsősorban kakaóvaj. Az irodalmi részben kifejtett ellentétes vélemények, valamint a még kiderítet-

len problémák következtében jelen kísérleteimmel igyekeztem tisztázni a kupkésztésnek ezen egyik lehetőségét, az öntéses technológiának az alkalmazását.

Disszertációs dolgozatomban célul tűztem ki az öntéses technológiával készülő szuszpenziós kupok készítésének tanulmányozását. Az előbbieken felsorolt irodalmi adatok arra mutatnak, hogy olvasztással és formába öntéssel készült szuszpenziós kupoknál számolni kell a szilárd rész ülepedésével, ami a hatóanyag egyenletes eloszlását zárja ki. Az V. Magyar Gyógyszerkönyv /36/ határozottan kimondja, hogy "a hatóanyagot a kupoknak tökéletesen egyenletes eloszlásban kell tartalmazniuk."

Igy ezzel a problémával kapcsolatos irodalmi adatokat figyelembe véve jelen munkámban igyekeztem különböző hatóanyagokat és más-más összetételű kupalapanyagokat alkalmazva, öntéses eljárással homogén szuppozitorium-ot készíteni.

A célul kitűzött feladatot ha részleteiben tekintjük, akkor lényegében három fontos célkitűzésről kell említést tenni:

1. Hogyan lehet elérni azt, hogy nagyobb mennyiségű, legalább 100 kup készítése és öntéses technológia alkalmazása esetén viszonylag mind a 100 kupban egyforma mennyiségben legyen a hatóanyag és a hatóanyag eltérés a $\pm 5\%$ Gyógyszerkönyvben megengedett eltérést ne haladja meg.
2. Egy-egy kupon belül, tehát a kup csucsaiban vagy a közepén, illetve az alapján is közel azonos legyen a masszában eloszlott hatóanyag mennyisége.
3. Ezek megvalósítása után gondolhatunk arra is, hogy az V. Gyógyszerkönyv azon rendelkezése, hogy olvasztással és formábaöntéssel csak oldatos kupok készíthetők, ki-

bővíthetnénk azzal, hogy szuszpenziós kupok is előállíthatók olvasztással gyógyszerértíri szinten is, ahol nem rendelkeznek egyébként költséges keverő-apparátusokkal. Ezen kupok homogenitásának is meg kell felelniük a gyógyszerkönyvi követelményeknek.

Az említett célok megvalósításának jelentősége rendkívül nagy, hiszen nem megnyugtató az csak, hogy pl. 100 db. kupban benne van az 1 kup hatóanyagának százszorosa, mivel előfordulhat az, hogy a fele kup a számított hatóanyag-tartalomnál kevesebbet, a fele pedig jóval többet tartalmaz.

A másik cél, hogy egy-egy kupon belül is legyen a hatóanyag arányosan eloszlva, szintén fontos, hiszen részben a Gyógyszerkönyv is megköveteli, hogy a kupok a hatóanyagot tökéletesen egyenletes eloszlásban tartalmazzák, részben pedig a kup homogén, illetve inhomogén volta is befolyásolja a hatóanyagnak a véráramba való felszívódását.

Kisérletes munkám egyrésze már előadások és dolgozatok formájában publikációra került, vagy a nyilvánosságra hozataluk folyamatban van.

1. A Csongrád-megyei Gyógyszerész Szakcsoport előadásainak keretében Szegeden, 1961. február 2-án Kedvessyvel közös előadásban ismertettem a "Szuszpenziós kupok üzemi méretű készítésének problémái"-t. Ebben az előadásban az Ütéssel készülő szuszpenziós kupok homogenitását befolyásoló tényezőket tárgyaltuk.
2. A kísérletes munka első részét egy német és egy magyar szaklapnak küldtük meg. Jelenleg mindkettő közlés alatt van. Az egyiket az Archiv der Pharmazie - Wissenswertes für die pharmazeutische Praxis - rovata részére Kedvessy Gy. - Regdon G. szerzőkkel jelölve.

3. Az Acta Pharmaceutica Hungarica számára küldött dolgozat címe: "Ütéssel készített szuszpenziós kupok homogenitásának néhány kérdéséről." Ennek a dolgozatnak a szerzői Regdon Géza és dr. Kedvessy György.
4. Lényegében ugyanezt a témát - tehát a kísérletek első részét - dr. Kedvessy György egyetemi tanár f.év június 8-án Münsterben /Westfalia/ az ottani egyetem kollókviumán adta elő: "Über einige Fragen der Homogenität der im Giesverfahren hergestellten Suspensionszapfen" címmel.
5. 1961. október 28-án Budapesten megrendezett "Gyógyszer-technológiai konferencián" Kedvessyvel közös előadásban ismertettem "A kupalapanyagok viszkozitásának befolyását, az ütéssel készülő szuszpenziós kupok homogenitására." Ehhez az előadásunkhoz részben e dolgozat IV. fejezetében leírt tapasztalatokat használtuk fel.

K I S É R L E T I R É S Z

A szuszpenziós kupok hatóanyagául mindenképp előtte megfelelő modellanyagot kellett választanom. Választásom - a recepturában is sűrűn használt - amidazofénre és teofilinre esett. Ezt az elgondolást az is alátámasztja, hogy az így kapott eredményekről inkább lehet más, főként szerves gyógyszerek viselkedésére következtetni, mint az irodalmi részben említett kísérleti anyagok /vaapor, fehér agyag, bárium-szulfát stb./ felhasználásakor szerzett tapasztalatokból.

Jóllehet a tulajdonképpeni témát az öntéses technológia képezi, mégis kísérleteimet a préseléses eljárással készült szuszpenziós kupok homogenitás vizsgálatával kezdem, hogy összehasonlítást tudjak tenni és párhuzamot tudjak vonni a kétféle technológiai eljárással történő kupkészítés között.

Préseléssel készült amidazofén-tartalmú kupok homogenitás vizsgálata

A Bánó és Szarvas /47/ közleményében leírtak szerint készítettem szuszpenziós rendszerű kupokat. Előírányzott /számított/ amidazofén-tartalom 2,0 g-os átlagsúlyu kupra számolva 0,30 g volt. Az amidazofént V. szita-finomságban /300-150 μ szemcsenagyságban/ használtam. Ugyanis VI. szitával kiszitáltam a porból a 150 μ -nál kisebb részecskéket.

A mossárban elkészített kupmasszának Bougie-géppel történt ismételt kipréselése után készítettem el a kup-

ket és a kuprud szétosztása, valamint a kupok megformálása előtt több /négy helyről/ is 0,5 g-os szeleteket vizsgáltam meg amidazofén-tartalmukra vonatkozóan. Tehát nem egy kupot, hanem a kuprubból több helyről vételezett kup-szeletet vizsgáltam meg.

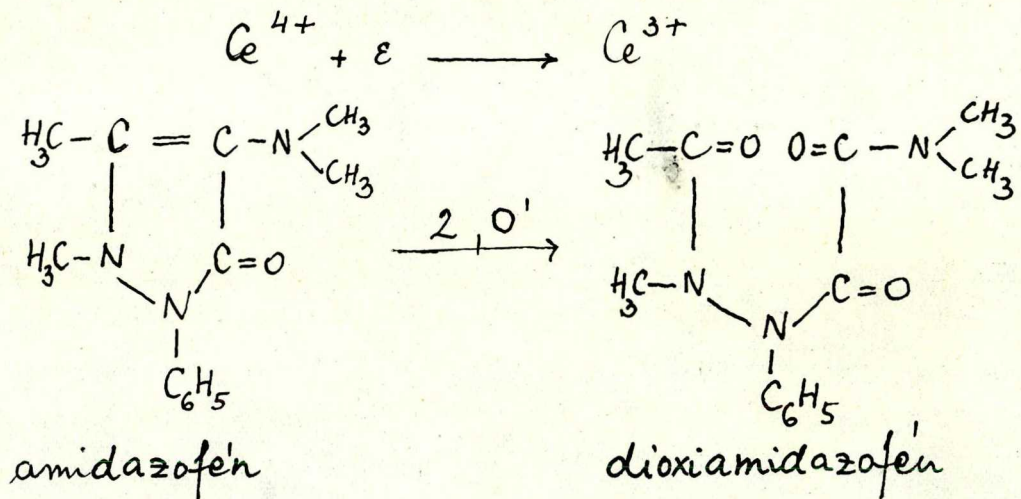
Az amidazofén kvantitatív meghatározását cerimetriáson - módosítással - Róssa /54/ szerint végeztem. A meghatározás kakaóvaj mellett is kellő pontossággal és egyszerűen elvégezhető. Mások is foglalkoztak az amidazofénnek kakaóvaj melletti cerimetriás meghatározásával, így az irodalmi részben említett Bánó-Szarvas /47/-on kívül Csomay és Dávid /55/, OKI Közlemény /56/ stb., amelyek lényegében mind a Róssa-féle eljárást vették alapul, de ezek az említett közlemények is kisebb változtatásokat eszközöltek a gyakorlati kivitelezésben.

A kup amidazofén-tartalmának cerimetriás meghatározását az alábbiak szerint végeztem. A kb. 0,5 g-os kup-szeletet 0,1 mg pontossággal lemértem, majd üvegárgós Erlenneyer-lombikban 6-8 ml kloroformban /zárványképződés elkerülése céljából/ és 30 ml 12-15%-os kénsavban oldottam. Így az amidazofén is és a kakaóvaj is majdnem teljesen szintelen és átlátszó oldatba került, majd ehhez egy csepp I-ferroint /tri-o-fenantrolin-vas/II/szulfát-oldatot/ használva jelzőként 0,1 n cőrisszulfát-oldattal titráltam. A titrálást akkor tekintettem befejezettnek, ha az indikátor piros színe nem tért vissza 2 percig és a titrálendő oldatnak a színe a cőrisszulfát mennyiségétől függően kék, vagy zöldeskék maradt. Az oxidáció eleinte gyorsabb, később lassabban halad előre, ezért a mérőoldat utolsó részleteit a lombikot rázogatva, cseppenként ajánlatos az oldathoz adagolni és csak akkor olvasni le az elfogyott ml-ek számát, ha a színe 2 perc múlva sem piros-

sodott vissza.

A cerimetriás amidazofén-meghatározás azért is előnyös, mert sok - a recepturában használatos - anyag mellett is meghatározható /pl. acetilszalicilsav, acetanilid, koffein és sói, barbitursav, feniletilbarbitursav, sósavas papaverin, efedrin, kodein stb. mellett/.

A későbbiek során is, amikor a különböző összetételű kupalapanyagokban amidazofén-meghatározást végeztem, előszeretettel alkalmaztam az előbb leírt cerimetriás módszert, mert a kontroll titrálások alapján meggyőződtem a kvantitatív mérések pontosságáról. A 0,1 n cériaszulfát mérőoldat előnye az, hogy a titere állandó és a redukciója savanyu közegben egy lépésben történik. A cériaszulfát az amidazofént savanyu közegben dioxiamidazofénné oxidálja az alábbi egyenlet szerint.



A kakaóvajban zárvány elkerülésére szerves oldószerként egyesek /47/ benzint, mások petrolétert használtak, bár a mérés pontossága szempontjából megfelelőnek bizonyulnak, mégis gyúlékony voltak, valamint az, hogy a víz /kénsavas/ oldat felett helyezkednek el, nehezebbé teszi a titrálást. Így háttérbe szorulnak az általam új-

szerű elképzelés alapján használt kloroform mellett, ugyanis a kloroform nagy fajsúlyánál fogva az Erlenmeyer-lombik alján helyezkedik el és nem is gyúlékony.

Általam préseléssel előállított és megvizsgált kuprudból négy helyről mintavételezett szeletekben talált amidazofén-tartalmat a II. táblázatban foglalom össze.

II. táblázat

Bougie géppel préseléssel előállított amidazofén-tartalma kupok vizsgálata

A vizsgált kuprud	A kupmasszába számított amidazofén-tartalom % -ban	A kupszeletben talált amidazofén tartalom % -ban	Kl-térés %-ban
1. szelete	15,0	14,80	-1,34
2. szelete	15,0	14,92	-0,53
3. szelete	15,0	15,15	+1,00
4. szelete	15,0	15,05	+0,33

Értékelés: A préseléssel gondosan készített szuszpenziós kup homogenitása teljes mértékben megfelelő volt.

Kísérletes munkám további részében térek rá a tulajdonképpeni témára, az öntéssel eljárással történő kupkészítésre.

Részben az erre vonatkozó irodalmi utalások alapján, részben saját kísérleteimmel szerzett tapasztalatok útján megállapítottam, hogy az öntéssel készülő szuszpenziós kupokban a hatóanyag/ok/ eloszlását az alábbi négy tényező befolyásolja:

- I. a hatóanyag diszperzítási foka,
- II. az űntés közben alkalmazott hőmérséklet,
- III. az űntés közben a keverés módja és
- IV. az űntendő massa viszkozitása.

Ezekkel a kísérletekkel sikerült bebizonyítanom, hogy űntéses eljárással is lehet homogén és megfelelő hatóanyag-tartalmu kupokat készíteni, de a technológiai szabályok betartása mellett még sok fontos szempont figyelembevételre szükséges. Ugyanis az irodalmi részben említett utalások: Kun /12/, Láng /29/, Ellő /53/, amelyek szerint az ülepedés a kupmasszában, illetve a kupban elenyészően csekély és elhanyagolható, megőfölsra talált, mert csak több tényező betartása mellett lehetséges minden követelménynek megfelelő homogén kupot készíteni.

I.

A hatóanyag diszperzítási fokának befolyása
a kup homogenitására

A kísérletek során négyféle diszperzitású amidazofént használtam.

1. IV. szitafinomságu por /Pulvis grossus/, amelyből a 300 μ -nál finomabb részecskéket V. szitával eltávolítottam, így módon a felhasznált amidazofén 750-300 μ lineáris méretű szemcséket tartalmazott.

2. V. szitafinomságu por /Pulvis/, amelyből a 150 μ -nál finomabb részecskéket a VI. szitával távolítottam el. Ennek a pornak a szemcsenagysága tehát 300-150 μ volt.

3. VI. szitafinomságu por /Pulvis subtilis/ 150 μ -nál kisebb szemcséket tartalmazott. Az V. Magyar Gyógy-szerkönyv leírása szerint /57/ mikroszkópos méréssel, oku-lár mikrométer segítségével meghatároztam a szemcsék átlagos lineáris méretét, amely 80-100 μ volt.

4. Egyetemes Örlőmalomban kb. 3 percig porított amidazofén. Mikroszkópos méréssel /57/ meghatároozva az átlagos szemcsenagyságot, 15 μ -nak találtam. A legnagyobb szemcsék átmérője 30 μ volt.

Az Öntéshez szükséges kupmassza komponenseit mielőtt beszemértem, okvetlenül figyelemmel kellett lennem az Öntőformák kalibrációjára, valamint az un. kiszorítási faktorra. Ezeket az irodalmi rész tárgyalásánál már említettem.

Kísérleteim során nemcsak a kiszorítási faktort, hanem az egyes modellanyagoknak súlytérfogot meghatározása során kapott értékeket is fel tudtam használni.

As V. Magyar Gyógyszerkönyv a sulytérfogat meghatározást a "Bismuthum subnitricum" cikkelyben leírt módon /58/ végzetteti.

"Olyan száraz, 250 ml-es mérőhengert kell használni, amelyen a 0-250-es jel között a beosztás 230-250 mm hosszú. A térfogat leolvasása 1 pernyi várakozás után történjen."

As alábbi anyagoknak határoztam meg a sulytérfogatát:

1. Láng /29/ által modellként ajánlott Bolus alba-t
2. Álló /53/ " " " Barium sulfuric.-ot,
további kísérleteim során felhasznált
3. Amidazophenium IV. szitafinomságut,
4. " V. "
5. " VI. "
6. " 15 μ szemcsenagyságut.

A vizsgálat alá vetett anyag mennyisége minden esetben 70 g volt. A sulytérfogat meghatározás gyakorlati kivitelezése minden esetben azonos módon történt. A Gyógyszerkönyv által megjelölt száraz üveghengerbe beleszórtam a 70 g vizsgálati anyagot, majd a térfogatát leolvastam kezdetben, 1 perc állás után, majd miután 10 ütögetést gyakoroltam az üveghengerre. Ezeket az értékeket a III. táblázatban foglaltam össze. /L. 47. oldalon./

III. táblázat

A vizsgált modell-anyagok sulytérfogata

A vizsgált anyag neve	t é r f o g a t a		
	kezdetben	1 perc után	10 ütögetés után
Polus alba	220 ml	215 ml	200 ml
Barium sulfuricum /VI/	90 ml	90 ml	80 ml
Amidazophenum /IV/	120 ml	120 ml	116 ml
Amidazophenum /V/	125 ml	125 ml	120 ml
Amidazophenum /VI/	165 ml	165 ml	135 ml
Amidazophenum /15 µ/	250 ml	245 ml	210 ml

Üntésses eljárás gyakorlati kivitelezése

Az általános gyakorlatban az üntésses eljárásnak két változatát alkalmazzák. Részletes leírást a Münzel és m társai /31/ könyvében találunk e két kivitelezési módra.

1. Tisztára olvasztási eljárás: Ennél az eljárásnál az alapanyagot tisztára /teljes megolvadásig/ olvasztjuk, majd a hatóanyaggal összekeverjük. Ezután állandó keveréssel biztosítjuk a homogén állapotot, miközben fokozatos hűtést alkalmazunk. Amikor a massa hőmérséklete csak 1-2 fokkal lesz az alapanyag dermedési pontja fölött, akkor hűtetlen /szobahőmérsékletű/ üntőformákba üntjük egyszerre

hirtelen mezdulattal az egész forma felületére, a 100 kup üregébe.

