

Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution Farmasian laitos
Tekijä - Författare Nurminen, Susanna Elisabeth		
Työn nimi - Arbets titel Pyridoksaali-5-fosfaatin ja levosimendaanin vapautuminen hidastetusti lääkeainetta vapauttavista bukkaalitableteista		
Oppiaine - Läroämne Biofarmasia		
Työn laji - Arbets art Kokeellinen pro gradu	Alka - Datum Syyskuu 1995	Sivumäärä - Sidoantal 60 + 2 liitettä
Tiivistelmä - Referat <p>Bukkaalinen antotapa eli lääkeaineiden annostelu posken ja ylähuulen alueelle on noussut yhdeksi varteenotettavaksi annosteluvaihtoehdoksi muiden vaihtoehtoisten annostelureittien keskuudessa. Lääkeaineet voivat imeytyä bukkaaliselta limakalvolta suoraan systeemiseen verenkiertoon, jolloin vältetään sekä maksan ensikierron metabolia että hajoaminen suolistossa tai mahassa. Bukkaalivalmisteita kehitettäessä käytetään hyväksi bioadhesiivisia eli limakalvolle kiinnittyviä polymeerejä. Bioadhesiivisia polymeerejä sisältävällä bukkaalitabletilla saadaan aikaan hitaasti lääkeainetta vapauttava valmiste, joka pysyy bukkaalisella limakalvolla pitkiäkin aikoja.</p> <p>Tutkimuksen tarkoituksena oli kehittää pitkävaikutteinen bukkaalitabletti, joka noin 6 tunnin ajan tasaisesti vapauttaisi tutkittavia lääkeaineita, pyridoksaali-5-fosfaattia (10 mg) tai levosimendaania (2 mg). Käytettyjen bioadhesiivisten polymeerien sekä niiden määrän vaikutusta tutkittiin pyridoksaali-5-fosfaattia sisältäneiden bukkaalitablettien erodoitumiseen ikenen ja ylähuulen välissä sekä pyridoksaali-5-fosfaatin vapautumiseen bukkaalitableteista in vitro, in situ ja in vivo; ja lisäksi levosimendaanin vapautumiseen bukkaalitableteista in vitro.</p> <p>Esitutkimuksien avulla etsittiin sopivaa bukkaalitabletin kokoa sekä valittiin parhaat bioadhesiiviset polymeerit jatkoa varten. Bukkaalitabletin kokonaispainoksi vakioitiin 80 mg ja halkaisijaksi 7 mm, jolloin tabletin paksuudeksi saatiin alle 2 mm. Apuaineiksi valittiin bioadhesiiviset hydroksi-propyyliimetyyliselluloosa (HPMC K100), natriumkarboksimeetyyliselluloosa (NaCMC ulv- ja lv-laatu) ja karbomeeri (Carbopol 934P) sekä limakalvolle kiinnitymätön laktoosi.</p> <p>Molempien lääkeaineiden liukenemiskokeet tehtiin USP XXII:n pyörivälapamenetelmän mukaan pyridoksaali-5-fosfaatilla pH:ssa 6,6 (syljen keski-pH) ja levosimendaanilla pH:ssa 5,8 (Orionin ohjeiden mukaan). Pyridoksaali-5-fosfaatin in situ -vapautumiskokeessa bukkaalitablettia pidettiin ylähuulen ja ikenen välissä 2, 4 ja 6 tunnin ajan. Irrottamisen jälkeen tabletissa jäljellä ollut lääkeainemäärä määritettiin spektrofotometrisesti. Imeytymiskokeissa verrattiin 4-pyridoksiinihapon erittymisnopeuksia virtsaan pyridoksaali-5-fosfaattia sisältäneen bukkaalitabletin (2 x 10 mg) ja oraalisesti nautitun pyridoksaali-5-fosfaatiliuoksen (20 mg/100 ml) kesken. 4-pyridoksiinihappopitoisuus määritettiin virtsasta HPLC-menetelmällä.</p> <p>Tutkimus osoitti, että käyttämällä bioadhesiivisia polymeerejä bukkaalitabletin apuaineina saatiin aikaan hitaasti lääkeainetta vapauttava valmiste. Levosimendaanin vapautumiseen bukkaalitableteista in vitro vaikutti sekä polymeerin laatu että määrä. Levosimendaani vapautui nopeimmin eli noin 9 tunnissa tabletista, jonka apuainemassa sisälsi NaCMC_{ulv}:tä 20 % ja HPMC K100:aa 80 %. Pyridoksaali-5-fosfaatin in vitro -vapautumistutkimuksessa valmisteet eivät liiemmin eronneet toisistaan. Pyridoksaali-5-fosfaatin vapautuminen in situ puolestaan nopeutui vesiliukoisen laktoosin määrän kasvaessa HPMC K100:aa sisältäneessä apuainemassassa. Nopein pyridoksaali-5-fosfaatin vapautuminen in situ saavutettiin 40 % laktoosia sisältäneellä bukkaalitabletilla, josta lääkeaine vapautui halutussa 6 tunnissa. Imeytymiskokeissa samainen bukkaalitabletti erosi huomattavasti oraalisesti nautitusta liuoksesta. Bukkaalitabletilla saavutettiin tasainen, matala 4-pyridoksiinihapon erittymisnopeus, kun taas liuoksella saatiin aikaan nopea ja korkeahuippuinen erittymisnopeus. Bukkaalitabletit koettiin pienen totuttelun jälkeen käyttömielellä vyydyttään mukaviksi tai hiukan epä mukaviksi. Ainoastaan pyridoksaali-5-fosfaatin kellertävä väri koettiin epä mukavaksi. Bukkaalitabletit eivät ärsyttäneet limakalvoa ja maistuivat lähinnä neutraalille.</p>		
Avainsanat - Nyckelord Bukkaalitabletti, pyridoksaali-5-fosfaatti, levosimendaani, bioadhesiiviset polymeerit		
Säilytyspaikka - Förvaringställe Farmasian laitos, Biofarmasian ja farmakokinetiikan osasto		
Muuta tietoja - Övriga uppgifter		