

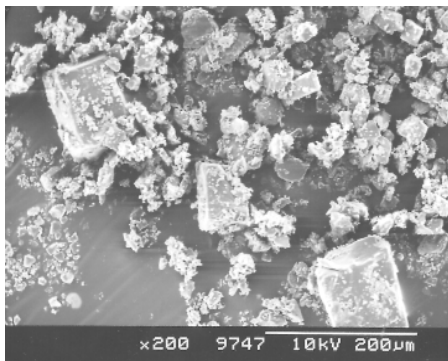
## Zárójelentés

A szilárd gyógyszerformák előállításában fontos szerepük van a preformulációs vizsgálatoknak. A porok feldolgozása és kezelése (porkeverés, granulálás, préselés) során az egyedi részecskék kontaktusba kerülnek egymással és a felhasznált berendezések felületével. Az interakciók természetét és fokát a részecskék, ill. a részecskék és a felület között fellépő jelenségek határozzák meg.

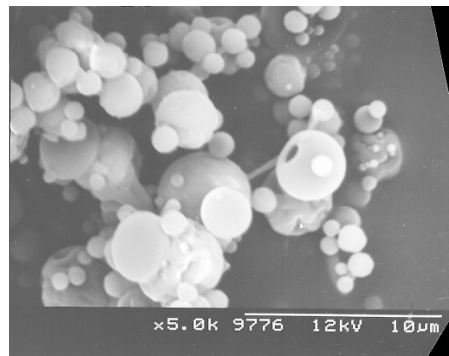
A porok feldolgozása során a leggyakrabban előforduló nehézség a nem megfelelő gördülékenység. A porok folyása akkor következik be, ha a szemcsék közötti és a tároló edény falához vonzó erő nagyságát meghaladja a gravitációs erő.

A felületi tulajdonságokat, a felületi szabad energia nagyságát a kiindulási anyagok kristályainak termete, felülete és szemcseméret-megoszlása mellett az anyagok nedvességtartalma is befolyásolja.

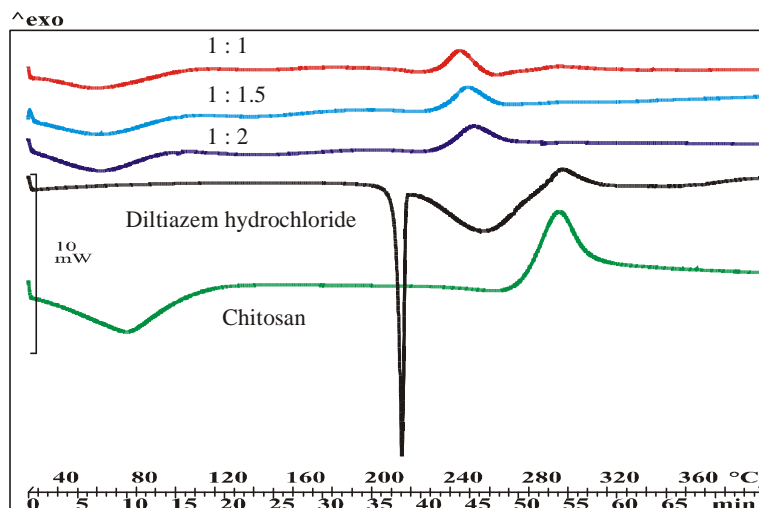
Régóta tanulmányozzuk a környezeti paraméterek befolyását a porok feldolgozhatóságára. E közben vizsgáltuk több hatóanyag feldolgozhatóságát mikroszférák formájában is. Tanulmányoztuk a termékek habitusát, termikus viselkedését és tulajdonságait (1-3.ábra).



1. ábra: Diltiazem hidroklorid



2. ábra: Diltiazem mikroszféra  
(hatóanyag:polimer = 1:2)



3. ábra: A kiindulási anyagok és a termékek termogramja (DSC)

Megállapítható, hogy a művelet során morfológiailag és termikus viselkedés alapján is egy teljesen új termék keletkezett.

