

A szuperkritikus technológia elméleti alapjai és gyakorlati alkalmazása

Ambrus Rita¹, dr. Aigner Zoltán¹, dr. Simándi Béla² és Szabóné dr. Révész Piroska¹

A gyógyszeripari termékek egyre nagyobb hányada tartalmaz finom részecske formában összetevőket. A szilárd komponensek részecskéinek módosítása, morfológiájának befolyásolása, ezáltal sajátos tulajdonságokkal rendelkező finom porok előállítása a szuperkritikus eljárások legmeghatározóbb jellemzője. A széndioxid a leggyakrabban használt szuperkritikus oldószer, mivel nem toxikus és „zöld” technológiában alkalmazható, ami gyógyszeripari felhasználás szempontjából elsődleges. Jelen tanulmány középpontjában az eljárások típusait és alkalmazási módjaikat mutatjuk be, illetve technológiai előnyeiket ismertetjük.

Bevezetés

Egy farmakon fizikai tulajdonságainak befolyásolása, azaz elsődlegesen a részecskeméret csökkentése a kioldódás fokozásához és előnyösebb felszívódáshoz vezet. Így a hatóanyag biohasznosíthatóságát növelve a terápiás dózis csökkenthető, a mellékhatások mérsékelhetők. A szemcseméret csökkentésének különösen fontos szerepe van az inhalációs és intranazális készítmények formulálásánál, ahol a mikro- és nanoméret-tartomány elérése mellett, fontos szempont a szemcse-halmaz homodiszperzitásának biztosítása is.

A mikro- és nanoméretű szemcsék előállításának lehetséges formái között első helyen az alapanyaggyártást, nevezetesen a kristályosítást kell említeni. Oldatból történő kristályosítással (hűtéssel, lecsapással, porlasztva szárítással stb.) adott habitusú (méret, forma, felület) szemcsék állíthatók elő. A mikro- és nanoszemcsék kristályosításánál azonban számítani kell a szilárd komponens problémás szűrhetőségére (a kristályosító zagyból történő kinyerésére), a nagyobb mennyiségű maradék oldószerre, amely nemcsak a megnövekedett szemcsefelületen, hanem a szemcsék makro-, mezo- és mikropórusaiban is kötött formában található. A mikro- és nanoméretű szemcsék előállításának másik lehetősége az őrlés, ezen belül is a mikronizálás. Amennyiben kristályosítással nem oldható meg a szemcseméret csökkentése, úgy egyedüli lehetőségként a mikronizálás marad minden hátrányával (nagy mechanikai behatás, hatóanyag polimorf átalakulása, esetleg bomlása).

A szuperkritikus technológia új lehetőséget kínál mind a mikroméretű, mind a nanoméretű hatóanyagszemcsék előállítására. Szuperkritikus folyadékok, mint pl. a szuperkritikus CO₂ (scCO₂) alkalmazásával, a hatóanyagok fizikai-kémiai sajátsága módosítható, anélkül hogy a fent említett oldatból történő kristályosítás és a mikronizálás problémáival kellene szembesülnünk. Ezen megfontolásból „tisztá” (környezetkímélő), alternatív eljárásként említi az irodalom [1–3], amellyel a hatóanyagok előállítási technológiája biztonságosabbá és egyszerűbbé tehető [4, 5].

Ez az összefoglaló közlemény bemutatja a szuperkritikus technológia történetét, elméleti alapjait és foglalkozik annak gyakorlati alkalmazásával.

A szuperkritikus technológia története

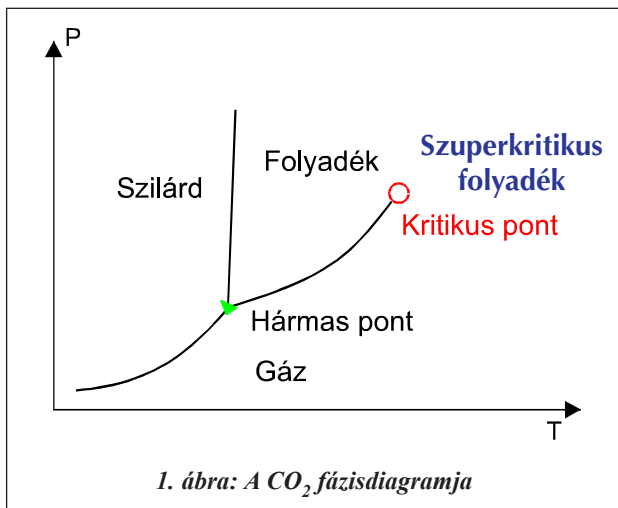
Már az 1870-es években tapasztalták, hogy nem ilékony oldószerek jól elegyednek a folyékony scCO₂-dal. Hannay és Hogart (1879) tapasztalta először, hogy a scCO₂-ban oldott hatóanyag nyomáscsökkentés hatására „hó” formájában válik ki. A szuperkritikus technológia gyakorlati alkalmazása a XX. század második felében kezdődött, az alábbiak szerint:

