

Zárójelentés

Bevezetés

Célul tűztük ki a szilárd adalékanyagok (ható és segédanyagok) hatásának vizsgálatát mind a bevonó folyadék, mind a polimer film tulajdonságaira. Célunk egy olyan hiánypótló kutatás volt, amelynek során vizsgálni tudjuk a szilárdanyagok hatását több, különböző típusú polimer alkalmazása mellett és rá tudunk mutatni azokra a pontokra, ahol segédanyagok használatával vagy a technológia változtatásával a polimer tartalmú szuszpenziók hatékony formulálásában komoly fejlesztési lehetőségek mutatkoznak.

A kutatás során törekedtünk arra, hogy az eredményeinket az ipar is fel tudja használni. Ennek érdekében az utóbbi időben egyre nagyobb tért nyerő folyamatelemző technológia irányelveit tartottuk szem előtt.

Az eredményes munkához az alábbi területeken volt szükséges az ismeretek további elmélyítése:

- a filmképző komponensek és nem oldódó komponensek egyedi tulajdonságainak és ezek kapcsolatának,
- a filmek kialakulási mechanizmusának és a kialakult filmek szerkezetének,
- ipari körülmények között megvalósítható keverési módszerek tanulmányozásában.

A pályázatban szereplő munkaterv szerint haladtunk úgy, hogy a munkát számos hazai és nemzetközi kooperációba tudtuk bevonni. A kutatás során kerestük azokat a kitörési pontokat, melyekkel minél több szilárd gyógyszerforma előállítása során tudjuk ezeket az ismereteket alkalmazni. Figyelmünk elsősorban a különböző szilárd polimer tartalmú mátrixokra (granulátum, tablettá) terjedt ki, mivel a filmek is polimer mátrixként értelmezhetők.

A polimer diszperzió és a nem oldódó komponensek keverésének lehetőségei

Segédanyagok hatása a film tulajdonságaira

Vizsgáltuk, hogy a szilárd szemcsék eloszthatóságát segítő felületaktív tulajdonságú poliszorbát 80 miként képes befolyásolni a film mechanikai tulajdonságát és ez a tárolás során hogyan változik. Megállapítható, hogy az így nyert filmek nagyobb mechanikai szilárdsággal rendelkeznek, de a segédanyag ilyen irányú hatása nem minden tárolási körülmény között tekinthető ideálisnak.

A szintén ismert felületaktív komponensnek, a lecitinnek a filmekre gyakorolt tulajdonságait is vizsgáltuk a SZTE Fizikai Kémiai Intézetével együttműködve. Látható volt, hogy ez a segédanyag csak igen korlátozott mennyiségben alkalmazható a filmek mechanikai tulajdonságainak jelentős romlása nélkül.

A hidrofil lágyítóknak akrilsav tartalmú filmek felületi szabadenergiájára kifejtett hatását is vizsgáltuk. Ezt igen fontos ismerni a szilárd felületek (pl. filmben alkalmazott nem oldódó komponensek) irányába mutató adhézió megismeréséhez. Megállapítottuk, hogy ezek a segédanyagok a kialakult polimermátrixba eltérő módon képesek beépülni. Ennek megfelelően változhat a makromolekulás láncok orientációja és így a felület, valamint a belső szerkezet polaritása eltérő. Vagyis a hidrofób nem oldódó adalékanyagok eloszlása potenciálisan befolyásolható a mátrix belső szerkezetének módosításával. A belső szerkezet pontosabb megismeréséhez kitozán tartalmú filmek esetén kooperációs partnerek bevonásával szerkezetvizsgálatokat végeztünk. A pozitronium életidő vizsgálatokat az ELTE Magkémiai Intézetében, az NMR méréseket a MTA Kémiai Kutató Intézetében végeztük. A munkát kapcsolni tudtuk az Páviai Egyetem Gyógyszertechnológiai Intézettel korábban fennálló kapcsolatunkhoz. Ebben a munkában a hatóanyagmentes összetétel optimálását végeztük. A hatóanyag-tartalmú filmek előállítására és vizsgálatára jelenleg is folyik az olasz partnernél.

Technológiai megoldások

A szilárd adalékanyagoknak a polimer diszperziókhoz történő keverésének optimalizálásához és egzakt modellezéséhez szükséges vizsgálatokat ezek független tanulmányozásával kezdtük.