A formáknak sem előzetes, sem a masszával megtöltött állapotban történő hűtését nem ajánlják, mert a tulajgosan gyorsan megdermedt és erősebben összehuzódott külső kőpany képződhet a kupon, a valamivel lassabban megdermedő mag körül és ez repedésekre és törésekre vezethet.

A szerzők ennél az eljárásnál csak "alapanyagot" említenek és nem konkrétan kakaóvajról írnak. Véleményem szerint a kakaóvaj hőérzékeny volta, valamint a teljes megolvasztás miatt instabil módosulattá történő átalakulása miatt ez a módszer szuszpenziós rendszerű homogén kupokat nehezen eredményezhet, mivel mesterséges hűtést nem ajánlanak a szerzők, szobahőmérsékleten pedig elhuzódóvá válik a dermedés.

2. Krémes olvasztási eljárás: Kiseérletes munkámban általánosságban ezt az eljárást alkalmaztam. Lényege ennek a módszernek az, hogy amennyiben kakaóvaját használunk alapanyagként, a pontos gyakorlati kivitelezés esetén, a kakaóvaj nem fog átalakulni instabil módosulattá és ez így gyorsan dermedő kupokat eredményez. Ebben az esetben úgy kell eljárunk, hogy az alapanyagot óvatosan melegítjük addig, míg "krém vagy kása"-szerűvé nem válik. A masszának ezt az állapotát /folyósságát/ empirikusan kell megállapítani, mivel erre pontos leírást megadni nehéz. A hatóanyagot belekeverve ebbe a krémszerű kakaóvajba, egyenként kell azt az üregekbe tölteni. Ennél az eljárásnál, mivel a kakaóvaját sohasem melegítjük az olvadáspontja fölé, így mindig vannak benne oltó kristályok a stabil β alakból, amelyek a dermedésnél a metastabilis β' és α alakokat nagyrészt a β alakba viszik át.

Összes kísérleteim során - a kakaóvajas alapanyag számára sokkal inkább kedvezőbb - "krémes olvasztási eljárás" alkalmaztam egy kis módosítással az alábbiak szerint:

A kakaóvaj megolvasztására minden esetben kb. 40 fokos vízfürdőt használtam és a szükséges mennyiségű reszelt kakaóvaját üvegbotként nyújtott skálájú hőmérőt használva, állandó kevergetés mellett óvatosan melegítettem. A melegítést úgy végeztem, hogy a massa hőmérséklete kb. 1 perc alatt emelkedjen 1 fokot. Így kb. 10-15 perc alatt éri el az előírányzott 34°-ot. A kiöntésre kerülő kupmassza hőmérséklete minden esetben 34-34,5° volt.

Amikor a megolvasztott kakaóvaj elérte ezt a hőmérsékletet - sűrű tejfelszerű /krémszerű/ állománnyal rendelkezik - akkor beleszórtam és jól elkevertem benne az előre lemerített, előírt mennyiségű és meghatározott diszperzitásfokú hatóanyagot.

A szemre látszólag homogén szuszpenziós rendszerű kupmasszát patendulából vagy menzurából formába kiönteni nehéz lenne, ha az nagyobb mennyiség, kb. 100 kup masszája. Ebben az esetben ugyanis a kiöntés közben már, mielőtt a kiöntőformákba öntenénk a masszát, a kiöntőedényben megkezdődik a dermedés folyamata.

Ezért célszerűnek látszott a kiöntés műveleténél használnom a Greulich /59/ által penicillin szuszpenzió készítésére ajánlott kettősfalu edényt. Ebben az edényben a massa meghatározott állandó hőmérsékleten tartható azáltal, hogy a kettősfallal rendelkező fém edényke falai közé tetezés szerinti hőmérsékletű vizet lehet beönteni, amely a 100 db. kup masszáját a kiöntés ideje alatt a kívánt hőfokon tartja és a kiöntés művelete alatt a kupkészítő kezében mint "meleg vízfürdő" biztosítja, hogy a kiöntés alatt a kiöntőedényben a massa nem fog megdermedni.

Kísérleteim során használt kettősfalu kiöntőedényke falai közé /az edény küpenyébe/ fél liter 35° -os vizet öntöttem és így a megolvasztott masszát $34-34,5^{\circ}$ hőmérsékleten tartotta a kiöntés folyamata alatt végig. Így még az is biztosítva volt, hogy az idő előtti megdermedés mellett a túlmelegedés veszélye sem állhatott fenn.

A kiöntés művelését mindig azonos gyakorlati kivitelezéssel végeztem. A patendulában megolvasztott és hatóanyaggal /amidazofénnel, illetve teofillinnel/ elkevert kupmasszát kvantitativan az előbbiekben ismertetett kettősfalu edénybe kapartam át. A szuszpenziós kupmasszát ebben az edényben továbbra is üvegbot helyett hőmérővel kevergettem.

Mindkét rendszerű kiöntőforma 100-100 üreggel rendelkezik /5 sorban 20-20 nyílással/. A masszának az üregekbe való töltését egységesen mindig egyenkénti betöltéssel végeztem éspedig balról jobbra és sorról-sorra haladva.

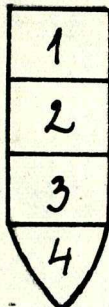
A masszát vékony sugárban volt célszerű minden esetben az üregekbe tölteni, hogy az üregből kiszoruló levegő el tudjon távozni és így a kiöntőforma üregeit teljesen betöltse a kupmassza.

Minden kísérletsorozatban 100 kupot állítottam elő. A hatóanyagnak a kupokban való eloszlását /homogenitást/ egységesen minden kísérleti szériánál a kiöntés elejéről, közepéről és a végéről mintavételezett kupok megvizsgálása után állapítottam meg. Azon célból, hogy a mintavételezések helyeit pontosan jelölhessem, azért a kiöntőformában az 8. sorban elhelyezett 20-20 üreget úgy jelöltem, hogy római számmal I-V-ig jeleztem a sorokat és a sorokban arab számmal 1-20-ig az üregeket. A kiöntés tehát mindig az I/1-el kezdődött és az V/20-al fejeződött be.

Kvantitativan megvizsgáltam az I/3. /a kiöntés során 3/, a III/12. /a kiöntés során 52/ és az V/19. /a kiöntés

során 99/ kupokat. /A kiöntés eleje, közepe és vége./ Természetesen, ahol szükségesnek látszott, ott mind az öt sorból, sőt soronként 2-3 kupot is kvantitatív vizsgálat alá vetettem. Így volt olyan vizsgálati sorozatom is, amelyben 100 kup közül 10-15 kupban levő hatóanyag-tartalmat állapítottam meg.

Egyesek, a formáknak folyékony paraffinnal vagy szappanszárazsal való kikentését ajánlják, hogy a kupok könnyebben kiemelhetőbbé váljanak. A kísérleteim során szerzett tapasztalataim szerint erre, a kakaóvajjal kupok esetében, nem volt szükség, mert a dermedés közben a kupok kontrakciója kellő mértékű és így a kupok kivétele a formákból nem okozott nehézséget. Különösen az ERWEKA Öntőformából volt könnyű a kivétel, ugyanis a nagyon gondosan csiszolt fémfelületen az adhézió gyakorlatilag nem volt észlelhető.



3. ábra

A kupokat a hossz tengelyre merőlegesen késsel 4 kb. egyenlő szeletre vágtam. A kup-szeletek számozását a 3. ábra tünteti fel. Az egyes szeleteket 0,1 mg pontossággal mértem és határoztam meg az amidazofén- vagy teofilin-tartalmat. Az eredmények összehasonlíthatósága szempontjából az amidazofén-/teofilin-/ tartalom meghatározásakor kapott adatokat mindig pontosan 2,0 g-os kupra számítottnak át. Ez a talált amidazofén mennyi-

ség g-ban kifejezve nem adna reális képet a kupon belüli hatóanyag eloszlásáról, mert a legnagyobb igyekezet ellenére sem sikerült a kupot négy teljesen egyforma részre vágni, ellenben a kupszeletben levő amidazofén-tartalom abszolút százaléokban kifejezett értéke hiszen demonstrálja a hatóanyag koncentrációt az egyes kupszeletekben.

A kiöntődényben ellenőriztem a masszának a hőmérsékletét a kiöntés ideje alatt. A kiöntés ideje 100 kup ese-

tében általában 4-5 perc volt. Ezidő alatt a massa mindvégig megtartotta a kezdeti hőmérsékletet: 34,0-34,5 °C-ot. A kiöntés során szükséges üvegbottal /hőmérővel/ kevergetni a szuszpenziós kupmasszát, hogy a fent említett 4-5 perc alatt se történjen ülepedés a kiöntőedényben. Minden kup kiöntése előtt megkeverni a masszát, tehát egy sorát alatt százszor, igen meglassítaná a kiöntés folyamatát. Ezért egyből, valamennyi 100 kup kiöntése során ca. 5 ízben - minden sor elején - kevertem meg a kiöntésre váró masszát.

A szobahőmérsékletű öntőformába öntött kupmassza általában 4-5 perc alatt dermed meg, de a formák szétnyitása csak kb. 1/2 óra elteltével célszerű, miután a dermedés teljes bizonyossággal mind a 100 kup belsejében is megtörtént.

A diszperzításfok befolyásának tanulmányozására végzett vizsgálataim eredményeit az alábbi /IV., V., VI., VII., VIII./ táblázatokban foglalom össze.

IV. táblázat /L. 53. oldal./

IV. táblázat értékelése: Ebben a táblázatban a durván porított viszonylag kicsiny diszperzítás fokú amidazofénnel /IV.sz. szitafinomság = 750-300 μ szemcsenagyság/ végzett kvantitatív meghatározásaimat foglaltam össze. Evvel a durva szemcséjű amidazofénnel azért végeztem kísérletet, mert gondatlan munka esetén ekkora szemcsenagyságú por is előfordulhat a recepturában. Másrészt pedig a vizsgálatok teljessége kedvéért is célszerűnek látszott ez.

A táblázatból kitűnik, hogy a kiöntés során a 3., de még az 52. kup esetében sem éri el az amidazofén-tartalom a számított 0,30 g-ot, viszont a kiöntés vége felé a 99. kup példáján jól látható, hogy messze meghaladja ezt a

menyiséget.

Maximális eltérés 44,4%.

IV. táblázat

300-750 µ szencsenagyságu amidazofén /IV/ tartalmazó
kupok vizsgálata

A kupszelet számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kupszeletek amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	8,70	4,62	5,91
2	9,70	5,87	9,82
3	12,36	7,79	26,58
4	18,37	23,20	44,79
A	0,2531	0,2757	0,4333
X	44,4%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban.

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalom-
tól %-ban.

Fryklöf és Sandell /51/ a megadott hatóanyagtartalomtól 3,5-szörös eltérést is talált a kiöntési folyamat alatt keverés nélkül előállított kupokban. Az egyes kupok kupon belüli homogenitása is erősen kifogásolás alá esik, hiszen a cseccsi részben halmozódik fel a hatóanyag /amidazofén/ és így a gyógyszerkönyvi követelménynek ezen a téren sem felel meg /inhomogén/.

V. táblázat /L. 54. oldalon/.

V. táblázat értékelése: Az V. szita finomságu port használtatja a Gyógyszerkönyv a recepturában általában, mind az orális, mind a rektális gyógyszerformák előállí-

V. táblázat

150-300 μ szemeszsáyságú amidozófén /V/ tartalmú kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése		A kúp sorszáma és a kúpszeletek amidoxofén-tartalma %-ban									
		I/3	I/19	II/3	II/19	III/3	III/19	IV/3	IV/19	V/3	V/12
1	13,46	13,00	13,50	13,25	13,06	13,03	12,86	11,99	11,40	11,50	10,95
2	13,75	13,47	13,76	13,43	13,27	13,17	12,99	11,64	11,80	12,16	12,21
3	13,59	13,79	13,80	13,43	13,40	13,50	12,81	14,00	12,34	15,83	16,17
4	13,62	13,68	13,90	13,58	13,61	13,43	12,91	14,74	18,95	26,78	31,65
A	0,2722	0,2703	0,2752	0,2667	0,2670	0,2661	0,2580	0,2523	0,2781	0,3440	0,3643
X		21,4%									

A = A kúp amidozófén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidozófén-tartalomtól százalékban

tásánál. Ezért célszerűnek látszott az V. szitafinomságu amidazofénnel /300-150 μ / készült szuszpenziós kupok homogenitás vizsgálatát behatósabban tanulmányozni. Ezért ebből a kísérleti sorból 11 kup hatóanyag-tartalmát vizsgáltam meg kvantitatív mérésekkel.

Az első négy sorban levő kupok amidazofén-tartalma ha nem is jelentősen, de alatta van a számított hatóanyag-tartalomnak /0,30 g-nak/. Az utolsó sorban azonban határozott ülepedés tapasztalható részben a kiöntőedényben, ennek következménye, hogy 0,30 g helyett lényegesen több, 0,364 g is található, részben ez a nagyobb mennyiségű amidazofén a kupon belül is szedimentációt mutat a kup csúcsa irányában.

Ezekből az adatokból világosan látható, hogy növelve a diszperzitásfokot, a hatóanyag eloszlása terén határozott javulás tapasztalható, de még így is meg nem engedett max. 21,4%-os hatóanyag eltérés miatt a kupok homogenitása nem megfelelő.

VI. táblázat /l. 56. oldalon/

VI. táblázat értékelése: VI. szitafinomságu /átlagos szemcsenagyság 80-100 μ / amidazofén-tartalmu kupokkal végzett kísérleti eredményeim már kielégítőnek bizonyultak, mert a számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés már csak 4,6% volt.

VII. táblázat /l. 56. oldalon/

VII. táblázat értékelése: A diszperzitásfok további növelésével az egyetemes 3rlőmalomban történő porítás után a kb. 15 μ szemcsenagyságu amidazofén-tartalmu kupok homogenitása mind a kiöntendő masszában, mind az egyes kupokban, teljes mértékben megfelelőnek bizonyultak. Ebben a kísérletben a maximális eltérés 3,5% volt.

VI. táblázat

80-100 μ szemcsenagyságú amidazofént /VI/ tartalmazó kupok vizsgálata

A kupszelét számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kupszelének amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	14,32	14,16	14,61
2	14,29	14,47	14,83
3	14,39	14,41	15,04
4	14,20	14,20	15,80
A	0,2861	0,2862	0,3011
X	4,6%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban.

X = Max. eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban.

VII. táblázat

15 μ szemcsenagyságú amidazofént tartalmazó kupok vizsgálata

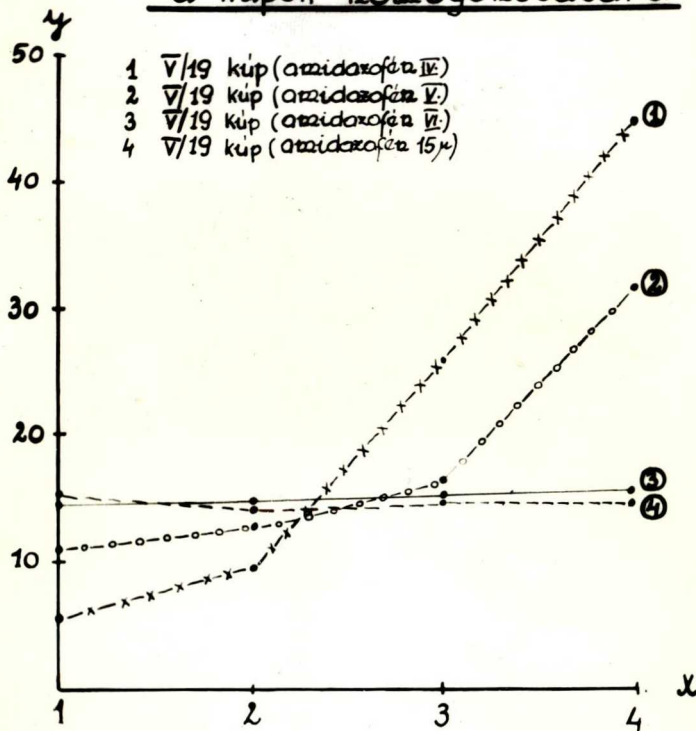
A kupszelét számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kupszelének amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	14,40	14,54	14,70
2	14,14	14,54	14,62
3	14,53	14,51	14,61
4	14,75	14,29	15,27
A	0,2911	0,2894	0,2965
X	3,5%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban.

X = Max. eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban.

A diszperzitásfok befolyását a homogenitásra egy összefoglaló grafikonon is demonstrálom. /4. ábra./

Diszperzitásfok befolyása a kúpok homogenitására



- 1 $\nabla/19$ kúp (azidoxifen $\overline{IV}$)
- 2 $\nabla/19$ kúp (azidoxifen $\overline{V}$)
- 3 $\nabla/19$ kúp (azidoxifen $\overline{VI}$)
- 4 $\nabla/19$ kúp (azidoxifen 15μ)

$x = a$ kúpszálok száma

1 2 3 4

$y = a$ szálak azidoxifen-tartalma %-ban

A grafikon értékelése: Az ordinátán a kupaszetelek amidazofén-tartalmát ábrásoltam abszolút %-ban kifejezve. Az abszcisszán pedig a kup négy szeletét jelöltem.