- 1970-től alkalmazzák
 - költségtakarékos folyadék-extrakcióra,
 - desztilláció kiváltására,
 - kávé, tea koffeinmentesítésére (a maradék oldószer-mennyiség csökkentésére, a kitermelési mennyiség növelésére) és
 - esszenciális olajok extrakciójára természetes anyagokból.
- 1980-tól ipari alkalmazásokban használják:
 - felületaktív anyagok és gyógyszeranyagok tisztítására,
 - polimerek frakcionálására molekulatömeg szerint,
 - kristályosítási folyamatok kivitelezésére stb.

Jelenleg a hatóanyagok fizikai-kémiai sajátságának módosítása képezi a szuperkritikus technológia fő irányvonalát. A szemcseméret-csökkentés mellett fontos szerepet kap az additívek (pl. polimerek) használata is, amely mikro- és nanokapszulázott termékeket eredményez.

Definiálás, jellemzés

A kritikus fluidum olyan egyfázisú rendszer, amely rendelkezik mind a gázfázis, mind a folyadékfázis előnyös tulajdonságaival. A gázok cseppfolyósodása nyomás hatására csak az anyagi minőségtől függő hőmér-



sékleti határ, a kritikus hőmérséklet alatt következik be. Azt a nyomást, amelyet kritikus hőmérsékleten kell kifejteni ahhoz, hogy a cseppfolyósodás bekövetkezzon, kritikus nyomásnak nevezzük. Ha a kritikus hőmérséklet fölé hevített anyagot a kritikus nyomásnál nagyobb nyomással nyomjuk össze, az anyag homogén marad, fluid állapot jön létre. Ez a folyadék- és gázhalmazállapot közötti átmeneti állapot, amelyben az anyag tulajdonságai nagyon hasonlítanak a folyadék tulajdonságaihoz [6] (1. ábra).

A szuperkritikus technológia új és érdekes irányt képvisel a hatóanyagok tulajdonságainak módosítása területén, amely kiküszöböli a tradicionális technológiák hátrányait, s alapvetően kristályosítási eljárásnak tekinthető. Az eljárás szűk mérettartományban, mikro- és nanoméretű részecskéket eredményez, továbbá használható mikrokapszulázásra, a részecske polimerrel történő bevonására, vagy ciklodextrinnel történő komplexképzésre.

Az eljárás során a szuperkritikus rendszer a hőmérséklet és a nyomás függvényében változik:

1. két szeparált fázis (gáz és folyadék) között éles határ látható,
2. a hőmérséklet és nyomás növelésével a fázishatár kezd eltűnni,
3. a gáz- és folyadék sűrűség közel azonos lesz,
4. végül kialakul a homogén fázis (2. ábra).

Hatóanyag oldása esetén az oldat viszkozitása kisebb, mint folyadék halmazállapotban, az oldott anyag diffúziós képessége nagyobb. A kritikus pont környé-

kén nagy nyomás alkalmazható, az anyag oldékonysága pontosan szabályozható a hőmérséklet és/vagy a nyomás változtatásával [7].

További előnyök:

- egyedüli folyásdinamikai sajátosságok,
- termolabilis molekulák kezelésének lehetősége,
- kristáлыпolimorfizmus kontroll,
- a termékek nagyfokú tisztasága,
- egy lépéses módszer, rövid műveleti idő,
- környezetbarát folyamat („green” technológia) [8].

Az oldószerek kiválasztásának szempontjai

Az eljárás körülményeit (nyomás, hőmérséklet) az oldószer kritikus adatai határozzák meg. A szuperkritikus extrakció számos gáz, illetve folyékony halmazállapotú anyaggal megvalósítható.

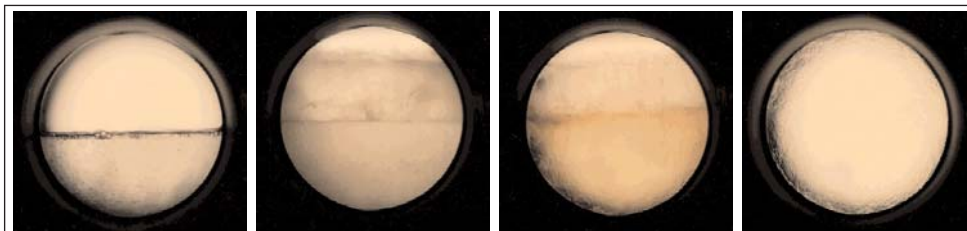
A kiválasztás általános szempontjai közé tartozik, hogy az oldószer legyen jó oldóhatású, könnyen hozzáférhető, olcsó, de ne legyen mérgező, a termékre, környezetre káros hatású és tűzveszélyes (1. táblázat).