Vizsgáltuk a pigment szuszpenziók előállítására során felhasználható technológiai lehetőségeket (a potenciális segédanyagok filmre gyakorolt hatását figyelembe véve). Nyomon követtük az Ultra-Turrax keverővel előállított, monokompenensű titán-dioxid tartalmú vizes szuszpenziók ülepedését. Az energiadiszperziós röntgenspektrométer -melyet ilyen célra még nem használtak- igen gyorsan és pontosan szolgáltatott releváns adatokat. Az ülepedés kinetikáját tanulmányoztuk és az eredményekből megállapítható volt a faktorok fontossági sorrendje.

A különböző keverők polimer diszperziókra kifejtett hatásait is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a különféle hatóanyag-felszabadulást biztosító polimereket tartalmazó diszperziók igen eltérően reagálnak az azonos keverési körülményekre. A nagysebességű keverők a polimer diszperziók döntő többségénél nem volt alkalmazható. Tehát ezeknél a rendszereknél további vizsgálatokkal pontosan meg kell állapítani azokat az eszközöket és körülményeket, amelyek mellett biztosítható a pigment szuszpenzió gyors és egyenletes eloszlása, de még nem okozza a diszperzió irreverzibilis károsodását.

A célkitűzésként szereplő vizsgálatokhoz szükséges előkísérletek alapján folytattuk munkánkat. A korábban elvégzett lépéseken keresztül megismertük a nem oldódó komponensek eloszthatóságát segítő felületaktív komponenseknek a film tulajdonságaira kifejtett hatását és a lassan ülepedő, segédanyagmentes pigment szuszpenzió előállításának körülményeit. Mindezek mellett rendelkezésünkre álltak az intenzív keverés polimer diszperzióra kifejtett hatásai is.

A filmbevonás során alkalmazott bevonó folyadék előállításakor általánosan elfogadott eljárás, hogy az intenzív keveréssel előállított pigment szuszpenziót kíméletes keverés mellett homogenizálják a polimer diszperzióval. A munka következő részének célja azoknak a faktoroknak a definiálása volt, amelyek a korábban vizsgált pigment szuszpenzió és egy

akrilát típusú polimer diszperzió egyenletes eloszlását lehetővé teszik. Gravimetriás módszer alkalmazásával homogenitás vizsgálatokat végeztünk. Teljes faktoriális terv alkalmazásával vizsgáltuk a keverési faktorok szerepét. A keverési sebesség mellett az egyéb faktorok számos interakciója is szignifikánsnak bizonyult. Ez a keverési folyamat összetett voltát támasztja alá. A magyarázatot a keverési kúp dimenziójának megváltozásában kerestük és az egyes faktorok szerepének statisztikai alapjait is megadtuk.

A keverés során kialakuló örvény alakjának változása megnöveli a folyadék felületét. Ennek következtében a felületi jelenségek (habzás, párolgás) esélye növekszik. Ezért az egyes keverési paraméterek párolgásra kifejtett hatásának vizsgálata a különböző összetételű folyadékok esetén mindenképpen megalapozottnak tűnt. A munka ezen részét a düsseldorfi Heinrich Heine Egyetem Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézetében végeztük. Az alkohol tartalmú folyadékok keverésekor már rövid idő alatt is jelentős tömegvesztés figyelhető meg és ezt a felületen feldúsuló szilikon típusú habzásgátló is csak csekély mértékben képes megváltoztatni. A koszolvensként (esetleg a nem oldódó komponensek feldolgozásának a javítására) alkalmazott szemipoláris oldószer párolgása a korábbi eredményeink alapján jelentős, a film szerkezetében megmutatkozó módosulásokat indukálhat. Ez a gyártás során a bevont termék nem megfelelő tulajdonságait eredményezheti. A műveleti paraméterek közül a legjelentősebb a keverési sebesség volt. A faktorok erőssége összetétel-függőnek bizonyult. Következésképpen megállapítható, hogy a keverési folyamat részletes megismerése elengedhetetlen a bevonás kritikus pontjainak definiálásában.