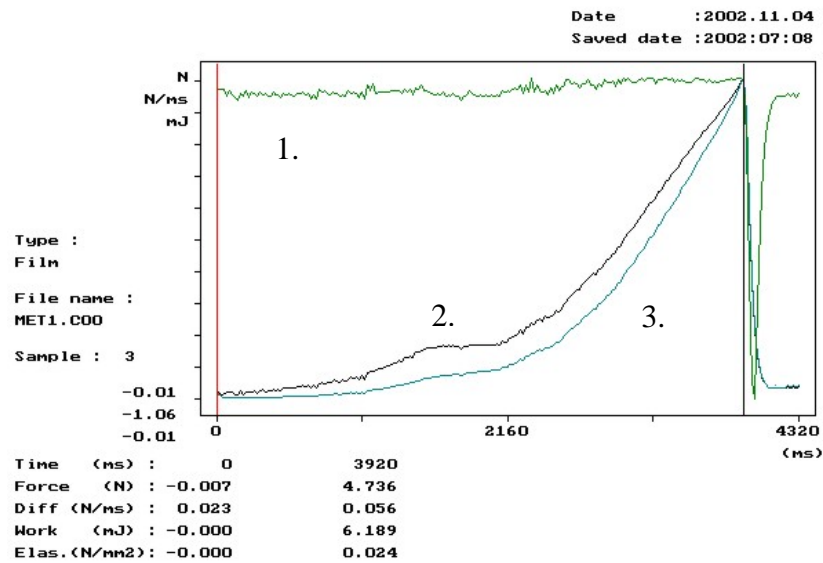
A munka egy korábbi OTKA pályázat keretében kezdődött. Eredményeinkből közlemények is megjelentek impakt faktoral rendelkező nemzetközi folyóiratokban. Továbbá egy PhD hallgató (Tüske Zsófia) bekapcsolódásával elkészült egy PhD disszertáció is.

Kísérleti munkánk másik részét a szilárd gyógyszerformák előállításában nagy szerepet játszó polimer filmek vizsgálatának szenteltük. Polimer filmek keletkeznek a nedves granulálás során is. Ezeknek a filmeknek a fizikai-kémiai tulajdonságai befolyásolják a gyógyszerforma tulajdonságait.

A polimer filmek másik csoportját képezik a filmbevonatok, melyeket különböző pelleték, kapszulák, tabletták felületén porlasztással alakítanak ki. A film minősége, fizikai-kémiai tulajdonságai, ezáltal a gyógyszerforma tulajdonságai, a hatóanyag kioldódási sebessége - az anyagi tulajdonságok mellett – nagymértékben függ a filmbevonás körülményeitől, a műveleti paraméterektől. A gyógyszerforma minőségét, stabilitását az eltartás körülményei is befolyásolják.

Munkánk során vizsgáltuk a különböző adalékanyagok hatását a filmek tulajdonságair, és a környezeti paraméterek (hőmérséklet, páratartalom) befolyását a filmek öregedésére. Termoanalitikai és pozitron életidő-vizsgálatok eredményei alapján összefüggést találtunk a lágysító-tartalom és a filmek szabad-térfogata között. Megállapítottuk, hogyan változik a filmek

nedvességtartalma a környezeti paraméterek hatására, és milyen befolyással van a filmek mechanikai szilárdságára, deformációs folyamatára (4-8. ábra, 1. táblázat).

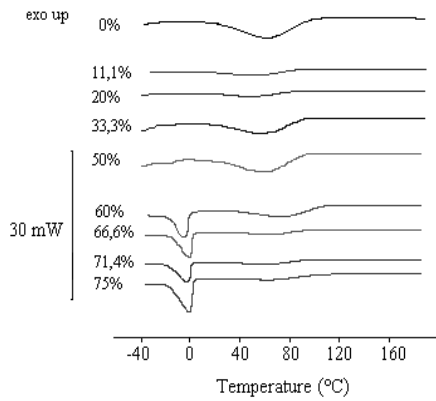


1. differencial curve, 2. breaking curve, 3. integral curve

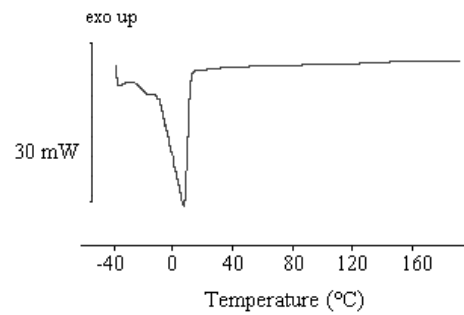
4. ábra: Metolose-film deformációs folyamata