I. táblázat
Szuperkritikus folyadékok paramétereit

Oldószer	T _{krit} °C	P _{krit} atm	d g/ml
CO ₂	31,3	72,9	0,96
N ₂ O	36,5	72,5	0,94
NH ₃	132,5	112,5	0,40
n-C ₅	196,6	33,3	0,51
n-C ₄	152,0	37,5	0,50
CCl ₂ F ₂	111,8	40,7	1,12
CHF ₃	25,9	46,7	-

A leggyakrabban alkalmazott oldószer a scCO₂, a következő jó tulajdonságai miatt. Nem káros az egészségre, ezért jól alkalmazható gyógyszerek, élelmiszerek és élvezeti cikkek előállításánál. Nagy sűrűsége miatt viszonylag sok anyagot képes oldani. Alacsony a kritikus hőmérséklete (31 °C) és kritikus nyomása (73 bar), így nem kell a kezelt anyag bomlásával számolni, nem tűzveszélyes és nem korrozív. Az extrakció után maradék nélkül távozik a termékből. A nyomás és hőmérséklet megfelelő változtatásával lehetőség van a szuperkritikus állapotú oldószer oldóképességének kedvező irányba való változtatására.

Az apoláris folyékony CO₂-ban főleg apoláris molekulák oldódnak. Az oldóképesség koszolvensekkel, mint aceton, etanol és metanol javítható [6, 8].



2. ábra: A szuperkritikus rendszer változása, hőmérséklet és nyomás hatására

Az alkalmazás területei

1. Élelmiszeripar

A 80-as évek közepétől kezdtek el használni ipari léptékben, elsősorban növények extrakciójára. Így például a koffein, zöld nedves kávébabból történő extrakciója már 10 ezer t/év kapacitással történik. Világszerte folyik a nikotin kinyerése dohányból, valamint üzemi szinten valósul meg a komló kivonása is. Számos fűszerkivonat van kereskedelmi forgalomban (fahéj, gyömbér) és emellett sok gyógynövény hatóanyagot is ezzel a módszerrel nyernek ki (kamilla) [9, 10].

2. Környezetvédelem

A szennyezett talaj tisztítására kezdtek el alkalmazni az utóbbi 15 évben, ahol olajszennyezéseket és mérgező vegyületeket (policiklikus aromás szénhidrogének, klór-fenolok, dioxin) tudnak eltávolítani [11].

3. Gyógyszer- és vegyipar

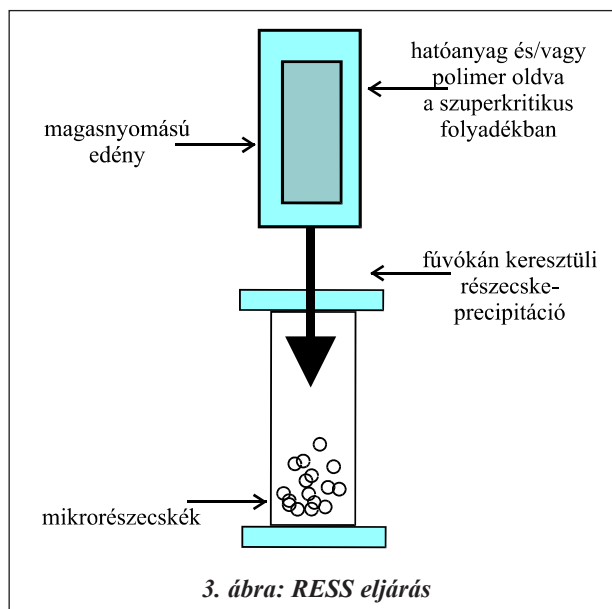
Jól használható és alkalmazott módszer szerves oldószernyomok eltávolítására végtermékekből. Különféle reakciókban egyben reaktáns is lehet az oldószer (hidrolízisek szuperkritikus vízben), ami az egyensúlyi reakciókat a kívánt irányba tolja el. A hatóanyaggyártás területén a szuperkritikus körülmények között végzett kristályosítás képezi a legfőbb alkalmazási területet. Itt is elsősorban a mikro- és nanoméretű, homogén szemcseméret-eloszlású szemcsehalmazok előállítását célozzák meg.