A nem oldódó pigmentek feldolgozhatóságának növelésére igen nagy igény mutatkozik az ipar részéről. Az világ egyik legnagyobb bevonó polimereket és diszperziókat előállító cégének (jelenleg neve: Evonik Röhm GmbH) regionális képviselőjének felkeltette a figyelmét az Intézetünkben folyó kutatás ezért az általuk fejlesztett pigment tartalmú paszta

tesztelését részben mi végeztük. Összehasonlításokat végeztünk ezen termék és az általunk optimált technológiával előállított pigment szuszpenzió között.

A kutatómunka végén a különböző megoldásokkal készített bevonó szuszpenziók alkalmazhatóságát is teszteltük. Bevonásokat végeztünk üstben. Ezeket a vizsgálatokat szintén a düsseldorfi társintézetben végeztük, mivel jelen kutatási témához kapcsolódva egy DAAD-MÖB pályázatot nyertünk el, melynek címe „*Polimer filmek, adalékanyagok és maganyagok közötti interakciók vizsgálata*” és ez a munka jelenleg is folyamatban van. A bevont termékek minősítésére Szegeden került sor. Figyelembe vettük a film védőhatását, egyenletességét egyaránt. Az általunk optimált technológiai megoldásokkal készített és a pasztát tartalmazó bevonófolyadékokkal előállított termékek minőségében számottevő különbség nem mutatkozott.

A munka folyamányaként a közelmúltban egy együttműködés alakult ki a SZTE Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszékével, ahol feldolgozhatóságot elősegítendő titanát nanocsöveket állítanak elő. Az már a kezdeti vizsgálatok alapján látható, hogy ezek a polimer diszperzióból előállított filmek mechanikai tulajdonságait jelentősen javítják.

Az ismeretek alkalmazhatósága más szilárd gyógyszerformák előállítása során

Az elvégzett munkák között nemcsak a bevonó-, hanem a granulálás során kötőanyagként kialakuló filmek és a szilárd polimer mátrixok vizsgálata is szerepelt.

A támogatott kutatással egyidőben intézetünkben zajlott GVOP projekt során fehérjetartalmú gyógyszerformákat állítottunk elő. A fluidizációs készülékben végzett rétegzéses fehérjefelvitel során figyelmesek lettünk a fehérjeoldat (humán szérum albumin) ragasztó hatására, mely megnehezítette a munkánkat. A jelenségek megismerésére független vizsgálatok indultak, mely akkor kapcsolódott jelen projekthez, mikor kiderült, hogy a fehérjét granuláló folyadékban alkalmazva kedvező tulajdonságú aggregátumokat kapunk (a

kutatási tervben a biológiai minta feldolgozása nem szerepelt, de a viselkedésében mutatott nagy hasonlóság és a területre irányuló nagy érdeklődés indokolta ezen vizsgálatokat). A köztitermék szerkezetvizsgálatai során bebizonyítottuk, hogy a humán szérum albumin is egy a polimerekre jellemző struktúrát kialakítva egységes textúrát (mátrixot) biztosít. Ez a maganyagot képző komponensek közötti kötőerő összevethető volt a filmképző anyagokéval. Tehát a munka nem nélkülözheti azokat módszereket, melyeket a film szerkezet vizsgálatai során alkalmaztunk. Egy 2007-ben indult PhD munka segítségével a jelenséget tovább kívánjuk tanulmányozni. Az eredményes munka alapja lehet a fehérje tartalmú szilárd készítmények hatékony formulálásához.

A korábbi filmvizsgálatunk alapján kapcsoltuk a munkát a mátrixképzőként hidroxipropilmetilcellulózt (HPMC) tartalmazó granulátumok összetételének és előállítási paramétereinek definiálásához. Az aggregátumok örvényáramú granulátorban készültek és célunk az volt, hogy a granuláló folyadékban hatóanyagot inkorporáljunk. A művelet során az oldódó komponensek- elsősorban a HPMC – oldódnak, majd a szárítás során filmet képezve vagy kikristályosodva összetartják a granulátumokat. Az összetételben töltőanyagok alkalmazására is szükség volt. A végső tervünk hüvelyben alkalmazható mátrixrendszer formulálása. Első lépésként a hatóanyagmentes hordozó rendszer optimalizálását végeztük el. A porkeverék összetételének kidolgozásában a vízfelvételi és az erodeálódási tulajdonságok képezték az alapot. A kitermelés alapján optimalizáltuk az örvényáramú granuláláshoz szükséges folyadékmennyiséget és teljes faktoriális terv alkalmazásával a működési paraméterek szerepét is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a kitermelés szignifikáns mértékű növelése olyan beállítások mellett volt elérhető, melyek a műveleti idő megnyújtását eredményezték. Ezek a faktorok azonban a termék felmelegedéséhez vezettek. Ez jelentős mértékben befolyásolja a művelet során az egyes komponensek (HPMC és laktóz) oldódását és a szárítást követően a kialakult kötőfilm összetételét, mivel egyre több lesz a szilárd komponens