1. táblázat: Metolose-filmek deformációs adatai a polimerkoncentráció függvényében

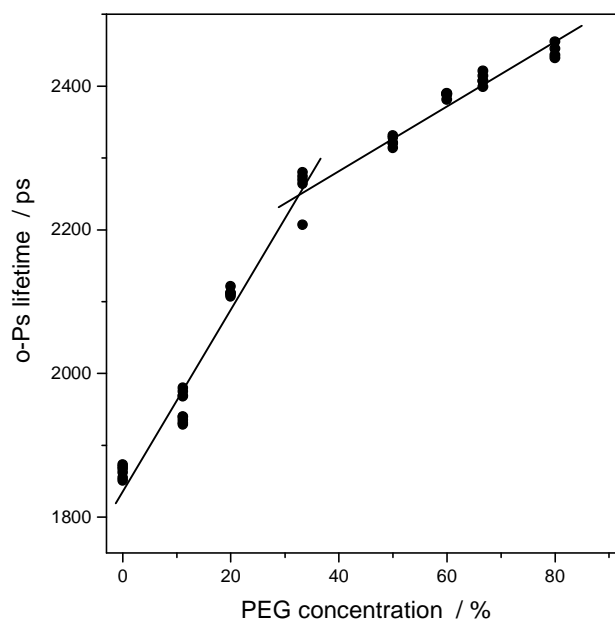
Minta	Szakítási erő (N)	Munka (mJ)	Idő (s)
<b>MET-0</b>	<b>43.84</b> (SD=8.76)	<b>169.07</b> (SD=59.02)	<b>11.28</b> (SD=2.04)
<b>MET-11</b>	<b>24.59</b> (SD=8.57)	<b>51.97</b> (SD=23.59)	<b>6.16</b> (SD=0.79)
<b>MET-20</b>	<b>21.41</b> (SD=8.22)	<b>73.72</b> (SD=35.03)	<b>9.92</b> (SD=1.52)
<b>MET-33</b>	<b>6.49</b> (SD=3.17)	<b>14.25</b> (SD=8.29)	<b>4.97</b> (SD=1.57)
<b>MET-50</b>	<b>4.77</b> (SD=0.89)	<b>12.51</b> (SD=4.15)	<b>7.71</b> (SD=1.20)
<b>MET-60</b>	<b>3.46</b> (SD=0.56)	<b>5.86</b> (SD=1.63)	<b>5.02</b> (SD=0.79)
<b>MET-67</b>	<b>2.47</b> (SD=0.49)	<b>6.99</b> (SD=2.26)	<b>8.29</b> (SD=1.47)
<b>MET-71</b>	<b>1.89</b> (SD=0.75)	<b>4.46</b> (SD=2.29)	<b>6.84</b> (SD=0.75)