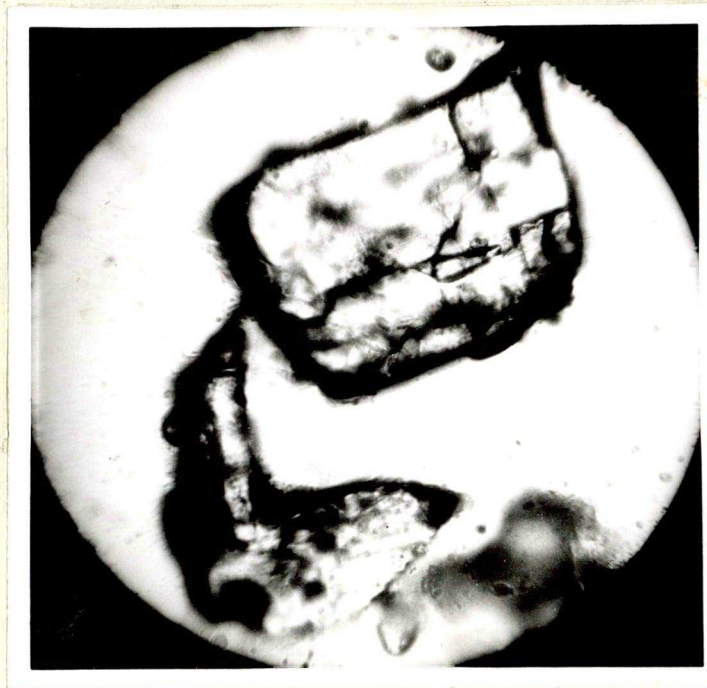
A négy görbe közül az 1-es, 2-es meredek lefutású, ezek a kupok inhomogének, míg a 3-as és 4-es görbék majdnem vízszintesek, így ezekben a kupokban az amidazofén mennyisége egyenletesen van eloszlva. E két utóbbi görbe a VI. szitafinomságu, illetve 15 μ szemcsenagyságu amidazofént tartalmazó kupok vizsgálatát szemlélteti. A legdurvább /kb. 600 μ / és a legfinomabb /kb. 60 μ / aprítású amidazofénnel készített kupok mikroszkópos felvételét egyforma nagyításban /150 x/ az 5. és 6. ábrán demonstrálom. /L. 59. oldalon./

Értékelés: A két kép értékelése egyértelmű, hiszen az 5. ábrán feltüntetett "óriás" kristályokat tartalmazó kupokban könnyen lehetséges szedimentáció, míg a 6-os ábrán látható igen finom apró szemcsék alig ülepednek a kupmasszában.

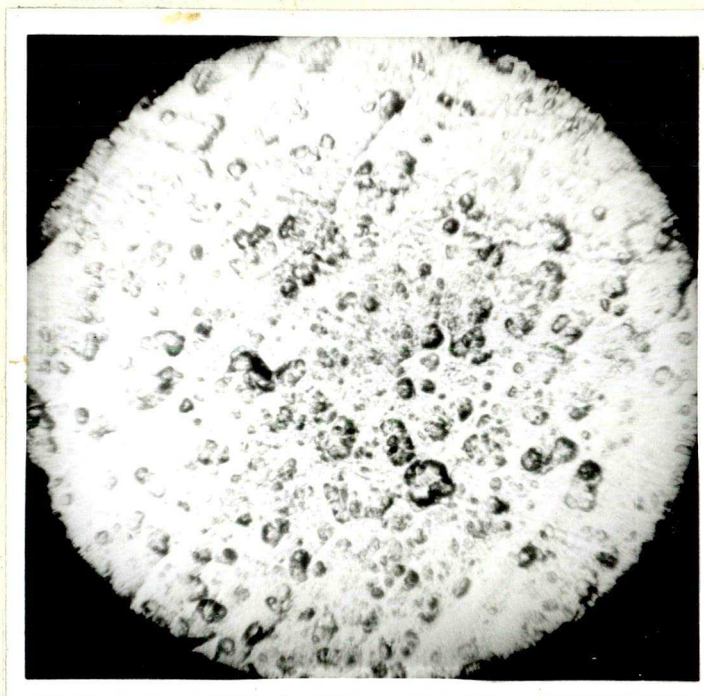
Másik modellanyagként teofillint használtam. Az amidazofénes kísérlet tekéből szerzett tapasztalatok arra készítettek, hogy elsősorban a recepturái gyakorlatban is előírt V. szitafinomságu anyaggal végeznek kísérleteket.

A kupkészítés technológiai kivitelezése teljes mértékben megegyezett az amidazofénnél ismertetett eljárással. Eltérés csupán annyi volt, hogy teofillinból 0,25 g-ot irányoztam elő a 2,0 g súlyu kupra. Ez tulajdonképpen a FoNo IV. /60/ előírata. A kupaszetelek teofillin-tartalmát lényegében az V. Magyar Gyógyszerkönyv "Theophyllum" cikkelyben leírtak szerint /61/ egy kis módosítással az alábbiak szerint végeztem:

5. ábra



6. ábra



A kupot késsel 3 vagy 4 szeletre vágtam /teofillin-tartalmától függően/ és az egyes szeleteket 0,1 mg pontossággal mértem. Egy-egy szeletet 50 ml frissen kiforralt meleg vízzel részegattam, majd oldódás, illetőleg a kakaóvaj olvadása után meleg töltőréren megszűrtem, majd utánamosztam. A szűrlethez 0,5 ml I-fenolvörös-oldatot és annyi csepp R-kénsavat /kb. 2-3 csepp/ elegyítettem, hogy az oldat színe sárga legyen. Az így megsavanyított oldatot szénssav elűzése céljából 3 percig élénken forraltam. A 40 °C-ra lehűtött oldathoz annyi R-nátronlúgot csepegtettem /kb. 2-3 csepp/, hogy az éppen megpirosodjon. Ezután az oldat színét 0,1 n nátronlúggal /illetve 0,1 n savval/ pontosan átmeneti színre /narancia/ állítottam be. Az így előkészített oldathoz 20,0 ml 0,1 n ezüstnitrát-mérőoldatot elegyítettem. A keletkezett teofillinezüst miatt csapadékosá vált és megsárgult folyadékot 0,1 n nátronlúggal az előbbi átmeneti színig titráltam. 1 ml 0,1 n nátronlúg 19,82 mg teofillint jelez.

A teofillin /V/ tartalmu kupok, illetve kupszeletek hatóanyag-tartalmát a fenti módon leírtak szerint meghatározva a VIII. táblázatban foglaltam össze. /L. 61. oldalon./

A táblázatból világosan kitűnik, hogy a teofillin /V/ 300-150 μ szemcsenagyságu porával készített szuszpenziós kupokban a hatóanyag eloszlása nem megfelelő. Maximális eltérés 13,4%. Az egyes kupokon belül sem megfelelő a hatóanyag eloszlása, mert a kup csúsa felé irányuló szedimentáció tapasztalható. Ez főleg az V. /utolsó/ sorból mintavételezett kupok vizsgálatára esetén jelentkezett.

Az eredmények értékelése: Sem az amidazofén /V/, sem a teofillin /V/ tartalmu kupok hatóanyag eloszlása öntékes

eljárással készítve nem felel meg a gyógyszerkönyvi követelményeknek. Így a diszperzítási fok erőteljes növelése eredményez csak ezen a téren megfelelő homogenitást.

Az V. szita-finomodó hatóanyag használata esetén tehát más irányú segítségre van szükség /kiöntés folyamata alatti állandó keverés, illetve az alapanyag viszkozitásának emelése/, hogy homogén kupot tudjunk készíteni. Az ilyen irányú kísérletes munkáról a dolgozat III. és IV. fejezetében számolok be. Előbb azonban röviden tárgyalom a hőmérséklet jelentőségét az öntöses eljárással történő kupkészítésben. Azok a szakirodalomban olvasható kijelentések /Kun, 12/, amelyek a kupok kiöntéssel való előállítását minden feltétel nélkül ajánlják, nem helyeselhettek.

VIII. táblázat

Teofillin /V/ tartalmu kupok vizsgálata

A kupszeletek számjelzése	A vizsgált kup sorozama és a kupszeletek teofillin-tartalma %-ban			
	I/3	III/12	V/12	V/19
1	10,46	10,54	9,88	9,56
2	10,20	10,74	10,72	9,76
3	9,81	10,71	11,64	10,79
4	11,19	11,62	18,59	19,23
A	0,2166	0,2278	0,2764	0,2707
X	13,4%			

A = A kup teofillin-tartalma g-ban.

X = Max. eltérés a számított teofillin-tartalomtól %-ban.

II.

Az öntés közben alkalmazott hőmérséklet befolyása a kup homogénitására

Vizsgálatokat végeztem arra vonatkozólag is, hogy melegítéssel instabil, allotrop módosulattá alakított kakaóvaj hogyan befolyásolja a szuszpendált hatóanyag eloszlását.

50 °C-ra felmelegített kakaóvajba lisztfinomságu /15 μ szemcsenagyságu/ amidazofént kevertam. A szuszpenziós masszát egy porcelán menzardból öntöttem ki. Az öntőforma hűtőszekrényben előre le volt hűtve kb. + 5°-os hőmérsékletre. Az öntés a lehűtött formába egyszerre /nem egyenként/ történt, gyors mozdulattal az egész masszát ráöntve az öntőforma felületére. Az üregek megtelése után azonnal ismét hűtőszekrénybe helyeztem vissza. Ezt a kupkészítési megoldást az egyik fővárosi kórházi gyógyszerteráiban jelenleg is alkalmazzák. Az eredményeket a IX. táblázatban közlöm. Mivel nem soronként történt a kiöntés, ezért a mintavételezés helyét megjelölni nem lényeges, a táblázatban csupán 1. minta, 2. minta jelölést használtam. /A IX. táblázatot lásd a 63. oldalon./

Értékelés: Az amidazofén szemcsenagysága igen kicsiny volt /15 μ /, így az eddigi kísérleti eredményeimből szerzett tapasztalatok segítségével ettől a kísérleti sorozattól sokkal jobb eredményt vártam. Az a tény, hogy a kup-massza előállítása /megolvasztása stb./ nem lege artis történt, teljes mértékben megindokolja a tapasztalt 14,1%-os maximális eltérést. A mintavételezett kupokban igen eltérő

az amidazofén-tartalom, valamint a hűtés ellenére a kupon belül is tapasztalható szedimentáció. Tehát ez az eljárás nem alkalmas szuszpenziós kup készítésére.

IX. táblázat

Instabil mozdulatu kaksóvajjal, gyors kiöntéssel
készített kupok /szemesenagyság kb. 15 μ /

A kupszelet számjelzése	A kupszeletek amidazofén-tartalma %-ban	
	1.minta	2.minta
1	9,03	9,17
2	14,13	12,77
3	17,41	14,29
4	28,92	18,19
A	0,3423	0,2797
X	14,1%	

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban.

X = Max. eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban.

Az előbbi kísérletet megismétltem oly módon is,
hogy a gyors mozdulattal egyszerre végzett kiöntés helyett
sorban, egyenkint öntöttem ki a kupokat. A folyékony, kb.
50°-os kupmasszát minden sor elején /összesen 5 ízben/ ke-
vertem meg üvegbottal. Az öntőformát előre is és folyta-
tólag az öntés után is hűtőszekrénybe helyeztem. Az így
kapott eredményeket a X. táblázatban foglaltam össze.
/L. 64. oldalon./

Mint a táblázatból látható, az egyes kupok között,
valamint a kupokban belül mutatkozó hatóanyag eltérés ez

esetben is a megengedett értéken jóval felül van /14%/ és lényegesen nagyobb, mint az ugyanilyen diszperzitás foku amidazofént tartalmazó 34°-os kakaóvajjal készített kupokban. /3,5%, lásd a VII. táblázaton./

X. táblázat

Instabil módosultu kakaóvajjal soronkénti öntéssel készített kupok /szemesenagyság kb. 15 μ/

A kúpezelet számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	12,54	11,47	12,25
2	13,78	12,96	15,45
3	14,95	15,87	17,67
4	15,62	17,48	23,05
A	0,2847	0,2902	0,3420
X	14,0%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban.

X = Max. eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban.

A hőmérséklet befolyásának értékelése: Az öntés közben alkalmazott hőmérsékletnek is jelentős befolyása van a szuszpenziós kup hatóanyagának eloszlására. Így okvetlenül célszerű a kupok öntését 34° hőmérsékleten a még stabil formájú kakaóvajjal alapanyaggal végezni.

III.

Üntés közben alkalmazott keverési módnak a befolyása a kup homogenitására

Az előző kísérletes részben ismertettem, hogy V. szita-
tafinomságu /300-150 μ / hatóanyag /amidazofén, teofillin/
használata esetén, az üntéssel készült szuszpenziós kupok-
ban a hatóanyag eloszlása nem megfelelő. Nagy hatóanyag
eltérés adódik mind az egyes kupok között, mind pedig
egy-egy kupon belül is.

Mivel a receptursai gyakorlatban az orálisan és rek-
tálisan adott gyógyszerformákhoz felhasznált porkomponen-
sek finomsága a Gyógyszerkönyv szerint V. szita-
tafinomságu, így kísérleteim további részében minden esetben V. szita-
tafinomságu /300-150 μ szemcsenagyságu/ hatóanyaggal dol-
goztam.

Céлом annak megállapítása volt, hogyan lehetne a ható-
anyag maximális eltérését 21,4%-ról /illetve teofillin ese-
tében 13,4%-ról/ $\pm$ 5% alá vinni.

Kísérleteim első részében bizonyítást nyert az, hogy
abban az esetben, ha szuszpenziós kupot üntéses eljárással
készítünk, nem elegendő a megolvasztott szuszpenziós kup-
masszát "időnként" megkeverni, mint ahogy azt számos szak-
könyv, pl. É116 /20/, Pandula /46/ és irodalmi közlés, pl.
Láng /29/ is kijelenti.

A kupmasszájának üvegbottal /hőmérővel/ soronként
/összesen 5 ízben/ történő keverése tehát nem bizonyult
elegendőnek, így kísérleteimnek ebben a következő fejeze-
tében a folyamatos keverés mellett üntött kupok homogeni-
tását tanulmányoztam.

A gyakorlati kivitelezésnek ezt a technológiai megoldását azért is célszerűnek látszott kísérletekkel tanulmányozni, mert a nagyüzemi szinten a gyáriparban a szuszpenziós kupok homogenitását folytonos keveréssel, a megfelelő apparátus segítségével igyekeznek megoldani.

A keverés befolyásának tanulmányozása során végzett kísérletekben háromféle-képpen jártam el.

1. Összehasonlításra szolgál a már ismertetett eljárás: A kiöntőedényben a masszát minden sor elején üvegbottal néhányszor megkeverni. Az így kapott eredményeket az V.-VIII. táblázatokban közltem.

2. A kiöntés során elektromotoros meghajtással percenként kb. 300 fordulat sebességgel forgatott kis propellerrel kevertem az öntendő anyagot.

3. Az ERWEKA kupkiöntő készülékben 500 g masszát /250 db. 2,0 g-os kupra számolva/ 34° -on kevertem, percenként 60, ill. 150-es fordulatszámmal. Megemlítem, hogy a készülék kapacitása - mint azt a készülék ismertetésénél már leírtam - az általam alkalmazott mennyiség többszöröse.

A 2. és 3. pontokban megjelölt kupkészítési eljárást részletesen ismertetem, mivel ezekről esideig még nem tettem említést.

ad 2. A 100 kupra szükséges hatóanyag /V/ és kakaóvaj mennyiségének, valamint a többletmennyiségek lemerése után, a reszelt kakaóvaját patendulában vízfürdőn óvatosan elfolyósítottam és amikor a hőmérséklet 34° volt, az állománya sűrűnfolyó, krémszerű, akkor kevertem bele az előre lemerített amidazofént /V/.

Nagyjából üvegbottal elkevertem azt az alapanyagban, majd kaparókártyával kvantitativ, az előző fejezetben már említett Greulich-féle /59/ kettősfalu kiöntőedénybe vittem át. Az edényke küpenyébe először már beöntöttem a szükséges 500 ml 35^o-os "termoszvizet".

Ezután az öntendő masszába helyeztem az elektromotoros meghajtású és percenként kb. 300 fordulatszámmal működő kis propellert. A propeller kicsiny mérete miatt az öntőedény legalján levő massa is szinte utolsó pillanatokig keverhető volt.

Hogy összehasonlításra lehessen mód, azért az előző kísérletekhez hasonlóan 0,30 g amidazofén-tartalmat irányoztam elő 2,0 g átlagsúlyu kupra számolva. Az így készült kupokat is a hossz tengelyre merőlegesen 4 szeletre vágtam és a már ismertetett módon cerimetrián határoztam meg a kupszeletek amidazofén-tartalmát.

Az így módon előállított és mintavételezett kupok vizsgálata során kapott eredményeket a XI. táblázatban foglalom össze. /L. 68. oldalon./

Értékelés: Az eredményekből megállapíthatjuk, hogy kellő intenzív keverés /300 fordulat percenként/ igen megfelelő, mivel egyenletes hatóanyag eloszlást biztosít. A számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés csupán 3,2%. A hatóanyag egyenletes eloszlása vonatkozik mind az egyes kupok közti eltérésre, mind pedig egy-egy kupon belül az amidazofén eloszlásának mértékére.

Észrevehető ugyan egy-egy kupon belül a hatóanyag részleges ülepedése, de ez lényegesen kisebb, mint az ugyanilyen diszperzitásfokú hatóanyagot tartalmazó, kézi-keveréssel homogenizált kupokban. Pl. V. sor 19. számú kupban 14,00 és 15,07% a kup két végében az amidazofén-koncentráció, míg az üvegbottal soronként kevert kupokban 10,95 és 31,65%.

