

## HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITETET

Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution Farmasian laitos	
Tekijä - Författare Merras, Krista Birgitta			
Työn nimi - Arbetets titel Klooriheksidiinin vapautuminen hydroksipropyylimetyyliselluloosaa sisältävistä bukkaalitableteista			
Oppiaine - Läroämne Biofarmasia			
Työn laji - Arbetets art Kokeellinen pro gradu		Aika - Datum Marraskuu 1997	Sivumäärä - Sidoantal 65 + 7 liitettä
Tiivistelmä - Referat <p>Bukkaalista antotapaa eli lääkkeen annostelua posken ja ikenen väliin on viime vuosina tutkittu runsaasti kehitettäessä systeemisesti sekä paikallisesti vaikuttaville lääkeaineille uusia valmistemuotoja. Paikallisesti suussa vaikuttamaan tarkoitettulle lääkeaineelle bukkaalinen antotapa sopii erinomaisesti. Klooriheksidiini on laajakirjainen antimikrobinen aine, josta on hammaslääketieteessä vuosikymmenien kokemus.</p> <p>Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää klooriheksidiiniä hitaasti vapauttava bukkaalitabletti ja tutkia siinä käytetyn polymeerin määrän ja viskositeetin sekä tabletin koon vaikutusta lääkeaineen vapautumiseen in vitro. In vivo -kokeeseen valittiin kaksi formulaatiota ja tutkittiin polymeerin määrän, tabletin sijoituspaikan ja suussaoloajan vaikutusta klooriheksidiinin vapautumiseen. Lääkeaineen vapautumista säätelevinä polymeereinä käytettiin kahta viskositeetiltaan erilaista hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC E4MCR ja E10MCR). Tablettien halkaisija oli 7 mm ja massa 50, 70 tai 80 mg. Tabletit sisälsivät joko 2.0 tai 2.5 mg klooriheksidiinidiasetaattia, 0.16 mg natriumfluoridia, 1.6 mg liukuainetta ja loput polymeerin massasta HPMC:aa. Lisäksi 50 mg painavat tabletit sisälsivät 0, 5, 10 tai 20 % ksylitolia.</p> <p>Tableteille tehtiin Euroopan farmakopean mukaiset annosvaihtelu- ja jakelutarkkuuskokeet sekä liukenemiskoe USP XXII:n laippamenetelmän muunnoksella. In vivo -koe suoritettiin avoimena crossover -tutkimuksena terveille vapaaehtoisille naisille. Kerrallaan annosteltiin kaksi tablettia (yht. 5 mg). Vertailuvalmisteena käytettiin klooriheksidiiniglukonaattia sisältävää Corsodyl-purskutteluliuosta (10 ml, 2 mg/ml). Sylkinäytteitä kerättiin 24 tunnin ajan, ja ne analysoitiin HPLC-menetelmällä. Pitoisuus/aika- kuvaajista laskettiin <math>AUC_{0-24h}</math>-arvot. Suusta poistetuista tableteista määritettiin jäljellä oleva klooriheksidiinin määrä spektrofotometrisesti (in situ -koe). Bukkaalitablettien mukoadhesiivisuutta tutkittiin LLOYDS -materiaalientestauslaitteella.</p> <p>In vitro -kokeissa vapautumisnopeuteen ei vaikuttanut polymeerin valinta, koska käytettyjen polymeerien viskositeetit olivat suuria ja polymeerien suhteellinen osuus yli 90 % massasta. Polymeerien valinta vaikutti kuitenkin mukoadhesiivisuuteen. Tabletin koon pienentäminen ja polymeerin määrän vähentäminen nopeuttivat klooriheksidiiniasetaatin vapautumista, kun käytettiin polymeeriä, jolla oli pienempi viskositeetti.</p> <p>In vivo -kokeessa terapeutinen pitoisuus saavutettiin jo 2-4 tunnin kuluttua annostelusta. Tabletteja käytettäessä huippupitoisuudet olivat pienempiä kuin Corsodyl®-purskuttelun jälkeen ja pitoisuudet pysyivät pidempään terapeuttisella tasolla. AUC-arvot olivat yhtä suuria tai suurempia kuin Corsodyl®-purskuttelussa, joten bukkaalitableteilla pystyttiin pienemmällä annoksella pitkittämään syljen klooriheksidiinipitoisuuden säilymistä terapeuttisella tasolla. In vitro-, in situ- ja in vivo -tulokset olivat samansuuntaisia: polymeerin määrän vähentäminen nopeutti vapautumista. Tabletissa jäljellä oleva lääkeainemäärä korreloi laskettujen AUC-arvojen kanssa, joten in situ -koetta voidaan käyttää preliminäärikokeissa ennustamaan formulaatiomuutosten vaikutusta lääkeaineen vapautumiseen bukkaalitabletista. Annostelupaikalla on merkitystä lääkeaineen vapautumiseen, sillä alaikenessä olleesta tabletista vapautuminen oli nopeampaa kuin yläikenessä olleesta tabletista. Yläikenessä tabletti pysyi paremmin paikallaan ja koehenkilöt kokivat annostelupaikan miellyttävämpänä kuin alaikenen, joten yläien on suositeltavampi annostelupaikka bukkaalitabletille. Kahdeksan tunnin aikana bukkaalitabletista ehti vapautua enemmän klooriheksidiiniä kuin kuuden tunnin aikana, mutta myös kuuden tunnin suussaoloajan jälkeen klooriheksidiinin terapeutinen taso säilyi 12 tuntiin saakka, joten kuuden tunnin hoitoaika riitti takaamaan klooriheksidiinibukkaalitabletin terapeutisen tehon.</p>			
Avainsanat - Nyckelord Klooriheksidiini, bukkaalitabletti, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, bioadheesio			
Säilytyspaikka - Förvaringställe Farmasian laitos, Biofarmasian ja farmakokinetiikan osasto			
Muita tietoja - Övriga uppgifter			