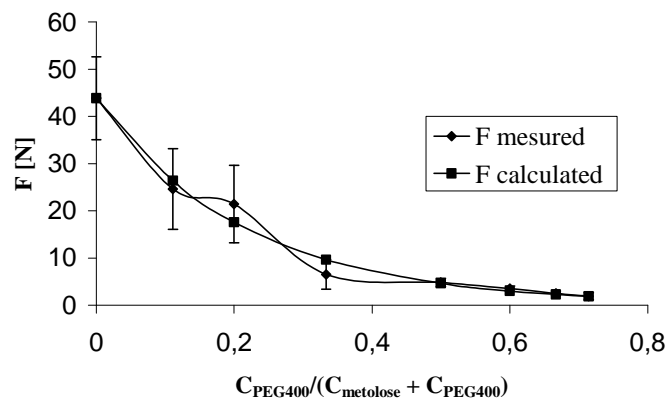
5. ábra: Metolose-filmek DSC görbéi



6. ábra: PEG 400 (lágító) DSC görbéje



7. ábra: o-Ps- életidő a polimerkoncentráció függvényében



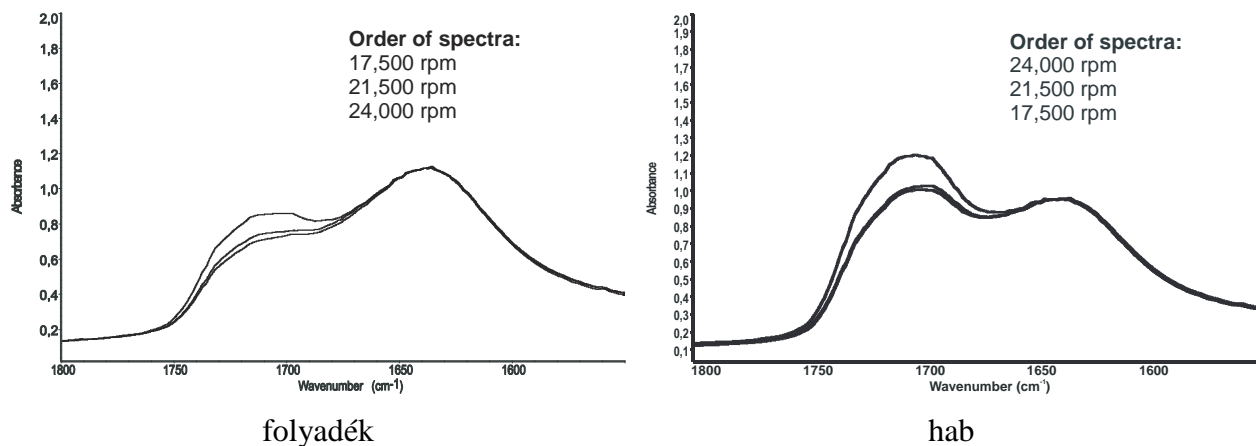
8. ábra: A PEG koncentráció és a filmek szilárdsága közötti kapcsolat

Megállapítottuk, hogy a PEG mennyiségének növelésével csökkent a szilárdság. Látható, hogy a 20 és 33 % összpolymer tartalomnál tapasztalható nagy változás. Ez azzal magyarázható, hogy 20

%-ig a PEG beépül a makromolekulák közé, e fölött azonban egy része “szabad” formában található. Ezt támasztották alá az o-Ps-életidő vizsgálatok és a DSC vizsgálatok is.

A filmek öregedéséről, a hőmérséklet és a páratartalom befolyásáról egy nemzetközi konferencián is beszámoltunk (8<sup>th</sup> International Workshop on Positron and Positronium Chemistry, PPC-8, 4-9 September, 2005, Universidade de Coimbra, Portugal). Az eredményekből összeállított közlemény kéziratát közlésre elfogadták a Radiation Physics and Chemistry c. folyóiratban (IF: 0,890).

Tanulmányoztuk a keverési sebesség befolyását metakrilát-alapú vizes diszperziók (Eudragitok) esetében. FT-IR vizsgálatokkal követtük nyomon a diszperzióban és a keletkező habban a polimer koncentrációjának változását (9. ábra).



9. ábra: Különböző keverési sebességgel kezelt Eudragit L vizes diszperzió FT-IR spektrumai