XI. táblázat
Kis propelleres keverő felhasználása
/300 fordulat percenként/

A kupszellet számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kupszeletek amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	14,27	14,39	14,00
2	14,21	13,88	14,99
3	14,62	14,84	14,63
4	14,85	14,99	15,07
A	0,2904	0,2941	0,2912
X	3,2%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban

X = Max.eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban.

ad 3. Az ERWEKA kupkiöntő apparátusnak alkalmazása
500 g-os kupmassza esetén. Itt kétféle megoldást alkalmaz-
tam: percenként 60, illetve 150-es fordulatszámú propel-
lerrel kevertem a masszát. Másrészt megpróbáltam az
alapanyagot magában a kiöntőüstben megolvasztani és öss-
zehasonlítást tenni ezzel a kupmasszával, amit előre viz-
fürdőn megolvasztással nyertem.

a/ A keverőpropeller percenkénti fordulatszá-
ma = 60, a kupmassza előállítás magában a kiöntőüstben.

A szükséges mennyiségű reszelt kakaóvaját az ERWEKA
készülék kupöntő üstjébe szórtam és a termoregulátor se-
gítségével a "glicerinfürdő" hőmérsékletét 34°-ra állí-
tottam be. Ezután a motort bekapcsolva a keverőszerszemet
/propeller/ fordulatszámát percenként 60-ra állítottam
be. Közben figyelemmel kísértem, hogy a reszelt kakaóvaj

mikor olvad meg, azaz mikor válik sűrűnfolyóvá. Ez kb. 25 perc után következett be. Ezután szórtam bele a szükséges mennyiségű amidazofént /V/. A keverőlapátok továbbműködtetésével homogenizáltam a szuszpenziós kupmasszát. Ezután szobahőmérsékletű űntőformákba űntöttem azt ki. Mivel az űntendő masszát, szubjektív megítélésem szerint nem találtam elég viszkózusnak, ezért az esetleges túlmelegítés ellenőrzése végzett külső hőmérővel ellenőriztem az űntésre váró massa hőmérsékletét. Azt megfelelőnek 33,5°-osnak találtam. Az űntőformákban viszont a kiűntött massa csak 10 perc után dermedt meg. Ez a kicsit elhuzódóvá vált dermedés pedig nem kívánatos, mert alkalmat ad az ülepedésre.

A mintavételezett kupokat a szokásos módon vizsgáltam meg amidazofén-tartalmukra vonatkozóan. Vizsgálataim eredményeit a XII. táblázatban foglaltam össze. /L. 70. oldalon./

Értékelés: A számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés 12%, amely a $\pm$ 5%-os megengedett eltérést messze meghaladja. Az egyes kupokon belül a hatóanyag eloszlása sem egyenletes, ugyanis pl. az V. sor 19. kupban 12,03 és 27,99% a kup két végében az amidazofén-koncentráció. Tehát a kup inhomogénnek tekinthető. Ennek magyarázatára indoklásul azt hozom fel, - jellelhet a túlmelegítés ténye nem állt fent - hogy a kiűntőüstben a kakaóvajjal készült hő és dörzsölés /elég huzamos ideig tartó kavarási/ következtében "agitáltam" a kakaóvaját, miáltal annak viszkozitása lecsökkent és a dermedéspontja is megváltozott. Így az elhuzódóvá vált dermedés alatt bőven volt alkalom a szedimentációra. Ez a kupkészítési megoldás tehát nem bizonyult megfelelőnek.

XII. táblázat

ERREKA kiöntő készülékben előállított amidazofén V/-
tartalma kupok vizsgálata /60 fordulat percenként/

A kúpszelet számjelzése	A vizsgált kup sorszáma és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	14,57	11,37	12,03
2	13,17	13,50	12,17
3	15,80	16,48	16,49
4	21,10	27,04	27,99
A	0,3182	0,3359	0,3336
X	12,0%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban

X = Max.eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

b/ A keverőpropeller percenkénti fordulatszáma = 60,
a kupmassza előállítása vízfürdőn patendulában.

Ennél a megoldásnál a szükséges mennyiségű reszelt kakaóvaját vízfürdőn patendulában óvatosan megolvasztottam. Mikor 34^o-osra vált és sűrű, tejfelszerű /krémszerű/ állománnyal rendelkezett, akkor esőrtam bele a megfelelő mennyiségű amidazofén V-3s szita finomságú porát és üvegbottal felületesen homogenizáltam. A kupmasszát ezután az előre 34^o-osra felmelegített ERREKA gép kupöntő üstjébe vittem át kaparókártya segítségével. A keverőpropellert percenkénti 60-as fordulatra állítottam be és megkezdtem az öntést.

500 g-os mennyiség az ERREKA gép segítségével 6-8 perc alatt önthető ki a formákba. Gyakorlatilag azonban csak 200-210 db-ot lehet készíteni ebből az elméletileg 250 db-ra számolt mennyiségű masszából.

Az Öntőformákba Öntött 200 kup közül 6 db-ot vizsgáltam meg a kiöntési folyamat különböző periódusából vételezve a mintákat. Megvizsgáltam a kiöntés során 5, 18, 64, 111, 151, 192-iknek Öntött kupokban a hatóanyag eloszlottságát. Vizsgálataimat a XIII. táblázatban foglaltam össze. /L. 72. oldalon./

Értékelés: Minthogy az ERWEKA kiöntő-apparátust nagyobb mennyiségű kup előállítására méretezték, az általam alkalmazott 500 g-os mennyiség - különösen az utolsó részlet keverése - a kónuszos tartály alján már nem kellő mértékű, így az egyes kupokban levő amidazofén-tartalomban a megengedett maximális értéknél kissé nagyobb differencia / 9% / észlelhető. Ez az eltérés azonban a hasonló fordulatszámú keverés előzőekben említett megoldásával összehasonlítva már javuló eredményt mutat.

Igen figyelemreméltó az, hogy a hatóanyag-tartalom a kupok növekvő öntési sorszámával csökken. Ennek oka az, hogy a mérsékelt fordulatszámmal működő készülék tartályában ülepedési lehetőség van. Minthogy az Öntőnyílás a tartály alján van, Öntés elején a kupok több hatóanyagot tartalmaznak, mint az utolsók. A tapasztalat szerint tehát a keverés sebességét növelni kell.

Figyelemre méltó azonban az is, hogy az egyes kupokon belül a hatóanyag eloszlása teljesen megfelelő. A kupban az amidazofén-koncentráció egyenletes, így a kup gyakorlatilag homogénnek tekinthető. Ez a megállapítás szintén nem volt érvényes a XII-es táblázatban feltüntetett kupok vizsgálataira. Ezen a téren is javulást tapasztaltam ezen utóbbi kísérleteimben.

XIII. táblázat

ERWKA kupöntő készülék felhasználása

/60 fordulat percenként/

A kúpszeletek számszáma	A kúpok sorozása és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban					
	5-ik	18-ik	64-ik	111-ik	151-ik	192-ik
1	16,25	15,55	14,35	13,79	13,56	13,74
2	16,54	15,60	14,13	13,85	13,71	13,69
3	16,53	15,85	14,16	14,06	13,76	13,80
4	16,09	15,91	14,12	13,95	13,89	13,94
A	0,3271	0,3149	0,2841	0,2783	0,2746	0,2742
X	9,0%					

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

c/ A keverőpropeller percenkénti fordulatszáma = 150, a kupmassza előállítása vízfürdőn, patendulában.

A b/ pontban leírtak szerint jártam el mindenben, különbség csupán annyi volt, hogy az öntésre váró szuszpenziós kupmasszát percenként nem 60, hanem 150-es fordulatszámú propelleres keverővel kevertem. Ebben a kísérletsorozatban kvantitatív vizsgálat alá vetettem 7 db. kupot. Az öntés során 5, 19, 52, 99, 123, 167 és 192-iknek öntött kupokban vizsgáltam az amidazofén /V/ eloszlátottságát. Vizsgálataimat a XIV. táblázatban foglaltam össze. /L. 74. oldalon./

Értékelés: Az intenzív keverés javuló eredményt produkált, hiszen a számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés 6,2%. Ez már alig haladja meg a Gyógyszerkönyvben előírt 5%-os megengedhető eltérést.

A hatóanyag a kupok növekvő öntési sorszámával jelen kísérletben is csökkenő tendenciát mutat, az előbbi fejezetben már említett okból kifolyólag. Ez a hatóanyagcsökkenés azonban sokkal kisebb mértékű, mint előbb, s ez a nagyobb fordulatszámú keverésnek tulajdonítható.

Amennyiben az elsőnek mintavételezett /5-iknek kiöntött/ és az utolsónak megvizsgált /192-iknek öntött/ kupoknak a vizsgálatait nem vezzem figyelembe, akkor a közébeső többi 5 kupvizsgálatát értékelve a "működésben levő ERWEKA kup-gép" hatásfokát tudom lemérni. Ez esetben pedig már igen jó, + 3,3% és - 5%-os maximális eltérései értékeket nyertem.

Az egyes kupokon belül az amidazofén eloszlása is megfelelő, gyakorlatilag az amidazofén-koncentráció egyenletes képet mutat és így a kup homogénnek tekinthető.

XIV. táblázat
ERWEKA kúpöntő felhasználása
 /150 fordulat percenként/

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúp sorozása és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban						
	5-ik	19-ik	52-ik	99-ik	123-ik	167-ik	192-ik
1	15,51	15,15	15,34	15,17	14,45	13,65	14,10
2	15,37	15,78	15,17	14,33	14,00	13,89	14,23
3	15,58	15,41	15,62	15,23	14,68	14,74	14,14
4	15,12	15,57	15,61	14,91	14,39	14,70	14,19
A	0,3187	0,3100	0,3082	0,3015	0,2864	0,2850	0,2832
X	6,2%						

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

Az öntési folyamat alatt alkalmazott folytonos keverés
befolyásának összefoglaló értékelése

Az amidazofént V-8s szita finomságban használva, 34^o-os hőmérsékleten öntéssel eljárást alkalmazva, de a kiöntés során csak időnként megkeverve a masszát, határozott szedimentációt és 21,4%-os maximális eltérést mutatott. Ezért az öntés alatti folyamatos keverés szükségesnek látszott és így ennek a tényezőnek a befolyását vizsgáltam az utóbbi fejezetben említett kísérletsorozatban. Az eredményekből megállapítható, hogy intenzív keverés, már 150 fordulat percenként megfelelő eredményt hoz, illetve egyenletes hatóanyag eloszlást biztosít. A kupokban talált amidazofén-tartalom maximális eltérése pedig nem haladja meg a megengedett $\pm 5\%$ -ot.

- 0 -

Az irodalmi részben kifejtettem már, hogy az üzemi méretben a kupokat öntéssel technológiával készítik. Így készül pl. a Budapesti Egyesült Gyógyszer és Tápszergyárban a germicid-kup is. A készítés és a gyakorlati kivitelezése ha nem is teljesen gyári titok, de írásos közlésben azt nem hozzák nyilvánosságra. Szóbeli közlések útján nyert értesülésem szerint megfelelő homogenizáló, keverővel ellátott kupöntő apparátust használnak erre a célra.

Kísérleteim kiegészítése végett célszerűnek látszott a gyárilag készített germicid-kupok homogenitását ellenőrizni.

1. Germicid /felnőtt/ kup összetétele:

0,6727 g Amidazophenum

0,3273 g Acid.o-oxychinolin.sulfon.

1,6000 g Butyrum cacao

2,60 g Összsúlyban

2. Germicid /babe/ kup összetétele:

0,168 g Amidazophenum

0,082 g Acid.o-oxychinolin.sulfon.

1,220 g Butyrum cacao

1,470 g Összsúlyban

Az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyárban készült és általam megvizsgált germicid-kupok gyártási száma az alábbi volt.

Felnőtt kupok: 59117212

60042565

Gyermekek kupok: 60031715

A germicid-kupok amidazofén-tartalmát cerimetriáson meghatározni nem lehetséges, mert a jelenlevő acid.o-oxychinolin.sulfon. a szín-átcsapást zavarja és így titrálás tapasztalható.

Ésért az amidazofén-tartalmat több irodalmi utalást is találva, "nemvizes" közegben 0,1 n perklórsavval határozta meg. /Gyenes [62], Safarik [63], Losonczy és Buda [64]./

Az amidazofén vizmentes meghatározásával mint említettem, számos szerző foglalkozik. A Gyenes /62/ "Titrálás nemvizes közegben" c. könyvében is pl. hét szerzőre való hivatkozást találunk. A könyv írója Safarik /63/ által kidolgozott alábbi módszert ajánlja az amidazofén-

meghatározáshoz.

"0,20-0,25 g amidazofént 20 ml 2 csepp ecetsavas 1%-os tropeolin OO indikátor mellett samlegesített benzol-ecetsavban /3:1/ enyhe melegítéssel oldunk. A süldeessárga színből a rózsaszínű átcsapásig 0,1 n perklórsavval titrálunk. 1 ml 0,1 n perklórsav 23,13 mg amidazofént jelez."

A germicid-kupok amidazofén-tartalmának meghatározására én a Losonczy és Buda /64/ által kidolgozott módszer alkalmaztam. Továbbiakban ismertetem ennek a meghatározásnak menetét, előnyeit stb.

A leírt módszer alkalmas amidazofénnek közvetlen meghatározására több komponens mellett is. Ilyen komponens, amely a meghatározást nem zavarja pl. fenacetin, koffein, fenobarbiturál, barbiturál, acetilszalicilsav, sósavas kodein, -efedrin, -papaverin, -etilmorfin, atropiniumszulfát, ultraszeptil stb.

A módszer alkalmazhatóságát megfelelően választott oldószerek és indikátorok biztosítják. Oldószerként főleg olyan anyagok választhatók, melyek dipól-momentummal nem rendelkeznek, hanem elektron eltolódási lehetőségeik kisebb-nagyobb polárisodási hajlamot biztosítanak számukra, a mezóméria határain belül. Ennek a követelménynek első-sorban oxigén-, kén-, nitrogén-atomokat nem tartalmazó oldószerek felelnek meg.

Eltérő bázicitásu alapanyagok esetén általában a xilol és etilacetát 1:1 arányu elegye felel meg legjobban az igényeknek, de nem rosszabb a xilol és dioxán 2:1 arányu elegye sem. E két kombináció használata a legáltalánosabb, mert az amidazofén báziskaraktere a legtöbb gyógyszerkombinációban kimagasló. Kupokban levő amidazofén-tartalom meghatározása esetén benzol-xilol 1:1 arányu elegvét célszerű használni.

A módszer szelektivitásának további biztosítása az indikátor megfelelő megválasztása. Kb. 100 festék átvizsgálása után néhány azobenzol-származékot találtak alkalmasnak, ezek között is a p-dimetil-amino-azobenzol volt a legelektivebb.

Indikátor-oldat készítése: 0,1%-os p-dimetil-amino-azobenzol-oldatot készítettem xilolt használva oldószerül, mely indikátorból egy-egy meghatározáshoz 8-10 cseppet kellett használnom.

0,05 n perklórsav-mérőoldat készítése a Ph.Hg.V. Add.I. /65/ szerint: 0,1 mg pontossággal lemértem kb. 0,10 g perklórsav-oldatot, amelyet 50 ml desztillált vízzel és néhány csepp I-fenoltalein-oldattal elegyítettem, majd 0,1 n nátronlúggal megtitráltam az oldat perklórsav tartalmát.

5,025 g perklórsavnak megfelelő mennyiségű perklórsav-oldatot 1000 ml-es mérőlombikban kb. 200 ml abszolút ecetsavval elegyítettem. A perklórsav-oldat víztartalmával egyenértékű mennyiségű ecetsavanhidridet öntöttem ezután hozzá. Az ecetsavanhidrid mennyiségét az alábbi képlet /65/ szerint számoltam ki.

$$X = \frac{567 \cdot a}{b}$$

ahol X = 100 g tömény ecetsav víztelenítéséhez szükséges ecetsavanhidrid g-ban

a = a tömény ecetsav víztartalma százalékban

b = az ecetsavanhidrid $\left(\begin{smallmatrix} \text{CH}_3\text{CO} \\ \text{CH}_3\text{CO} > \text{O} \end{smallmatrix} \right)$ tartalma százalékban.

A mérőlombikba tehát számított mennyiségű ecetsavanhidridet öntöttem, majd az oldatot lehűlés után abszolút ecet-

savval 1000 ml-re egészítettem ki.

A nyert 0,05 n perklórsav-mérőoldatot tartályos búrtában nedvességtől védve, a két végén szilikagél csővel elzárva tartottam el.

A vizsgálat gyakorlati kivitelezése: Erlennmeyer-lombikban 10 ml xilolt és 10 ml benzolt öntöttem /1:1/, majd 8-10 csepp 0,1%-os p-dimetil-amino-azobenzol xilolos oldatát elegyítettem hozzá. /Ekkor az oldat színe sárga volt./ Ezt az indikátort tartalmazó oldószerelegyet 0,05 n perklórsav-oldattal ibolyapiros színűre állítottam be. Ezután ezt az oldószerelegyet az üveg dugós Erlennmeyer-lombikban levő kupaszeletre öntöttem rá. A szerves oldószerek a kakaóvaját és amidazofént feloldották, az oldatlanul maradt anyag a mérést nem zavarja. A titrálandó oldat színe ekkor ismét sárga lett. Ezután 0,05 n perklórsav-oldatot csepegtettem hozzá mindaddig, míg az indulás előtti ibolya színeződést vissza nem nyertem. A végpontot jelentő ibolya elszíneződés 1-2 csepp mérőoldatra igen jól érzékelhetően jelenik meg. A szerzők szerint optimálisan ajánlott 0,05 n méretben dolgoztam, bár megjegyzik, hogy 0,1 n és 0,02 n mérőoldattal is megfelelően lehet dolgozni.

1 ml 0,05 n perklórsav 11,56 mg amidazofént jelez.

Ennek a módszernek gazdasági előnye is van, hogy kizrázást nem kell végezni és így kloroform megtakarítást lehet nyerni. Előnye továbbá, hogy egy-egy meghatározás 5-10 perc alatt elvégezhető, ami a kizrázós módszerek munkaidő igényének csupán tört része.