Szuperkritikus technológia alkalmazása gyógyszeranyagok előállításakor

Szemcseképzés szuperkritikus oldatok hirtelen tágulásával (*Rapid expansion of supercritical solutions, RESS*)

A RESS eljárás a legegyszerűbb szuperkritikus technikák közé sorolható, ahol az *oldószerben oldódó hatóanyagból* finom részecskék formálása történik. Az eljárás kivitelezése úgy történik, hogy a hatóanyagot túlnyomásos szuperkritikus folyadékban oldják, majd a gyors térfogatnövelés és az alacsonyabb nyomás okozza a szilárd anyag lecsapódását. A folyamat közben a scCO_2 oldóképessége és sűrűsége jelentősen csökken, tehát a részecskék túltelített oldatból válnak ki. A részecskék kapilláris ($<100\ \mu\text{m}$) vagy lézer ($20\text{--}60\ \mu\text{m}$) fűvókán keresztül jutnak a gyűjtőedénybe (3. ábra).

A kísérlet megtervezéséhez szükséges a hatóanyag oldékonyságának ismerete, hogy a felső kritikus végpont közelében, a szuperkritikus gázfázisban kristályosítható legyen. Ezen kívül meg kell választani azokat a nyomás és hőmérsékleti paramétereket, amelyeken az



oldott anyag maximum értéke elérhető a szuperkritikus oldatban, a folyadékfázis megjelenése nélkül. Erre az eljárásra példaként említhető a *progeszteron*, *metoxi-progeszteron*, illetve a rossz vízoldékonyságú *ibuprofen*. A technika hátránya, hogy követelmény az anyag CO_2 -ban való oldódása. Azokat az anyagokat, pl. *lovastatin*, amelyek nem oldódnak fel ilyen módon, polimer kooprecipitátumok előállítására lehet használni. Így a következő polimereket használták a módszer során: PLA (poli-tejsav) és PEG (polietilén-glikol). Más esetekben koszolvenssek alkalmazása is elterjedt, ekkor acetonnal, metanollal, etanollal tudják módosítani a CO_2 -ot [8, 12, 13].

Kísérleti paraméterek, megoldások RESS eljárással (T: hőmérséklet, P: nyomás):

a) Nem szteroidok:

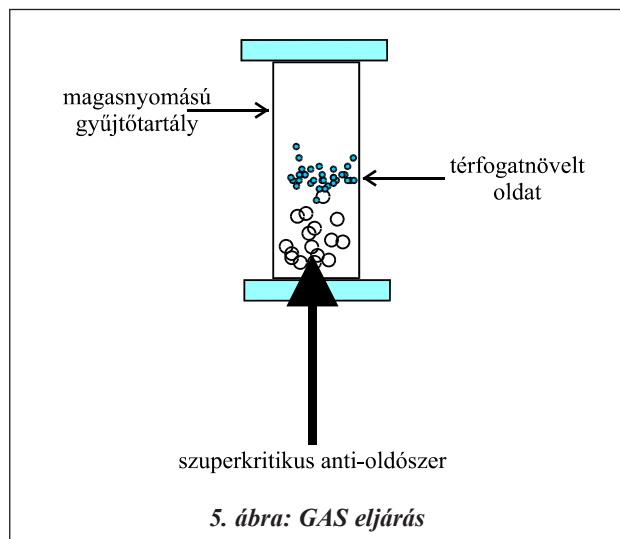
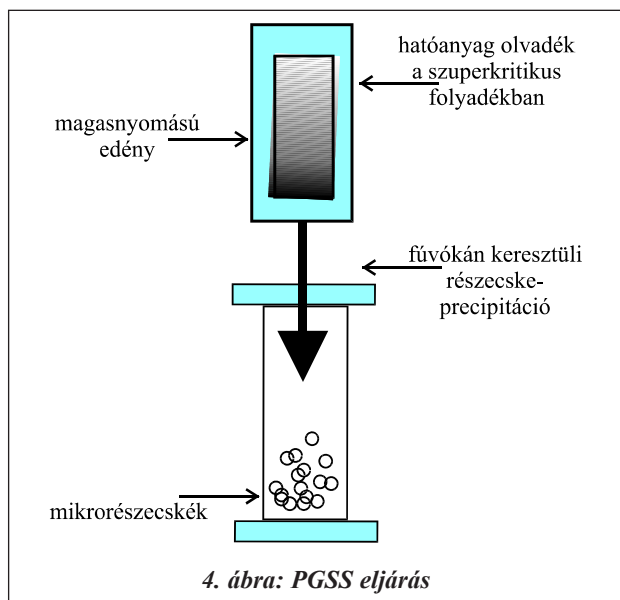
- Szalicilsav + scCO_2 (T: $40\text{--}60\ ^\circ\text{C}$, P: $100\text{--}350\ \text{bar}$),
- Ibuprofen + scCO_2 (T: $308, 313\ \text{K}$, P: $16,17\ \text{MPa}$),
- Indometacin + scCO_2 /metanol (T: $50\ ^\circ\text{C}$, P: $35\ \text{MPa}$),
- Naproxen+ β -CD(1:2) + scCO_2 /etanol (2,5%) (T: $62\ ^\circ\text{C}$, P: $160\ \text{bar}$).