(laktóz) tartalma. Ennek értelmében olyan filmeket készítettünk, melyek különböző arányban tartalmazzák az oldódó alkotókat. A mintákat különböző termikus analízisnek vetettük alá (részben a düssseldorfi kooperációban). Megállapítottuk, hogy a laktóz mennyiségének növelésével a HPMC filmben jelentős szerkezeti módosulás alakul ki. A filmben a laktóz amorf formában mutatható ki, mely stabilitási problémákat vet fel. Amennyiben egy nem oldható hatóanyag kerül a rendszerbe akkor ez a film szerkezetét tovább képes befolyásolni. Ezért ezekben a filmekben nisztatint inkorporáltunk és vizsgáltuk a filmeket. A szilárd hatóanyag jelenléte nem befolyásolja az amorf forma kialakulását. Következésképpen megállapítható, hogy HPMC-tartalmú mátrixrendszer ideális összetételének és az előállítás paramétereinek optimalizálása nem nélkülözheti a filmek alapos vizsgálatát sem. Az itt előállított filmek önálló gyógyszerformaként történő alkalmazhatósága is felmerült, melyhez a termék szerkezetvizsgálatait megkezdtük.

Mikronizált polimer szemcsék által oldószermentesen direkt préseléssel is lehetséges az összefüggő szerkezet kialakítása. Ebben a mátrixban a hatóanyag szemcsék a teóriánk szerint hasonló problémákat (eloszlatottság kapcsolata a mechanikai tulajdonságokkal, nedvesedés, adhézió stb.) vethet fel, mint a filmekben a szilárd komponensek. Ezeket a vizsgálatokat a projekt utolsó hónapjaiban kezdtük meg és már az első lépésben igen kedvező tulajdonságokkal rendelkező antacid hatású mátrixtablettákat tudunk formulálni.

Az intézetünkben alginát biopolimert felhasználva nem oldódó hatóanyagból a feldolgozhatóság elősegítése érdekében mikrokapszulák előállításra került sor. Ezen munkában is felhasználtuk a projekt keretében elsajátított ismereteket.

A korábban már említett DAAD –MÖB projekt keretében hatóanyag-tartalmú bevonatokat is elő kívánunk állítani különböző magokon. A szárítás során kikristályosodó komponensek és a mag kapcsolatát már vizsgáltuk. Az elővizsgálatok tükrében fogjuk a polimer és hatóanyag közötti kapcsolat tanulmányozását a 2008 első felében elvégezni.

Összefoglalás

Az eredmények alapján megállapítható, hogy sikerült jobban megismerni a szilárd komponensek és a polimerfilmek kapcsolatát, mellyel nemcsak a bevonási folyamat során jelentkező problémákat tudtuk kiküszöbölni, de hatóanyag-tartalmú filmek (önálló gyógyszerforma vagy bevonatban) előállításának alapjait is lefektettük. Ezekhez segítséget nyújtott a támogatás, mivel elsősorban a termék előállítás előkészítési lépésében jól tudtuk használni a beszerzett mozsármalmot. A munka során számos nemzetközi és hazai kapcsolat alakult ki vagy helyeződött új alapokra. Látható, hogy az ismereteket igen sokrétűen fel tudjuk használni. A szilárd gyógyszerforma kialakításához használható mátrixképző polimerek és egyéb komponensek kapcsolatának tanulmányozásában még igen nagy potenciál rejtőzik, melyben igen nagy érdeklődést mutat az ipar, valamint a hazai és nemzetközi kutatóhelyek. A munkát nagyobb ráfordítással az elkezdett vonalon kívánjuk folytatni, melyhez a kiindulópontot ezen támogatott kutatás keretében megszerzett ismertetek és az itt közreműködő és részfeladatokat sikeresen megoldó hallgatók és kollégák képezhetik.