A felnőtt vagy gyermek számára készített germicid-kupokat egyaránt, hasonlóan kísérleteim előző fejezeteiben ismertetett módon a hosszanti tengelyre merőlegesen késsel 4 szeletre vágtam. Ezeknek a szeleteknek határoztam meg az amidazofén-tartalmát az előbb ismertetett nemvizes

közegben való titrálási módszerrel. Az így kapott értékeket a XV. táblázatban foglaltam össze. /L. a 81. oldalon./

Értékelés: Az egyes kupokon belül szedimentáció nincs, a kupokban az amidazofén eloszlása egyenletes.

A kupokban /é szeletben összesen/ talált amidazofén mennyisége minden esetben kevesebb volt a dobozon feltüntetett /rendelt/ mennyiségnél. Ez az eltérés a felnőtt kup esetében max. -4,5%, a gyermek kup esetében max. -6,4%. Mint ismeretes, az üzemi méretben készült kupok esetében a megengedett max. eltérés $\pm 5\%$.

Az általam meghatározott értékek nagyjából, illetve csak részben felelnek meg a követelményeknek, hiszen a baby-kup esetében meghaladja a megengedett eltérést.

Figyelemre méltó az a megállapítás is, hogy a nagyobb hibaszázalékot a régebben készült /1959-es gyártmány/ kupoknál kaptam, míg az 1960-as gyártási számúaknál lényegesen jobb értékeket nyertem. Indok erre az lehet, hogy huzamos állás közben a kupokban levő amidazofén-tartalom részben elbomlik.

Nemvizes közegben végzett vizsgálatok értékelése

A gyári germicid /felnőtt, gyermek/ kupok homogenitása és amidazofén-tartalma lényegében a megengedett százalékos hibaérték közelében van. Ez szintén alátámasztja ezt a megállapításonkat, hogy az öntéses technológia alkalmazása esetén megfelelő keverőapparátus biztosítása szükséges, ami a gyárakban adva is van. Nem elegendő a szuszpenziós kupmasszának időnként történő keverése, a folyamatos keverés alkalmazása igen előnyös és ajánlatos.

XV. táblázat

Germicid kúpok amidazofén-tartalmának vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése	A vizsgált Germicid kúp					
	Felnőtt kúp Gy.sz. 59117212		Felnőtt kúp Gy.sz. 60042565		Gyermek kúp Gy.sz. 60031715	
1	24,70	24,45	25,30	25,30	11,46	11,60
2	24,57	24,72	25,29	25,34	11,00	10,69
3	24,60	24,97	25,25	25,03	11,31	10,45
4	24,40	24,57	25,39	25,27	11,75	10,17
A	0,6434	0,6531	0,6699	0,6705	0,1663	0,1571
Y	-4,5%	-2,9%	-0,4%	-0,3%	-1,0%	-6,4%

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

Y = A számított amidazofén-tartalomtól való eltérés százalékban

IV.

A viszkozitás befolyása a szuszpenziós kupok homogenitására

Számos szerző foglalkozott avval a problémával, hogy mennyiben befolyásolja a kup alapanyagának viszkozitása az alapanyagban szuszpendált hatóanyag eloszlását.

A hatóanyag diszperzitásfokának jelentőségét tárgyalva már említettem a Stokes-féle egyenletet /48/, amelyben a viszkozitás is jelentős szerepet kap. Ugyanis a szuszpendált hatóanyag ülepedése fordítottan arányos a kupalapanyag viszkozitásával. A megolvasztott alapanyag nagy viszkozitása különösen az olyan szuszpenziós kupok előállításánál előnyös, amelyeket öntéses eljárással állítunk elő. Így a viszkózus alapanyag meggátolja a gyógyszer ülepedését és egyenletes hatóanyageloszlást, adagolást biztosít.

Ismeretes, hogy a kakaóvaj viszkozitása a melegítés hatására csökken és ez különösen a teljes megolvadáskor nagymértékű.

Az irodalmi adatok között általában a kupalapanyagoknak 40° -on, illetve 50° -on mért viszkozitás értékeit kapjuk, jellelhet a kiöntési hőmérsékleten, így $34-35^{\circ}$ -on kapott értékek talán realisabb képet nyújtanának.

Számos kupalapanyagra kiterjedően sok irányu vizsgálatot végzett Mühlemann és Neuenschwander /25/. A kísérleteik során kapott kupalapanyagokra jellemző fizikai konstansokat számos tankönyv is átvette, pl. Czetsch-Lindenwald /2/, Getirner /45/ stb.

A különböző kupalapanyagoknak a fizikai állandói

közül most a Hőppler-viszkosiméterrel 40°-on, illetve 50°-on mért, és az irodalomban /25/ leírt viszkozitási értékeit közlöm a XVI. táblázatban.

XVI. táblázat

Irodalmi adatok a különböző kupalapanyagok viszkozitásáról

/Hőppler viszkosiméterrel mérve/
Mühlmann és Heuenschwander /25/

A vizsgált kupalapanyag neve	A viszkozitás cp-ban	
	40°-on mérve	50°-on mérve
Kakaóvaj	39,60	27,43
Suppositol	36,89	26,20
Lasupol	30,71	20,97
Esterinum B massa	35,30	24,90
Imhausen H massa	30,19	20,77
Imhausen W massa	34,02	22,89
Imhausen E massa	44,17	22,00
Imhausen V massa	44,64	29,48
Pálmamagstearin	84,24	18,49

Értékelés: Kakaóvajhoz viszonyítva majdnem minden alapanyagok kisebb a viszkozitása, csak az Imhausen E és V masszák esetében mutatkozik valamivel magasabb érték és egyedül csupán a pálmamag-stearin viszkozitása múlja messze felül a kakaóvajét több mint kétszeres értékkel rendelkezve.

A másik megállapítás az, hogy a hőmérséklet emelése minden anyagnál kivétel nélkül viszkozitáscsökkenéssel jár. Ez a csökkenés némely esetben igen nagymértékű, pl. a 10° hőmérséklet emelés az Imhausen E masszánál a felére, a

pálmasag-stearinnál majdnem 1/5-ére csökkenti a viszkozitást.

Az "ideális kupalapanyag" feltételei között szerepel többek között a következő: "a kupalapanyag megolvasztva megfelelő viszkozitással rendelkezzen." Ez is alátámasztja az öntéss technológia alkalmazásánál a viszkozitás jelentőségét.

A zsiralapanyagú kupok viszkozitásának növelésével és ennek befolyása a szilárd gyógyszerek ülepedésére - témával Lehmann /66/ is foglalkozott. Munkájában kiemeli a viszkozitásnak a hőmérséklettel való összefüggésének jelentőségét. Hangsúlyozza, hogy a legáltalánosabban használt kakaóvaj esetében is szembetűnő viszkozitás-csökkenés tapasztalható hőmérséklet emelésének hatására. A kupkészítés során ezt okvetlenül figyelembe kell venni.

A zsiradékok viszkozitásának növelésére az alumini-umstearátok alkalmazása látszott megfelelőnek. Ezt az eljárást az olajos penicillin-szuszpenziók előállításánál a XV. Amerikai Gyógyszerkönyv is alkalmazza. Az említett penicillin-szuszpenzió 2% alumini-ummonostearát-tartalommal rendelkezik.

Gross és Becker /67/ is javasolja az alumini-umstearátoknak a kupalapanyagokba való adását, ők azonban nem a feldolgozási lehetőségek javítására, tehát a viszkozitás fokozására gondoltak, hanem - Coulthard, Chantrill és Groshaw /68/ egy dolgozata alapján - az alumini-umstearát bakteriosztatikus hatására.

Kizárólag a kupalapanyag viszkozitásának növelésére Bohlmann /26/, valamint Neuwald és Bohlmann /52/ javasolják az alumini-ummonostearátot 2%-os mennyiségben. A leírásokból elsősorban Imhausen H massza viszkozitásának növelésére találunk utalásokat, amelyeknek viszkozitása

2% segédanyag hozzáadására 5-6-szorosára növekszik.

Kísérleti munkájuk, elsősorban Bohlmann /26/-től származó kísérleti eredmények összesítése igen jól szemlélteti a viszkozitásértékek változását a hő és a felhasznált segédanyag függvényeként. Így az eredmények táblázatos értékelését a XVII. táblázatban közlöm.

XVII. táblázat

Irodalmi adatok a kupmasszák viszkozitásáról a hőmérséklet - és a viszkozitást növelő segédanyag alkalmazásának függvényeként ábrázolva. /Bohlmann /26//

A viszkozitás mérésének hőmérséklete	Viszkozitás centipoise-ban			
	Kakaóvaj	Imhausen W	Imhausen H	Imhausen H ⁺
37°	48,6	37,6	35,0	208,0
40°	43,1	35,5	31,4	177,4
45°	36,5	27,5	25,7	141,5
50°	30,4	23,3	22,2	120,9
60°			16,1	80,5

Imhausen H⁺ = 2% Aluminiummonostearat-tartalmu Imhausen H massza.

A táblázat értékelése: Jól látható, hogy az öntéses kupelőállítás esetén a kupalapanyagok viszkozitásának hőmérséklettől való függése nagy jelentőségű, mert minél magasabb az olvasztási /öntési/ hőmérséklet, annál kisebb a massza viszkozitása kivétel nélkül mindegyik kupalapanyag esetén.

A másik megállapítás, amely a fenti táblázatból leolvasható az, hogy a 2% aluminiummonostearát az Imhausen H massza viszkozitását rendkívül nagyértékben megnövelte.

Röviden érdemes megemlítenem azt a tény, amelyre Bohlmann /26/ is hivatkozik, hogy az aluminiumstearátok nem egységes vegyületek, mert az aluminiummonostearát mindig tartalmaz csekély mennyiségű di- és tristearátot is. Így az aluminiumstearátok minősége, összetétele, az előállítási eljárás szerint is különbözik.

Itt közli Bohlmann a kísérleti adatait is, amely jól szemlélteti azt, hogy az aluminiumstearátok milyen különbözőképpen befolyásolják a kupalapanyag viszkozitását. Lásd a XVIII. táblázatot.

XVIII. táblázat

Irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy a különböző Aluminiumstearátok hogyan befolyásolják a viszkozitást
/Bohlmann [26]./

A vizsgált kupalapanyag neve		50°-on mért viszkozitás centipoise-ban
Inhausen H maszsa		22,2
2% Alum. monostearat-tart.	"	120,9
2% Alum. mono-distearat-tart.	"	30,6
2% Alum. distearat-tart.	"	49,2
2% Alum. tristearat-tart.	"	26,5

Eredmények értékelése: Jól látható a táblázatban közölt értékek közül, hogy csak az aluminiummonostearát növeli jelentős mértékben majdnem hatszorosára az alapanyag viszkozitását, a distearát már csak kétszeresére, a másik két stearát-féleség pedig csak elenyésző mértékben hat ki a viszkozitásra.

Kísérleteim során a kakaóvaj viszkozitásának növelésére én is megpróbáltam aluminiummonostearátot felhasználni kakaóvaj alapanyagu szuszpenziós kúpok készítésénél.

Az aluminiummonostearát beszerzése nehézségekbe ütközött, így Vinkler E. /69/ szerint magam állítottam elő az aluminiummonostearátot. Az eljárás menetét az alábbiakban röviden közlöm.

A molekulasúlyoknak megfelelően, számított mennyiségű stearin/sav/at - amely főtőmegében stearinsav és palmitinsav keveréke - felapritottam és forró desztillált vízzel rázogattam. Ehhez a stearin/sav/ melegvizes rázadékhöz részletekben csurgattam nátriumhidrogénkarbonátnak melegvizes oldatát. Az erős pezsgés megszűnte után, miközben nátriumstearát keletkezett - felforraltam.

Ezután a molekulasúlyok figyelembevételével számított mennyiségű meleg desztillált vízben oldottam aluminiumszulfátot. Ezt a meleg aluminiumszulfát-oldatot reagáltattam az előzőekben nyert nátriumstearáttal. Az így nyert csapadékos oldatot kiszórtam nátriumklorid-tartalmú vízzel.

A kiszórási hatására a feltisztult oldat tetején volt látható a fehér színű vegyület. Ezt papirosszűrőn szűrtem, desztillált vízzel mostam, majd infravörös lámpa alatt két napig 30°-on szárítottam. A hőt, az említett idő alatt frakcionáltan közltem a szárítandó anyaggal.

Az így előállított, teljesen száraz aluminiummonostearátot porítottam, majd V-ös szitán átesztítettem. Az így nyert por < 300 μ szemcsenagyságu volt.

Az aluminiummonostearát alkalmazására Bohlmann /26/ kísérleteiből, valamint Lehmann /70/ munkájából érdekes megoldást találunk. A szerzők az aluminiummonostearátot Imhausen H massza viszkozitásának emelésére alkalmazták.

A kakaóvaj viszkozitásának emelésére történő felhasználásról nincs említés téve.

A 2% aluminiummonostearátot tartalmazó Imhausen H massza előállítását a következőképpen ajánlják.

2,0 g aluminiummonostearátot 20-25 ml legtisztább kloroformmal vízfürdőn 40° -ra melegítsünk fel, ezután 1-2 óráig zárt Erlenmeyer-lombikban hagyjuk állni. Ott egy viszkozus kocsonya képződik. 98,0 g Imhausen H masszát megolvasztunk, majd az előbb leírtak szerint készült gél-szerű, kocsonya állományu aluminiummonostearát masszát jól belekeverjük. Az így egyesített keveréket még egyszer kevergetés közben lassan 65° -ra melegítjük, hogy a kloroform el tudjon párologni, majd addig kell kevergetni, míg a kloroform szaga már nem érezhető.

Az így nyert alapanyag viszkozitása oly nagymértékben megnő, hogy a szuszpendált hatóanyag gyakorlatilag nem ülepszik, midáltal pontos adagolást és a hatóanyagoknak jó eloszlását lehet biztosítani. Előnye továbbá a viszkozitást növelő szer hozzáadásának az, hogy az alapanyag fizikai állandói nem térnek el lényegesen az eredeti alapanyagától.

Kísérleteim során a kakaóvaj viszkozitásának növelésére az előbb ajánlott módszer gyakorlati kivitelezése nehézségekbe ütközött, mert a kakaóvaj instabil módosulattá alakulása nem teszi lehetővé a kloroformnak 65° -on való elpárologtatását.

Az aluminiummonostearát olvadáspontja is igen magas, valamint a kakaóvajban való oldékonysága is alacsony - csak részben oldódik, - így a kísérleteim során az aluminiummonostearátot az alábbiak szerint alkalmaztam.

A 2,0 g-os átlagsúlyu kupra 0,30 g amidazofént /V/ számolva, alapanyagként 2, 5, 15% aluminiummonostearátot

tartalmazó kakaóvaját használtam. Már az előzőekben leírtam azt, hogy az aluminiummonostearátot a készítés folyamán végül szárítottam, majd V-ös szitával szitáltam. Így nem okozott problémát az V. szitafinomságu amidazofénnel azt homogenizálni. A homogenizálást óvatos kevergetéssel végeztem, hogy e művelet folyamán ne okozzak a hatóanyagban diszperzitásfok változást.

A reszelt kakaóvaját vízfürdőn óvatosan megolvasztottam, majd a sűrű, krémszerű masszába belekevertem az amidazofénnel aluminiummonostearáttal előre elkészített porkeverékét /V/. A szuszpenziós kupmasszát kevergetve üvegbotként hőmérőt alkalmazva a Greulich-féle kettősfalú edénybe helyeztem. A massa hőmérséklete $34,0-34,5^{\circ}\text{C}$, a kiöntőedény falai között levő termosviz hőmérséklete pedig 1° -kal magasabb volt.

A 100 kup készítéséhez szükséges kupmasszát soronként történő keverés mellett öntöttem ki a formákba. Ez, valamint a kupok hatóanyag-tartalmának vizsgálata teljes mértékben megegyezik az előző kísérletekben leírtakkal.

Az aluminiummonostearát okozta viszkozitás változást a XXVIII. táblázatban tüntetem fel.

A három-féle koncentrációban alkalmazott aluminiummonostearát-tartalmu kupok között csupán egyik, a legnagyobb koncentráció alkalmazása eredményezett megfelelően homogén kupokat. Az alábbiakban közlöm saját kísérleteim eredményeit.

1. 2% aluminiummonostearát-tartalom, tehát 2,0 g-os kupra számolva átlagosan 0,04 g-os mennyiség is már javítja a hatóanyag eloszlást, hiszen a 21,4%-os maximális hiba több mint felére csökkent: 9,6%-ra. /Az amidazofén diszperzitásfoka az említett két kísérlet esetében azonos volt, V-ös szitafinomságu./ A maximális hiba csökkenése

ellenére a kísérletben tapasztalt hiba még mindig duplája a gyógyszerkönyvi 5%-os engedélyezett eltérésnek. Ennél a kísérletsorozatnál vizsgálat alá vetettem az üntés során 3.-nak, 52.-nek és 99.-nek üntött kupokat. A kapott eredményeket a XIX. táblázatban közlöm.

XIX. táblázat

2% Aluminiummonostearáttal készített kupok vizsgálata

A kupszelet számjelzése	A vizsgált kup sorozása és a kupszeletek amidazofén-tartalma %-ban		
	I/3	III/12	V/19
1	13,30	14,00	10,46
2	13,45	13,93	11,54
3	13,59	13,90	13,75
4	14,07	14,17	28,01
A	0,2710	0,2803	0,3108
X	9,6%		

A = A kup amidazofén-tartalma g-ban

X = Max.eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

2. Az aluminiummonostearát-tartalmat 5%-ra emeltem és az előzőekben leírtakhoz hasonlóan alkalmaztam. Mivel remény volt arra, hogy ez a koncentráció már hatóanyagra nézve homogén kupokat fog eredményezni, ezért az előbbi kísérletnél több kupot vetettem vizsgálat alá. A kiöntés során 3., 52., 79., 83., 92. és 99-iknek üntött kupokban határoztam meg az amidazofén-tartalmat.