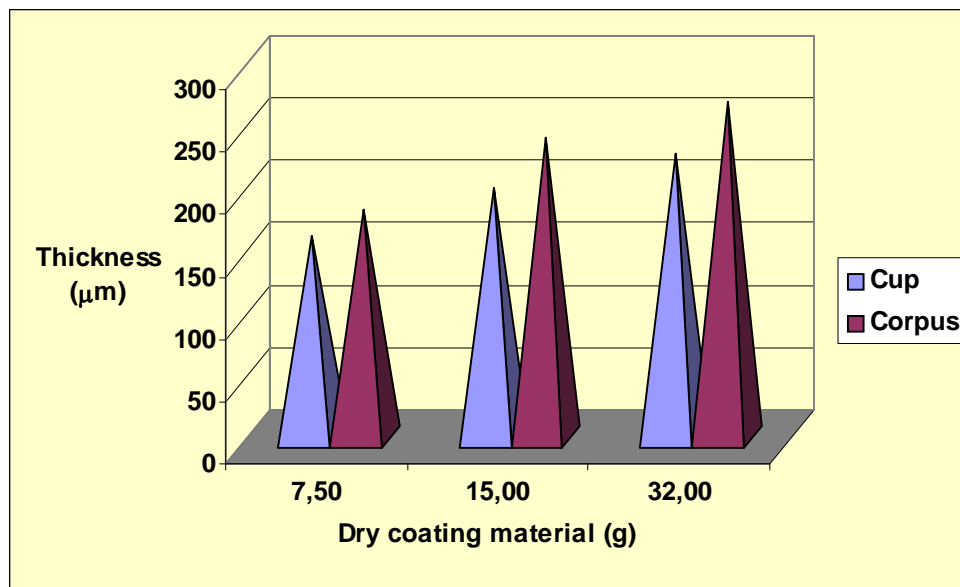
A polimer filmek tulajdonságai azonban nagy mértékben függenek a bevonó folyadékban levő közegtől. Vizes (poláros) és alkoholos (szemipoláros) oldatból előállított hidroxipropil-cellulóz filmek esetében tanulmányoztuk a közeg befolyását a filmek különböző paramétereire, így a nedvesedési és deformációs tulajdonságokra. Vizsgáltuk a filmek pozitronium életidejét, felületi tulajdonságait, és termoanalitikai vizsgálatokkal tanulmányoztuk az üvegedési hőmérsékletet. Meghatároztuk mindkét közeg esetében a minimális filmképződési hőmérsékletet és a filmképződési időt. Megállapítottuk a két film tulajdonságai közötti különbséget, ami a kétféle közeg eltérő polaritásából adódik.

Termoanalitikai vizsgálatokkal követtük nyomon különböző típusú (metakrilát- és cellulóz-alapú) polimer filmek stabilitását a tárolás függvényében.

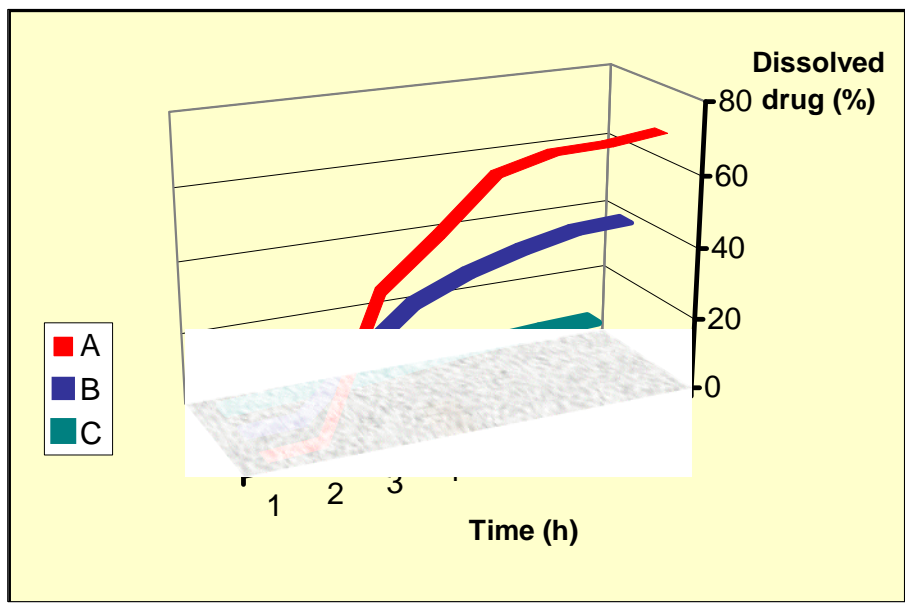
A téma keretében tanulmányoztuk a filmbevonás műveleti paramétereit kapszulák bevonása során. Megállapítottuk az optimális filmvastagságot a termék megfelelő biológiai hasznosíthatósága érdekében (10-12. ábra).

Capsule	Film thickness $\mu\text{m}$	
	Cup	Corpus
A	160.1	181.7
B	199.3	240.3
C	227.1	269.3

10. ábra: A kapszulákon kialakított filmbevonat vastagsága



11. ábra: A filmbevonat szárazanyag-tartalma a vastagság függvényében



12. ábra: Hatóanyagkioldódás a bevont kapszulákból