

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution Farmasian laitos	
Tekijä – Författare Kokkonen, Marja Annukka			
Työn nimi – Arbetets titel Metoklopramidin rektaali-imeytyminen kokeellisista kovaliiivatekapseliformulaatioista verrattuna kaupalliseen peräpuikkoon.			
Oppiaine – Läroämne Biofarmasia			
Työn laji – Arbetets art Kokeellinen pro gradu		Aika – Datum Elokuu 2000	Sivumäärä – Sidoantal 70 + 15 liitettä
Tiivistelmä – Referat			
<p>Rektaalilääkintä sopii erityisesti lasten, tajuttomien, pahoinvoivien tai nielemisvaikeuksista kärsivien potilaiden hoitoon. Peräpuikkojen annoksen säätäminen potilaskohtaisesti on kuitenkin hankalaa ja siksi helpommin valmistettavan valmisteen kehittäminen olisi tarpeen. Rektaalilääkityksellä voidaan myös osittain välttää alkureitin metabolia, mikäli lääkeaine imeytyy pääosin peräsuolen alaosaan.</p> <p>Aikaisempien tutkimusten mukaan kovaliiivatekapseleiden on todettu olevan käyttökelpoinen valmistemuoto rektaaliseen lääkkitykseen käytettäessä malliaineena happoluonteista ibuprofeenia. Ibuprofeenin happoluonne on kuitenkin hidastanut lääkeaineen imeytymistä peräsuolesta, koska olosuhteet eivät ole edulliset ibuprofeenin liukenemiselle. Käyttämällä polykarbofeenia laktoosin ohella apuaineena, on kovaliiivatekapselivalmisteesta saatu pitkävaikutteinen.</p> <p>Tässä tutkimuksessa selvitettiin, soveltuuko myös emäksinen, hyvin veteen liukeneva lääkeaine käytettäväksi rektaaliseen annosteltavana kovaliiivatekapselivalmisteena. Samalla tutkittiin, voidaanko polykarbofiilia käyttää metoklopramidin hydrokloridisuolan imeytymistä hidastavana apuaineena. Vertailuvalmisteena käytettiin Metopram[®]-peräpuikkoa. Vaikuttavan aineen määrä oli tässä tutkimuksessa huomattavasti edellisiä pienempi, mutta annostelun helpottamiseksi päätettiin kuitenkin käyttää 0-koon kapselia. Edellisten tutkimustulosten ja esikokeiden perusteella päädyttiin käyttämään toisessa kokeellisessa valmisteessa polykarbofiili-laktoosiseosta suhteessa 5/95. Toisessa kokeellisessa valmisteessa apuaineena käytettiin pelkkää laktoosia. Molemmat kokeelliset valmisteet sekä peräpuikko sisälsivät metoklopramidin hydrokloridisuolaa vapaaksi emäkseksi laskettuna 20 mg. Aiemman tutkimuksen mukaisesti kokeelliset valmisteet päällystettiin 35 °C:ssa sulavalla kovarasvalla annostelun helpottamiseksi ja hoitomyöntyvyyden parantamiseksi.</p> <p>Satunnaistettuna kaksoissokkotutkimuksena toteutettuun kokeeseen osallistui kahdeksan vapaaehtoista koehenkilöä, jotka annostelivat valmisteet viikon välein. Verinäytteitä kerättiin 11 kpl 24 h:n ajalta. Näytteistä erotettu plasma pakastettiin ja näytteiden metoklopramidipitoisuudet määritettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografia käyttäen.</p> <p>Metoklopramidia sisältänyt kovaliiivatekapseli ei osoittautunut peräpuikon kanssa samanarvoiseksi. Myöskään polykarbofiilia sisältänyt valmiste ei ollut peräpuikon kanssa biologisesti samanarvoinen. Kovaliiivatekapseliformulaatiot olivat kuitenkin keskenään samanarvoiset. Peräpuikon AUC-arvo oli 340,0 ngh/ml, nopeavaikutteisen kapselin 319,7 ngh/ml ja pitkävaikutteisen kapselin 319,1 ngh/ml, eikä tilastollista eroa ollut valmisteiden välillä. Hajonnat olivat kapselivalmisteilla kuitenkin selvästi peräpuikon hajontoja suuremmat. Metoklopramidille tyypilliset alkureitin metaboliasta johtuvat yksilöiden väliset erot tulivatkin hyvin esille tässä tutkimuksessa. Nopeavaikutteisten valmisteiden välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa minkään parametrin kohdalla t_{max}:ia lukuun ottamatta, joka kovaliiivatekapselilla oli 2,9 h ja peräpuikolla 1,5 h. Nopeavaikutteisen valmiste ja peräpuikon välillä tilastollinen ero oli havaittavissa AUC-arvoa lukuun ottamatta kaikissa farmakokineettisissä parametreissa. Polykarbofiili hidasti metoklopramidin imeytymistä ja sen pitoisuus-aika –kuvaaja oli pitkävaikutteiselle valmisteelle tyypillinen. Huippupitoisuus jäi alle terapeuttisen pitoisuuden ja t_{max} oli 5,6 h. Kovaliiivatekapseleiden myöhemmin saavutettu huippupitoisuuden ajankohta johtui suurelta osin lag-ajasta, jonka liivatekapselin hajoaminen peräsuolen niukassa nestemäärässä vei.</p>			
Avainsanat - Nyckelord Kovaliiivatekapseli, pitkävaikutteinen valmiste, rektaalinen annostelu, metoklopramidi			
Säilytyspaikka - Förvaringsställe Farmasian laitos, Biofarmasian ja farmakokinetiikan osasto			
Muita tietoja			