A XX. táblázatban foglalom össze az 5% aluminiummonostearát-tartalmu kupok vizsgálatát.

XX. táblázat

5% Alumíniummonostearáttal készített
kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúpok sorozása és a kúpszeletek anidásofén-tartalma %-ban					
	I/3	III/12	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	13,98	13,95	13,78	13,77	13,64	15,62
2	14,09	13,93	13,85	13,90	13,66	16,60
3	14,15	13,74	14,00	14,10	14,01	17,75
4	14,08	13,77	14,26	14,11	14,74	18,20
A	0,2815	0,2770	0,2792	0,2793	0,2795	0,3250
X	8,5%					

A = A kúp anidásofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított anidásofén-tartalomtól %-ban

Értékelés: Az egyes kupokon belül is van hatóanyag-szedimentáció, de főleg az utolsónak vizsgált kupban talált amidazofén-tartalom jelzi, hogy a kiöntőedényben a kiöntés folyamán is ülepszik a hatóanyag, így a számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés 8,5%-nak adódik. Ez az érték még mindig fölötte van az 5%-nak, így a továbbiakban magasabb segédanyag koncentráció alkalmazása vált szükségessé.

3. 15% aluminiummonostearátot tartalmazó kupok készítése és vizsgálata teljes mértékben megegyezett az előzőekben leírtakkal.

A kapott eredményeket a XXI. táblázatban foglalom össze. /L. a 93. oldalon./

Értékelés: Hat kupot vetettem kvantitatív vizsgálat alá és az eredmények azt mutatják, hogy az egyes kupokon belül a kupszeletek hatóanyag koncentrációját összehasonlítva, nem mutatkozik lényeges eltérés, így gyakorlatilag ülepedést nem tapasztalunk. A számított amidazofén-tartalomtól való maximális eltérés 5,2%, sőt a többi 8t kup esetében az eltérés 5% alá esik.

Végső értékelés az aluminiummonostearát-tartalmu szuszpenziós kupok vizsgálatairól. A kakaóvaj viszkozitásának növelése aluminiummonostearáttal a hatóanyagnak a kupban való eloszlását elősegítette, de csupán a segédanyagnak 15%-ban alkalmazott koncentrációja eredményezett minden szempontból megfelelően homogén kupokat.

Mint hogy az itt kapott eredmények jelentősen rosszabbak az irodalomban /26/, /52/, /66/ leírataknál valószínű, hogy az általam előállított aluminiummonostearát más aluminiumstearátot is tartalmazott.

XXI. táblázat

15% Alumíniummonostearáttal készített

kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúpok sorozása és a kúpzeletek amidazofén-tartalma %-ban					
	I/3	III/12	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	14,12	14,10	14,45	14,63	14,55	14,48
2	14,51	14,11	14,42	14,47	14,54	14,82
3	14,27	14,34	14,79	14,99	14,75	15,05
4	14,25	14,55	14,77	14,99	14,99	15,19
A	0,2859	0,2844	0,2921	0,2954	0,2942	0,2975
X	5,2%					

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

Az aluminiummonostearáttal kapcsolatos problémák: beszerzési, illetve előállítási nehézségek késztettek arra, hogy más viszkozitást növelő szert is kipróbáljak. Így a kísérleteim során megvizsgáltam, hogy a hazai viszonylatban is termelt bentonit alkalmazása milyen hatással van az öntéses eljárással készült szuszpenziós kupok homogenitására.

A bentonit az V. Gyógyszerkönyvben még nem hivatalos, de néhány szót érdemes róla mondani, mert sok hasznos tulajdonsága miatt lehetséges, hogy a VI. Gyógyszerkönyvben hivatalossá lesz téve.

A bentonitot Magyarországon is több helyen bányásznak, de az istenmezői, nagytétényi, sümegi, bándi vagy koldui magyar bentonit minősége is azonos az amerikaiéval.

A bentonit olyan kőzet, amelynek legjellemzőbb ásványi alkotórésze a montmerrinolit nevű agyagásvány / $n/\text{Ca.Mg}/0.\text{Al}_2\text{O}_3.4\text{SiO}_2.\text{H}_2\text{O}.\text{xH}_2\text{O}$ /, amelyből legalább 65 %-ot kell hogy tartalmazzon.

Mint ismeretes, az agyagásványok általában aluminium-hidrosszilikátok, amelyek mindig tartalmaznak kisebb vagy nagyobb mennyiségben alkáli és alkáliföldfém kationokat.

A bentonit két értékes tulajdonságát: a kation kicserélődés lehetőségét és a kristályok duzzadását a gyógyászatban is felhasználják. Aszerint, hogy milyen kationt tartalmaz a bentonit, változhat meg a duzzadás mértéke is.

A Magyarországon bányászott bentonit-féleségek zömében kalciumbentonitok. A gyógyászatban a nátriumbentonitot használják, melyet kalciumbentonitból nátriumkarbonáttal "aktiválással" nyernek. Az aktiválás azt jelenti, hogy a kristály kalcium- és magnézium-kationjait nátriumionokkal cseréljük ki.

Vízes rázadéka lugos, az 1:50 arányu szuszpenzió

pH-ja 9-11 között van. Vízet könnyen köt meg és térfogatának 10-15-szörösére is megduzzadhat.

A bentonitszemcsék kolloid dimenziójuak, átlagos átmérőjük 150-300 μ .

A bentonitról, mint kitűnő gyógyászati segédanyagról szerzett kedvező tapasztalatait számos külföldi szerző ismertette az utolsó évtizedben. Így pl. Zathurecky /71/, Gorman és Guth /72/ és sokan mások.

A hazai bentonitok ipari felhasználását /olajfinomítás stb./ sok kísérlet és ennek megfelelően dolgozat és szakkönyv jelente az utóbbi évtizedben. Pl. Barna /73/.

Gyógyászati felhasználását azonban hazánkban csak 5-6 éve tanulmányozzák kutatóink, de azóta is számos előadás és dolgozat foglalkozik ezzel.

Bőrgyógyászati részókeverékek szilárd részecskéinek szuszpendálására a XVI. Amerikai Gyógyszerkönyv /74/ "Magma bentoniti" néven az alábbi előíratot adja meg: 5,0 g bentonit, ad 100,0 ml aqua demineralisata. Ezt a szuszpenzió rendszerint ajánlja a különböző vízben nem oldódó anyagok stabilizálására, midáltal a szuszpendált hatóanyag egyenletes eloszlását kívánja biztosítani.

A bentonitot durvább diszperzitású szuszpenzió stabilizálójaként azért tudjuk felhasználni, mert a bentonit részecskék ülepedése kicsiny méretük és lemez alakjuk következtében lassú és egymáshoz kapcsolódva vázszerkezetet alkotnak. Az ily módon keletkezett szivacs-szerű vázat alkotó részecskék természetesen kevésbé ülepsznek és ez a kialakult váz a szuszpendált hatóanyag ülepedését is természetesen meggátolja, illetve késlelteti.

Jellelhet a bentonitot kenőcsalapanyagtól kezdve tabletázási segédanyagig sokféle formában felhasználták, kupkésztésben azonban még nem, legalább is irodalmi közlést sehol sem találtam rá.

Az előbbiekben leírtak, a bentonitnak vizes szuszpenzióban való eredményes felhasználása adta a gondolatot, hogy a szuszpenziós kupok készítésénél is célszerű lenne kipróbálni, mint ülepedést megakadályozó segédanyagot. A bentonit-tartalmu szuszpenziók viszkozitása is növekszik, tehát így bizakodva kezdtem neki a bentonit-tartalmu kupok készítéséhez.

Ez az újszerű elgondolás, vagyis bentonitnak szuszpenziós kupokban való alkalmazása, nagygyezerűen bevált. Így öntéses technológiával, a költséges keverőapparátusok nélkül is homogén kupokat tudtam készíteni. Ezeket a megállapításokat az alábbiakban saját kísérleteimmel igazolom.

Kísérleteimhez a magyar koldui bentonitot használtam éspedig 5, illetve 15%-os koncentrációban. A bentonit-tartalmu kupok készítését az alábbiak szerint végeztem:

1. Hatóanyagként 0,30 g amidazofént /V/, bentonitból pedig 5%-ot, azaz 0,10 g-ot számoltam a 2,0 g-os átlagsúlyu kupra. Az amidazofénből /V/ és a bentonitból porkeveréket készítettem óvatos keveréssel, hogy az amidazofén diszperzítási foka ne változzon.

A reszelt kakaóvaját vízfürdőn óvatosan megolvasztottam és a sűrűfolyó, krémszerű masszába, melynek hőmérséklete 34° - $34,5^{\circ}$ volt, belekevertem az amidazofén-bentonit porkeveréket. A szuszpenziós kupmasszát a Greulich-féle keletősfalu edénybe helyeztem, majd üvegbotként hőmérővel kevergettem. A massa 34° körüli hőmérsékletét a 35° -os víz biztosította.

A 100 kup készítéséhez szükséges kupmasszát soronként törtető keverés mellett öntöttem ki a formákba. A szoba-hőmérsékletű formákban a dermedés folyamata azonnal megkezdődött és kb. 10 perc alatt a teljes dermedés is bekövetkezett.

A kupok hatóanyag-tartalmának vizsgálata, az amidazofén cerimetriás meghatározása teljes mértékben az előző kísérletekben leírtakkal megegyezik.

A kapott eredményeket a XXII. táblázatban foglalom össze. /L. a 98. oldalon./

Az eredmények értékelése: Az egyes kupokon belül megvizsgált négy kupaszelet amidazofén-tartalma lényegében közel azonos értéket mutat, kisebb szedimentáció csak az V. sor 12. és az V. sor 19. kupoknál tapasztalható. A kupok összes amidazofén-tartalma is egyenletesebb képet mutat és lényegesen jobb, mint a segédanyag nélküli alapanyagban, mivel a számított hatóanyag-tartalomtól való maximális eltérés 21,4% helyett már 9,0%.

2. Hatóanyagként 0,30 g / 2,0 g amidazofént /V/,
alapanyagként 15% bentonit-tartalmu kakavóját használtam.

A kupok készítése és vizsgálata teljes mértékben megegyezett az előző fejezetben leírtakkal. A kapott eredményeket a XXIII. táblázatban foglalom össze. /L. a 99. oldalon./

Eredmények értékelése: Hat kupot vetettem kvantitatív vizsgálat alá és a számított hatóanyag-tartalomtól való maximális eltérés 3,2%. Ez igen jó eredmény, sőt eddigi kísérleteim során ez az érték adódott a legkisebb kísérleti hibaszázaléknak. Megegyezik a nagy fordulatszámu keverés hibájával /XI. táblázat, 68. oldal/.

Valamennyi vizsgálat alá vetett kupban az amidazofén 0,29.. g és csak mg-okban, illetve tizedmg-okban van egy mástól eltérés.

Valamennyi megvizsgált kupaszeletben /Összesen 24

XXII. táblázat

5% bentonit-tartalmú kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúp sorszáma és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban							
	I/3	II/19	III/12	IV/3	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	13,84	13,69	13,60	13,47	13,68	13,46	14,06	14,06
2	14,26	13,93	14,02	12,82	13,82	13,51	14,19	13,63
3	14,31	14,25	14,36	13,90	14,14	14,26	14,29	15,10
4	14,66	14,18	14,10	13,80	14,08	14,44	16,73	19,17
A	0,2859	0,2802	0,2805	0,2750	0,2788	0,2792	0,2957	0,3135
X	9,0%							

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalomtól százaléokban

KXIII. táblázat

15% bentonit-tartalmú kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúp sorozatára és a kúpszemek amidozofén-tartalma %-ban					
	I/3	III/12	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	14,29	14,33	14,17	14,43	14,69	14,59
2	14,50	14,66	14,59	14,57	14,85	14,74
3	14,69	14,65	14,63	14,55	14,80	14,80
4	14,57	14,96	14,81	14,75	14,73	14,83
A	0,2904	0,2928	0,2912	0,2917	0,2969	0,2946
X	3,2%					

A = A kúp amidozofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidozofén-tartalomtól %-ban

esetben/ az amidazofén koncentráció 14,... % és egymástól csak tized- és század százalékban van eltérés.

A 15% bentonitot tartalmazó kakaóvaj, mint kupalapanyag, üntéssal eljárással feldolgozva, technológiai szempontból igen alkalmas szuszpenziós kupok készítésére.

3. Hatóanyagként 0,25 g / 2,0 g teofillint /V/, alapsanyagként 15% bentonit-tartalmu kakaóvaját használtam.

Készítés menete lényegében megegyezett az amidazofén-hatóanyag-tartalmu kupokéval, csak jelen esetben amidazofén /V/ helyett 0,25 g teofillint /V/ számoltam a 2,0 g átlagsúlyu kupra. Teofillinből azért vettem 0,30 g helyett 0,25 g-ot, mert a PoNo IV. előíratai között szereplő Suppositorium theophyllini /60/ így írja elő.

Az előbbieknél megfelelően a teofillinből /V/ és a bentonitból perkeveréket készítettem és azt a megolvasztott sűrűnfolyó 34^o-os kakaóvajba kevertem. A kiöntés folyamatainak megkezdésétől számítva csupán 5t ízben /soronként/ kevertem meg a kupmasszát.

A szobahőmérsékletű formákban a kupmassza néhány perc alatt megdermedt, de a kiöntőformákat célszerűen csak kb. fél óra múlva nyitottam ki.

A kupokat a hosszanti tengelyre merőlegesen nem négy, hanem csak három szeletre vágtam, mert az egyes kupszeletekre való mérföldat fogadás négy szeletre vágás esetében igen kevés lett volna. A kupszeletek teofillin-tartalmának meghatározását lényegében disszertációs dolgozatom során egyszer már leírtam, amikor is az V. Magyar Gyógyszerkönyv előírásának megfelelően /61/ jártam el.

Jelen esetben azonban a bentonit-tartalmu teofillines kupok meghatározásánál egy kis módosítást kellett eszközölnöm, ugyanis amikor a meleg oldatból a teofillint az

alapanyagtól szűréssel eltávolítottam, akkor a bentonit részben a melegvíz hatására megduzzadva, a szűrést elhúzóddóvá tette, részben pedig mint kolloid dimenziójú anyag, a szűrőn áthaladva, zavarta a titrációnál a színátosapást.

Ennek kiküszöbölésére a szűrés előtt centrifugálást alkalmaztam. A centrifugálási idő 10 perc volt. A centrifuga fordulatszáma pedig 4000 percenként.

A teofillin-tartalmu kupok kvantitatív vizsgálatainak eredményeit a XXIV. táblázatban foglalom össze.
/L. a 102. oldalon./

Értékelés: Kétféle kupot vetettem kvantitatív vizsgálat alá és valamennyi esetben a számított teofillin-tartalomtól való eltérés a megengedett $\pm 5\%$ -on belül volt. Maximális eltérés 4,8%-nak adódott.

Az egyes kupokon belül a kúpszeletek teofillin-tartalma lényegesen nem tér el egymástól, így a tulajdonképpeni szedimentációról nem beszélhetünk.

Összefoglaló következtetések a bentonitnak szuszpenziós kupokban való felhasználásáról.

1. A 15% bentonit-tartalmu kakaóvajjas kupok, melyeknek hatóanyaga 0,30 g amidaszófen /V/, illetve 0,25 g teofillin /V/ volt, a kakaóvajjas alapanyag viszkozitását nagymértékben megnövelve, megakadályozta a szilárd gyógyszer ülepedését, mind a kettősfalu kiöntőedényben, mind pedig a kiöntőformában. Ezáltal valamennyi vizsgálat alá vetett fenti összetételű kup hatóanyag-tartalma a számított értéktől alig tért el és minden esetben a megengedett $\pm 5\%$ -os hibaértéken belül volt.

XXIV. táblázat

15% bentonit-tartalmú kúpok vizsgálata

Hatóanyag: teofilin /V/

A kúp- szeletek száma- jelzése	A kúp sorszáma és a kúpszeletek teofilin-tartalma %-ban								
	I/3	I/19	II/3	III/12	IV/3	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	12,21	11,56	12,85	11,84	11,32	11,24	12,28	12,60	13,40
2	11,55	11,16	13,30	12,15	12,36	12,82	12,17	13,78	12,50
3	11,78	11,91	13,28	12,54	13,03	13,80	12,51	12,88	13,05
A	0,2414	0,2394	0,2495	0,2485	0,2495	0,2538	0,2521	0,2616	0,2622
X	4,8%								

A = A kúp teofilin-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított teofilin-tartalomtól százalékban

2. A vizsgált kupokon belül is homogenitást észleltem, mivel a kupaszalagok hatóanyag-tartalma összehasonlítva lényegében nem mutatott nagy differenciát.

3. Az a megállapítás, hogy a bentonit alkalmazása lehetővé teszi, hogy öntéses eljárást alkalmazva speciális keverőberendezés nélkül is lehet kakaóvajban nem oldódó szilárd gyógyszereket kupokban egyenletesen eloszlatni - igen figyelemreméltó. Tudomásom szerint a bentonitot kupkészítésben eddig még nem alkalmazták, így úgy gondolom, hogy ez a módszer bizonyára jól felhasználható lesz az ipari méreteken kívül a kisüzemi /gyógyszertári/ gyógyszerkészítésben is szuszpenziós kupok előállítására. Ily módon a préselés helyett a kényelmesebb, és gyorsabb öntéses eljárást kellő biztonsággal lehet felhasználni.

- o -

Viszkozitást növelő anyagként kísérleteim során felhasználtam a hazai előállítású glicerimonostearátot is. Ez az anyag mint v/o emulgens ismeretes az irodalomban. A kozmetikában pedig már régóta alkalmazást is nyert anyag. Nem egységes termék, mert rendszerint jelentős mennyiségű di- és tristearátot, szabad zsírsavat, glicerint, sőt csekély mennyiségű vizet is tartalmaz. Mivel az észterezéshez használt stearin nem minden esetben tiszta, így a vegyület kis mennyiségben glicerinoleátot és palmitátot is tartalmaz. A glicerimonostearát zsírokkal és olajokkal összeolvasztva növeli azok vízfelvevő képességét is.

Glicerimonostearátnak, mint viszkozitást növelő szernek az általam való alkalmazása is újszerű volt, mert az irodalom ennek az anyagnak ilyen irányú alkalmazásáról nem tesz említést.

A glicerinnonostearát az V. Magyar Gyógyszerkönyvben nem hivatalos anyag, de a vizsgálatával és felhasználásával több irodalom is foglalkozik. Közlik /75/, hogy a glicerinnonostearát olvadáspontja $58-60^{\circ}$, dermedéspontja $55-57^{\circ}$. Jóllehet az olvadáspontja magas, de mint v/o emulgens olajban, illetőleg zsiradékokban oldódik és így a zsiradék viszkozitását növeli.

Ezen elgondolás alapján alkalmaztam a kakaóvajjal alapanyagu szuszpenziós kupok készítésénél 2 és 5%-os mennyiségben a glicerinnonostearátot.

1. Hatóanyagként 0,30 g / 2,0 g amidazofént /V/, alapanyagként pedig 2% glicerinnonostearátot tartalmazó kakaóvajjal alkalmaztam.

A kupkészítés lényegében hasonló volt a bentonit-tartalmu kupok készítéséhez, amennyiben a glicerinnonostearátot az amidazofénnel kevertem el és a sűrűnfolyó 34° -os kakaóvajba egyszerre juttattam be az amidazofénnel együtt. Üvegbottal kevergetve a Greulich-féle kettősfalu kiöntőedényt használva, soranként történő keverés mellett öntöttem ki a 34° -os kupmasszát, a szobahőmérsékletű öntőformába.

A mintavételezett kupok hatóanyag-tartalmának vizsgálatát az előbbiekben ismertetett módon cerimetriánál határoztam meg. A kapott eredményeket a XXV. táblázatban foglaltam össze. /L. a 105. oldalon./

Eredmények értékelése: A viszkozitást növelő segédanyagnak 2%-ban való alkalmazása jelentős javulást mutat a kupokban eloszlott amidazofénre vonatkozóan. A számított hatóanyag-tartalomtól való maximális eltérés 6,2%, amely nem éri el ugyan az engedélyezett 5%-ot, de erősen megközelíti azt. Mindenesetre célszerűnek látszott újabb

XIV. táblázat

2% Glicerimonostearát-tartalmú kúpok vizsgálata

A kúp- szeletek száma- jelzése	A kúp sorozama és a kúpszeletek amidazofén-tartalma %-ban					
	I/3	II/19	III/12	IV/19	V/3	V/19
1	14,30	13,96	14,22	14,68	14,65	15,84
2	14,68	14,39	14,39	14,29	14,68	16,00
3	14,36	14,05	14,39	14,92	15,05	15,75
4	14,71	14,21	14,41	14,65	15,68	16,52
A	0,2901	0,2825	0,2872	0,2927	0,3011	0,3187
X	6,2%					

A = A kúp amidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított amidazofén-tartalomtól %-ban

kísérleteket végezni magasabb glicerinnosteárárt-tartalmu kakaóvajjal.

2. Hatóanyagként 0,30 g / 2,0 g amidazofént /V/,
alapanyagként pedig 5% glicerinnosteárártot tartalmazó
kakaóvaját alkalmaztam.

A kupok készítését és a mintavételezett kupok kvantitatív analizisét teljes mértékben az előző fejezetben leírtak szerint végeztem. A különbség csupán az volt, hogy a glicerinnosteárártot 2% helyett 5%-os koncentrációban alkalmaztam. A vizsgált kupokban igen jó hatóanyag eloszlást tapasztaltam. A kapott eredményeket a XXVI. táblázatban közlöm. /L. a 107. oldalon./

Eredmények értékelése: Minden sorból megvizsgáltam legalább egy kupot, sőt az ülepedés teljes kizárása végett az utolsó, V-ik sorból 3 kupot is. Mind a 8 megvizsgált kup szeleteinek amidazofén-tartalma igen közel áll egymáshoz, hiszen az egyes szeletekben mindenütt 14, .. % amidazofén-tartalom megegyezik, csupán tízed- és századszázalékban val eltérés. Az elméletileg 0,30 g kuponkénti hatóanyag-tartalom helyett minimum 0,2940 g-ot, maximum 0,3009 g-ot találtam, ez pedig -2,0%, illetve +0,3%-os hibát jelent.

Összes eddigi kísérleteim során ezek az összetételű kupok bizonyultak hatóanyagra nézve leginkább homogénnek. Részben mert a számított hatóanyag-tartalomtól való maximális eltérés itt bizonyult a legkisebbnek /2,0%/, részben pedig az egyes kupokon belüli hatóanyageloszlás is ennél a kísérletnél a legmegfelelőbb, hiszen a hatóanyag ülepedéseinek még a nyomait sem tapasztalhatjuk.

XXVI. táblázat

5% Glicerinnosostearát-tartalmú kúpok vizsgálata

Hatóanyag: anidazofén /V/

A kúp- szelvények száma- jelzése	A kúp sorszáma és a kúpszelvények anidazofén-tartalma %-ban							
	I/3	II/19	III/12	IV/3	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	14,04	14,07	14,06	14,19	14,23	14,16	14,11	14,03
2	14,08	14,21	14,21	14,23	14,21	14,33	14,17	14,22
3	14,05	14,17	14,61	14,26	14,21	14,26	14,33	14,17
4	14,37	14,06	14,06	14,20	14,34	14,15	14,27	15,42
A	0,2940	0,2943	0,2958	0,2964	0,2969	0,2967	0,2961	0,3009
X	2,0%							

A = A kúp anidazofén-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított anidazofén-tartalomtól százalékban

3. A jó kísérleti eredmények valódiságáról hogy meggyőződjek, ezért 5% glicerinnonostearát-tartalmu kakaóvajat használva alapanyagként és teofillint /V/ véve hatóanyagként, végeztem el a kupok készítését. Az V-ös szitefinomságu teofillinből 0,25 g-ot számoltam egy 2,0 g-os átlagsúlyu kupra.

A kupok készítését teljes mértékben az amidazofén-tartalmu kupok mintájára végeztem, a teofillin-tartalom meghatározását pedig az V. Gyógyszerkönyv /61/ előírásának megfelelően.

A kiöntőforma minden sorát, összesen 10 kupot vizsgáltam meg hatóanyag-tartalomra vonatkozóan. A kvantitatív vizsgálatok eredményét a XXVII. táblázatban foglalom össze. /L. a 109. oldalon./

Eredmények értékelése: A teofillin /V/ tartalmu kupokban is egyenletes a hatóanyag eloszlás és a kapott eredmények az amidazofénhez hasonlóan igen jók. Az egyes kupokon belüli hatóanyag eloszlás is megfelelő. Számított teofillin-tartalomtól való maximális eltérés itt 3,9%-nak adódik.

Összefoglalás a glicerinnonostearát-tartalmu kakaóvajas kupok vizsgálatáról.

A glicerinnonostearátot 2, illetőleg 5%-os koncentrációban alkalmaztam, de a gyógyszerkönyvi feltételeknek csak az utóbbi felel meg. Ezek a kupok viszont hatóanyagra /amidazofén és teofillin/ nézve teljes mértékben homogének tekinthetők. Az 5% glicerinnonostearátot tartalmazó kakaóvajas kupok homogenitása kiemelkedően első helyet foglalja el. Ez az összetételű kupalapanyag minden szempontból megnyugtatóan felhasználható az üntéses eljárással

XXVII. táblázat

5% Glicerinnostearát-tartalmú kúpok vizsgálata

Hatóanyag: teofillin /v/

A kúp- szeletek szám- jelzése	A kúp sorozásai és a kúpszeletek teofillin-tartalma %-ban									
	I/3	I/19	II/3	II/19	III/12	IV/3	IV/19	V/3	V/12	V/19
1	12,17	12,30	12,06	11,17	11,55	12,19	12,76	11,96	11,69	11,30
2	11,59	11,22	13,11	12,70	11,97	12,92	12,36	13,25	12,83	12,72
3	11,84	11,84	11,73	13,15	12,87	12,04	12,86	12,73	13,62	13,10
A	0,2401	0,2421	0,2467	0,2410	0,2435	0,2481	0,2512	0,2528	0,2548	0,2541
X	3,9%									

A = A kúp teofillin-tartalma g-ban

X = Maximális eltérés a számított teofillin-tartalomtól százalékban

készülő szuszpenziós kupok készítésére.

A három-féle viszkozitást növelő segédanyag összehasonlítása.

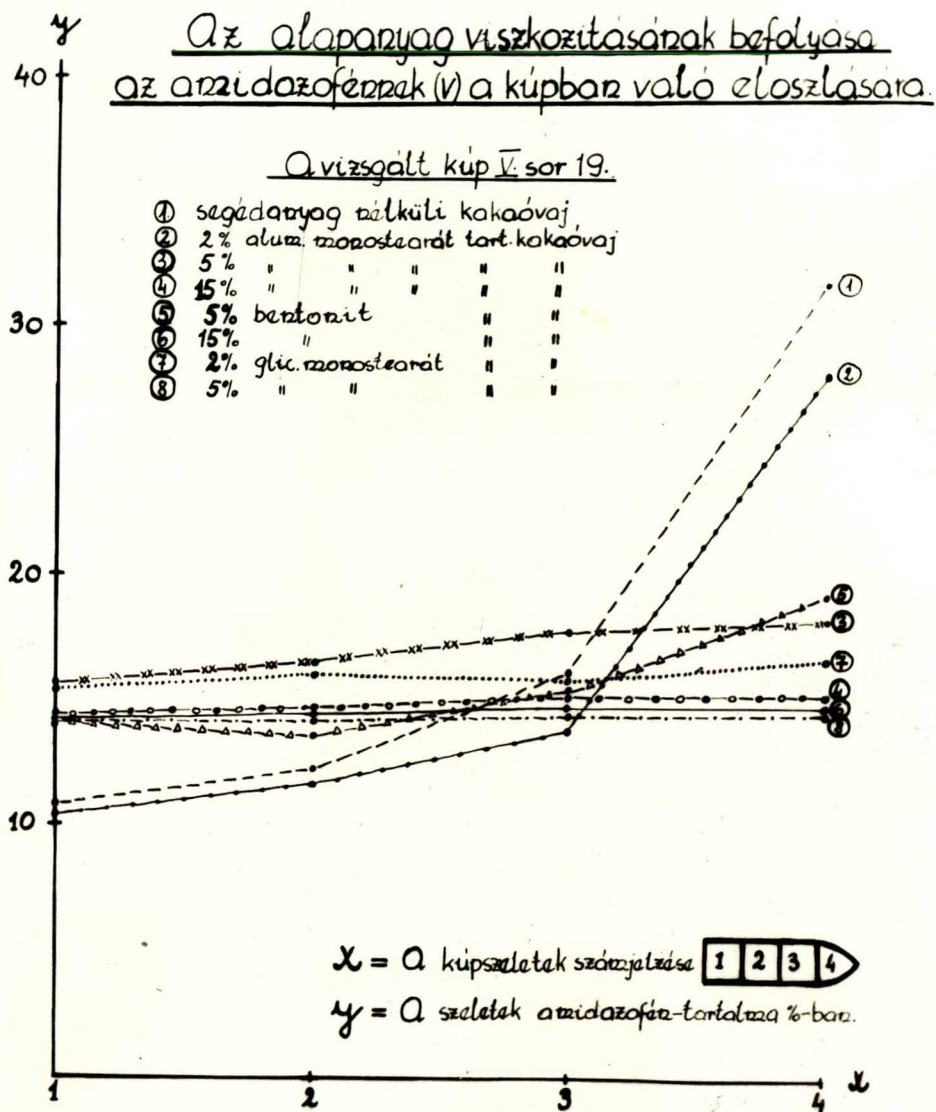
A viszkozitás szerepének tárgyalása során kakaóvajjal alapanyag viszkozitásának növelésére az alumíniummonostearátot 2, 5, 15%, a bentonitot 5, 15%, a glicerínmonostearátot pedig 2 és 5%-os mennyiségben alkalmaztam. Mindhárom anyag valamennyi koncentrációban növelte a kakaóvaj viszkozitását, csak különböző mértékben. Ezt az értékkülönbséget jól szemlélteti a 7. ábra, ahol grafikus ábrázolásban tüntettem fel a kupok amidazofén-tartalmát, a különböző viszkozitást növelő anyagok alkalmazásának függvényeként.

Az ordinátán a kupszelletek amidazofén-tartalmát tüntettem fel abszolút százalékban értékelve, az abszcisszán a kup négy szeletének a számjelzése látható. A kup csucsat a 4-es számú szelét jelzi. /A 7. ábrát l. a 111. oldalon./

Értékelés: A grafikus ábrázolás során mind a nyolc görbe V-ös szitafinomságu amidazofén-tartalmu kupok vizsgálatát szemlélteti. Valamennyi esetben a mintavételezés az öntési folyamat végéről történt, éspedig egyöntetűen az V. sor 19. kup formájában.

Az 1-es görbe a legmeredekebb lefutásu, tehát a 4. szelétben sokkal több az amidazofén mennyisége, mint a 3-ikban, vagy a 2-ikban, illetőleg elsőben. A viszkozitást növelő segédanyagok alkalmazására a görbék lefutása egyre inkább a vízszintes irányban tolódnak el. Így a 4., 6. és 8. görbe szinte teljesen vízszintes lefutásu. Ez azt jelenti, hogy a kupok valamennyi szelétében egyenlő mennyiségű az amidazofén-tartalom, tehát ezek a kupok homogének.

7. ábra



A fent említett 4., 6. és 8-as görbék, amelyek az öntéssel készülő szuszpenziós kupok homogén voltát ábrázolják és a gyógyszerkönyvi követelményeknek megfelelnek, ezek az 5% glicerinnonostearát-, 15% alumíniumnonostearát-, illetve 15% bentonit-tartalmu kakaóvajjal alapanyagú kupok voltak.

- 0 -

A három-féle viszkozitást növelő anyagnak különböző koncentrációban való alkalmazása során már empirikusan is megállapítottam, hogy milyen nagy viszkozitás különbség tapasztalható az egyes kupmasszák között.

Igy, kísérleteim végére érve, meghatároztam az általánosan felhasznált kupmasszák viszkozitását. Ezek a viszkozitás értékek ugyanis alátámasztják a kupok homogenitás vizsgálata során kapott eredményeimet.

A viszkozitást számos kutató, Muhlemann és Neuenschwander /25/, Bohlmann /26/, Gstimer /45/ stb. munkáiból szerzett szempontok figyelembevételével Hüppler-féle viszkoziméterrel határoztam meg.

A Hüppler-féle viszkoziméter golyós viszkoziméter és a működési alapelve a többi golyós viszkoziméterrel megegyezik abban, hogy egyformán a Stokes-féle törvényen alapszanak. A Hüppler viszkoziméterben egy ferdére állított ejtőcsőben vannak a különböző fajsúlyú és anyagu golyók vezetve. Ebbe a csőbe helyeztem be a különböző összetételű kupalapanyagaimat. A viszkozitás mérés folyamán a kupalapanyagok hatóanyagot nem tartalmaztak. A vizsgálat alá vett kupalapanyagokat vízfürdőn megolvasztottam, majd a 34^o-os kupmasszákat helyeztem a Hüppler viszkoziméter

vizsgáló csövébe. A viszkoziméter egy vizköpennyel rendelkezik, amelybe termosztát segítségével 34° -os víz cirkulációját biztosítottam.

Stopper órával mértem azt az időt, amíg a golyó a vizsgálandó anyagban a felső jeltől az alsó jelig tartó utat megtette. Ezt az időt egymásután többször is megmértem, majd legalább öt mérés idejét középértékeltem.

A kupmassák előállítás és a viszkozitás meghatározása minden esetben 34° -on történt. Ezen a hőmérsékleten a kupmassza sűrűfolyó, krémszerű állománnyal rendelkezik, így a szintelen üveggolyónak a vizsgálandó anyagban való haladását, esését, úgy tudtam követni, hogy oldalról villanykürtével megvilágítottam a viszkozimétert. Így a golyó körvonalai jól kivehetően rajzolódott ki a kupmasszában és az esési időt ezáltal pontosan tudtam mérni.

Az irodalomban közölt képlet szerint számoltam ki az egyes kupalapanyagok viszkozitásait. A képlet a következő:

$$\eta = K \cdot (s_k - s_f) \cdot t$$

ahol: η = a vizsgált anyag viszkozitása centipoise-ban

K = a viszkozitás mérésére felhasznált golyó konstansa /golyó faktora, táblázatból kapott érték/

s_k = a golyó fajsúlya /táblázatból kapott érték/

s_f = a vizsgált folyadék /anyag/ fajsúlya

t = a golyó esési ideje másodpercben.

A viszkozitás méréseimet mint már említettem, ugyanazon a hőmérsékleten határoztam meg, melyen a kupok ütését is végzettem. Kivételt csupán a kakaóvaj képezte, melyet 34° -on is /mint stabil módosulatu kakaóvaját/ és 40° -on is /mint instabil módosulattá alakult allotrop módosulattot/ határoztam meg a viszkozitását.

A XXVIII. táblázatban közlöm a különböző kupalapanyagok viszkozitás értékét Hőppler viszkoziméterrel mérve. Az adatok öt mérés középértékei.

XXVIII. táblázat
A felhasznált kupalapanyagok viszkozitása
Hőppler viszkoziméterrel mérve

A vizsgált kupalapanyag neve	A viszkozitás centipoízban	A viszkozitás mérésének hőmérséklete
kakaóvaj	50,4	40 °C
kakaóvaj	122,9	34 °C
5% aluminiummonostearát-tartalmu kakaóvaj	135,6	34 °C
5% bentonit-tartalmu kakaóvaj	142,4	34 °C
5% glicerínmonostearát-tartalmu kakaóvaj	270,4	34 °C
15% aluminiummonostearát-tartalmu kakaóvaj	363,4	34 °C
15% bentonit-tartalmu kakaóvaj	358,1	34 °C

Értékelés: A kupalapanyagok viszkozitás értékei között igen nagy különbségek is adódnak, jóllehet azonos hőmérsékleten lettek meghatározva.

Igy az 5% glicerínmonostearát-tartalom 2 és 1/2-szeresére, a 15% aluminiummonostearát vagy 15% bentonit-tartalom pedig háromszorosára növeli a kakaóvaj viszkozitását.

Amennyiben ezeket az utóbbi értékeket a 40°-on mért kakaóvaj viszkozitásával hasonlítjuk össze, úgy kb. hét-szeres viszkozitás növekedést tapasztalunk.

Vége következtetés a viszkozitás szerepéről

Az ütéssel készülő szuszpenziós kupok homogenitását nagymértékben befolyásolja a kup alapanyagának a viszkozitása. A viszkozitás pedig, mint a kup alapanyagára jellemző fizikai állandó, nagymértékben függ attól, hogy milyen hőmérsékleten lett a kupalapanyag megolvasztva.

A glicerinnonostearát, az alumíniumnonostearát és bentonit nagymértékben növeli a kakaóvaj viszkozitását és előnyösen befolyásolja a szuszpenziós kupok hatóanyagának egyenletes eloszlását.

Ö s s z e f o g l a l á s

Dolgozatomban az űntéssel készülő szuszpenziós kupokban a hatóanyag eloszlását befolyásoló tényezőket vizagáltam. Ezeket a tényezőket szemelőtt tartva, sikerült olyan űszetételő kupalapanyagot találnom, amelynek felhasználása az űntéssel technológia alkalmazása esetén is minden szempontból megfelelő, hatóanyagra nézve homogén kupokat eredményezett.

Diszertáció dolgozatomban a kísérletes munkámat négy fejezetben tárgyaltam, és pedig annak megfelelően, amely tényezők befolyásolják az űntéssel készülő szuszpenziós kupok homogenitását.

Az egyes fejezetek után részleteiben már értékeltem kísérleti eredményeimet, amelyeket most az alábbiakban foglalom össze.

Megállapítottam azt, hogy ha a kupkészítéshez felhasznált hatóanyag /amidazofén, illetve teofillin/ szemcsenagysága 300-750 μ , /durva por = IV. szitafinomságu/ és ha az űntés folyamán csak időnkinti keverést alkalmaztam /űvegbottal soronkint keverve/, akkor a számított hatóanyagtartalomtól való maximális eltérés 44,4%-nak adódott, amely a Gyógyszerkönyvben engedélyezett $\pm$ 5%-os maximális eltérésnek majdnem a kilencszerese! Amennyiben a diszperzítási fokot növeltem és V. és VI. szitafinomságu, sőt "lisztfinomságu" - 15 μ átlagos szemcsenagyságu - hatóanyagot alkalmaztam, akkor e három kísérlet esetében a számított értéktől való maximális eltérés 21,4%, 4,6% és 3,5%-nak adódott. A két utóbbi érték, de főleg a 3,5%-os eltérés teljes mértékben megfelel a gyógyszerkönyvi előírásnak.

Ezekből a kísérletekből világosan kitűnik, hogy a ha-

tóanyag szemcsenagyságának jelentős szerepe van, hiszen növelve a hatóanyag diszperzitásfokát, nagymértékben csökken a szedimentáció.

Üvegbottal soronként való megkeverés helyett a későbbiekben valamilyen keverőapparátust alkalmaztam /elektromotoros propeller, ERWEKA gép/. Azt tapasztaltam, hogy csak abban az esetben nyertem megfelelően homogén eloszlatottságu szuszpenziós kupokat, ha percenként legalább 150-es fordulatszámot és V. szitafinomságu hatóanyagot alkalmaztam. 150-es fordulatszám esetében a maximális eltérés 5% volt. Percenként 300 fordulatú propeller felhasználása viszont már csak 3,2%-os eltérést eredményezett. Ezekből a kísérleti adatokból világosan kitűnik, hogy az Öntési művelet során a keverésnek is jelentős szerepe van. Az alkalmazott keverés nagymértékben gátolja a szilárd részecskék ülepedését.

A gyári vagy egyéb költséges keverőapparátusok beszerzése nélkül is lehet ugyanolyan vagy még jobb hatóanyag eloszlatottságu kupokat előállítani, ha az alapanyagként használt kakaóvaj viszkozitását megnöveljük. Az alapanyag viszkozitás-növelésének jelentőségét, az ezen a téren végzett nagyszámu kísérleti eredményeimmel igazolom. Soronként való keverést és V. szitafinomságu hatóanyagot alkalmazva, a kakaóvajhoz 5% glicerimonostearátot, illetve 15% alumíniummonostearátot, illetve 15% bentonitot keverve, igen jó eredményeket kaptam.

Azoknál a kupoknál, ahol hatóanyagként V. szitafinomságu amidazofént, alapanyagként pedig segédanyag nélküli kakaóvaját használtam, a maximális eltérés 21,4% volt. Azok a kakaóvajjas kupok, amelyek az általam javasolt koncentrációban tartalmazták az előbb említett három-féle viszkozitást növelő segédanyagok valamelyikét, a számított értéktől való maximális eltérésük $\pm$ 5%-nál kisebb volt.

A vizsgálat alá vetett kupok kvantitatív analízise során kapott táblázatokban összefoglalt kísérleti eredményeim jól demonstrálják a viszkozitás jelentős szerepét az öntéses technológiában. Ugyanis a kupalapanyag viszkozitásának növelése megakadályozta a hatóanyag szedimentációját mind a kiöntőedényben, mind pedig a kiöntőformában.

Mindenkísérletnél igen fontos a hőmérséklet betartása a kakaóvaj hőérzékeny volta miatt. Így javasolom az öntés hőmérsékletét a 34,0-34,5 °C-ra. A túlmelegített, instabil módosulatu kakaóvajjal készített kupokban egyenetlen hatóanyag eloszlást tapasztaltam. Összehasonlítva a stabil módosulatu kakaóvajjal készült kupokkal, a túlmelegített kakaóvajjal készült kupok nagymértékű inhomogenitást mutattak és a hatóanyag maximális eltérése terén 3-4-szer rosszabb értékeket kaptam. Ezek az adatok is emellett szólnak, hogy arra kell törekednünk az öntési művelet folyamán, hogy stabil módosulatu kakaóvajjal dolgozzunk és betartsuk az általam javasolt hőmérsékletet.

Ezek a megállapításaim a gyógyszerári kupkészítés szempontjából igen jelentősek, mert a fenti eredmények, így pl. az általam újszerűen alkalmazott hazai bentonit, illetve glicerinnomonostearát alkalmazása szuszpenziós kupoknak öntéses technológiával való készítésénél, jól felhasználható lesz. Ílymódon a préselés helyett a kényelmesebb és gyorsabb öntéses eljárást kellő biztonsággal lehet felhasználni.

Az itt összefoglalt kísérleteken kívül számos más technológiai megoldást is kipróbáltam. Ezeket a részletes részben leírtam és értékeltem.

V.

Egészen külön és röviden tárgyalom az általam készített kupok gyógyszerleadó képességét.

A Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében Dirner professzor ur és munkatársai állatkísérleteken vizsgálták meg a kupok gyógyszerleadását.

Ezekhez az állatkísérletekhez hatóanyagként amidazofént, atropiniumszulfátot, káliumcianidot és hexobarbiturálnátriumot használtam.

Összehasonlítást végeztünk a hatóanyagra nézve homogén és inhomogén kupok felszívódását illetően is.

Kupalapanyagként kakaóvaját és a kakaóvajnak viszkozitást növelő segédanyagokkal előállított keverékét alkalmaztam.

Disszertációs munkámban nem célok ezen további közös kísérletünkről részletes eredményeket közölni, csupán utalni óhajtok arra vonatkozóan, hogy megállapítottuk: hogy más a gyógyszer leadása a homogén és más az inhomogén kupoknak. A segédanyag-tartalom-, és segédanyag nélküli kupok hatásmechanizmusát tekintve különbség tapasztalható. Ennek pontos kiderítésére további kísérletek szükségesek. Az mindenesetre megállapítást nyert nemcsak in vitro, hanem in vivo is, hogy a segédanyag-tartalmú kupok a későbbiek során nemcsak technológiai /előállítási/, hanem farmakológiai szempontból is bizonyára jól felhasználhatók lesznek a gyógyításban.

E közös kísérletünkről más helyen kívánunk részletesen beszámolni.

I r o d a l o m

1. Tschudi-Steiner I.: Schweiz.Apoth.Ztg. 94, 41 /1956/
2. Czetsch-Lindenwald v. H.: Suppositorien. Editio Cantor/Aulendorf i. Württ. 1958
3. Diepgen F.: Das Analnippchen in der Geschichte der Therapie, Thime Verlag, Stuttgart 1953 /cit. 1,2./
4. Novotny: Ost.Apoth.Ztg. 8, 539 /1954/ /cit. 2./
5. Soos E.: Sci.Pharm. 20, 233 /1952/
6. Kern W.: Angewandte Pharmazie, S. 310, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1951
7. Wojahn H.: Kurze Einführung in die galenische Pharmazie, S. 163, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden 1951
8. Götirner F.: Einführung in die Arzneizubereitung, S. 77, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1949
9. Kedvessy Gy.: A Gyógyszerész Szakcsoport továbbképző előadásai, Akadémia Nyomda Budapest 1958
10. Takács G.: Radioaktiv anyagok alkalmazása a gyógyszerészetben. Gyógyszerész továbbképzés 20. sz. Medicina Budapest 1961
11. Zethurecky L.: Gyógyszerészet 1, 6 /1957/
12. Kun F.: Gyógyszerészet 4, 321 /1960/
13. Quevauvillier A. és Jund Y.: Ann.Pharm.Franc. 9, 593 /1951/ /cit. 1, 43/
14. Bucher K.: Helv.Physiolog.Pharmakol.Acta, 6, 821 /1948/ /cit. 1/
15. Pop S. és Kory M.: Farmacia /Bukarest/ 9, 295 /1961/
16. Hennig W.: Schweiz.Apoth.Ztg. 26, 215 /1960/
17. Fennati L. és K. Steiger-Trippi: Pharm.Acta Helv. 33, 663 /1958/

18. Éllő I., Tardos L., Magda K., Jobbágyi Zs-né: Acta Pharm.Hung. 29, 22 /1959/
19. Rapp R.: Wissenschaftliche Pharmazie in Rezeptur und Defektur. Berlin-Göttingen-Heidelberg /1929 /cit.43/
20. Éllő I.: Emulziók, szuszpenziók, kenőcsök, kupok. Gyógyszerész továbbképzés 11.sz. Művelt Nép Budapest 1955
21. Schroff E.: Pharmaz.Ztg. 76, 1239 /1931/
22. Charonnet R., L.Chevillard és H.Giono: Ann.Pharm.Franc. 7, 627 /1949/ /cit. 1/
23. Cacchillo A. F. és Hassler W. H.: J.An.Pharm.Assoc.Sc. Ed. XLIII. 683 /1954/
24. Erbe S.: Pharmaz. 15, 486 /1960/
25. Mühlemann H. és Neuenschwander R.: Pharm.Act.Helv. 31, 305 /1956/
26. Bohlmann W., Diss., Th. Braunschweig 1958
27. Neuwald F.: Pharmaz. Ztg. 104, 670 /1959/
28. Gubitz E.: Deutsch.Apoth.Ztg. 92, 555 /1952/
29. Láng B. és Tóth T.: Gyógyszerészet. 4, 285 /1960/
30. Schaller P. és K. Steiger Trippi: Schweiz.Apoth.Ztg. 98, 577 /1960/
31. Münzel K., Büchi J., és Schultz O.E.: Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche Verlagsgesell. W.B.N. Stuttgart 1959
32. Vaeck S. V.: Fette, Seifen, Anstrichmittel. 62, 709 /1960/
33. Arends J.: Pharmaz.Ztg. 89, 546 /1953/
34. Czetsch-Lindenwold H., Motawi M.M. és Abdel Khalek M.M.: Sci.Pharm. 28, 270 /1960/
35. Lehmann H.: Schweiz.Apoth.Ztg. 92, 958 /1954/
36. Pharm.Hung. edit. V. /I.kötet 212. old./
37. Büchi J. és Gesch P.: Pharm.Act.Helv. 20, 129 /1944/
38. Horsch W.: Pharmaz. 15, 419 /1960/

39. Richter J. és Klein H.: Pharmaz. 14, 74 /1959/
40. Formulae Normales Edit. IV. /78.old./
41. Éllő I.: Gyógyszerészet 1, 103 /1959/
42. Mohrschulz W. és Lukac G.: Dtsch.Apoth.Ztg. 52, 1288
/1954/
43. Münzel K.: Schweiz.Apoth.Ztg. 92, 329 /1954/
44. Éllő I. és Katona K.: Gyógyszerészet. 1, 63 /1957/
45. Götirner F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung. P. Enke Verlag. Stuttgart 1960
46. Pandula E.: Gyógyszerészet /Vénykészítéstan/ Medicina
Budapest 1959
47. Bánó T. és Szarvas T.: Acta Pharm.Hung. 28, 70 /1958/
48. Buzágh A.: Kolloidika. Egyet. Nyomda 1949 Budapest
49. Michi J. és Oesch P.: Pharm.Acta Helv. 20, 497 /1945/
50. Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica Edit. V. 1947
51. Fryklöf L. E. és Sandell E.: Pharmaceut. revy. 54, 293
/1955/
52. Neuwald F. és Bohlmann W.: Pharm.Ind. 21, 181 /1959/
53. Éllő I. és Katona K.: Acta Pharm.Hung. 29, 14 /1959/
54. Róssa F.: Magyar Kémiai Folyóirat. 59, 220 /1953/
55. Geomay E. és Dávid Á.: A Gyógyszerész. 10, 53 /1955/
56. Közlemény az OKI Kémiai Csatályáról: A Gyógyszerész.
11, 44 /1956/
57. Pharm.Hung.Edit. V. /I.kötet 171.old./
58. Pharm.Hung.Edit. V. /II.kötet 132.old./
59. Greulich J.: Előadás ismertetése. Pharm.Zentralh. 97,
359 /1958/
60. Formulae Normales Edit. IV. /81.old./
61. Pharm.Hung.Edit. V. /II.kötet 520.old./
62. Gyenes I.: Titrlás nemvizes közegben. Műszaki Könyv-
kiadó Budapest 1960
63. Safarik L.: Ceskoslov.Parm. 6, 515 /1957/

64. Losonczy B. és Buda L.: Szóbeli közlés. /Pestmegyei Gyógyszertári Közép./
65. Pharm.Hung.Edit. V. Add. I. /196. old./
66. Lehmann H.: Schweiz.Apoth.Ztg. 97, 555 /1959/
67. Gross H. W. és Becker Ch. H.: J.Am.Pharm.Ass.Sc.Ed. 42, 90 /1953/
68. Coulthard C. E., Chantrill B. H. és Chroshaw B.: J.Pharmac.Pharmacol. 3, 215 /1951/
69. Vinkler E.: Szóbeli közlés. /Szeged Gyógyszerészeti Vegytani Intézet/
70. Lehmann H.: Schweiz.Apoth.Ztg. 99, 149 /1961/
71. Zathurecky L.: A Gyógyszerész. 9, 141 és 161 /1954/
72. Gorman G. és Guth P.: J.Am.Pharm.Ass. 48, 21 /1959/
73. Barna J.: A bentonitok ipari felhasználása. Műnőki továbbképző Int. 1953-54. évi előadás sorozata 2557 Budapest 1954
74. XVI. Amerikai Gyógyszerkönyv 81. old. Mack Printing Company 1960 Easton
75. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis II. Ergänzungsband. 1052 old. Springer-Verlag Berlin /Göttingen/ Heidelberg 1958

Dr. Kedvessy György egyetemi tanár előadásai: a Gyógyszerészeti technológia I. és II. /Receptura/ című tantárgyakból

Id. dr. Issekutz Béla: Gyógyszertan és Gyógyítás I., II., III. Medicina Könyvkiadó Budapest 1959

Erdey-Grúz Tibor és Proszk János: Fizikai-kémiai Praktikum. Tankönyvkiadó Budapest 1952



Hálás köszönetet mondok

Dr. KEDVESZT GYÖRGY

egyetemi tanár urnak, a Gyógyszerészeti Intézet igazgatójának, hogy doktori értekezésem tárgyára a figyelmemet felhívta és kidolgozását a vezetése alatt álló Intézetben lehetővé tette. Munkám során nemcsak figyelemmel kísérte tevékenységemet, de útmutatásaival és értékes tanácsaival állandóan segítségemre volt, így biztosította a doktori értekezésem eredményes befejezését.