b) Egyéb:

- Karbamazepin+PVP K25/PVP K30(1:5) + scCO_2 /metanol (T: $40\ ^\circ\text{C}$, P: $135\ \text{bar}$),
- Grizeofulvin+ scCO_2 /CHF₃ (T: $348\ \text{K}$, P: $20\ \text{MPa}$),
- β -Sitoszterol+ scCO_2 (T: $348\ \text{K}$, P: $20\ \text{MPa}$) [14–18].

Szemcseképzés gázzal telített oldatból (*Particles from gas saturated solutions, PGSS*)

Az eljárás azon alapul, hogy a hatóanyag nem oldódik a szuperkritikus folyadékban, de a sűrített gáz je-



lentős része adszorbeálódik a felületén, ezáltal növeli a részecske felszínét, csökkenti az olvadáspontot és a viszkozitást. A gáz nyomását folyamatosan növelve, a hatóanyag oldadéka szuperszaturációt okoz [8, 12, 13]. Ezt a módszert használták fel két antiasztmatikum, a *albuterol-szulfát* és a *kromolin-nátrium* esetében is, ahol α -laktóz felhasználásával 0,1–3 μm nagyságú szférikus részecskéket kaptak eredményül (**4. ábra**).

Kísérleti paraméterek, megoldások PGSS eljárással:

a) Kalcium csatorna blokkolók:

- Nifedipin + scCO_2 (T: 175 °C, P: 100–200 bar),
- Nifedipin + PEG 4000 + scCO_2 (T: 50–70 °C, P: 120–190 bar),
- Felodipin + PEG 4000 + scCO_2 (T: 60 °C, P: 175 bar) [19, 20].

b) Egyéb:

- Fenofibrát + PEG 4000 + scCO_2 (T: 65 °C, P: 190 bar).

Szemcseképzés gáz-antiszolvens rekrisztallizációval (Gas antisolvent recrystallisation, GAS)

A GAS eljárás abban különbözik az előzőektől, hogy a hatóanyagot megfelelő szerves oldószerben oldják és így a szuperkritikus közeg anti-oldószer hatása révén az oldékonyság csökkenését idézi elő. Ezt követve gyors térfogatnövelést végeznek és az oldóképesség- valamint sűrűségcsökkenés után a túltelített oldatból kristályok válnak ki. Fontos feltétel, hogy a scCO_2 ne oldja a hatóanyagot. Az alkalmazást tekintve robbanásra hajlamos anyagok kezelése is lehetséges. Példák az alkalmazott anyagok köréből: proteinek (*tripszin*, *lizozin*), inzulin mikrokapszulázott formában (PEG), diklórmétán és dimetilszulfoxid alkalmazásával, *indometacin* (**5. ábra**).

A GAS technikának több módosított változata is létezik:

- antiszolvens alkalmazása (Supercritical antisolvent technic, SAS): a scCO_2 -ba beleporlasztjuk a szerves oldószerben oldott hatóanyagot;
- polimer-lecsapásos eljárás alkalmazása (Precipitation with compressed antisolvent, PCA): polimeres rendszert visznek szerves oldószerbe és ezt követően porlasztják a scCO_2 -ba, pl.: *gentamicin*, *naloxon*, *nal-trexon* oldása metilén-kloridban [8, 12, 13].

Szuperkritikus irányvonalak összevetése

Technológiai módszerek alapján három különböző típust különböztetünk meg (RESS, GAS, PGSS), amelyek egyaránt kis szemcseméretű, monodiszperz eloszlású termékek előállítására alkalmasak. A **II. táblázat** összegzi ezen szuperkritikus eljárások technológiai sajátosságait. A RESS eljárás esetében kell számolni nagyobb nyomás és gázigénnyel, ami szükséges a hirtelen térfogatnöveléshez. Alkalmazását az korlátozhatja,

II. táblázat
Szuperkritikus módszerek technológiájának összehasonlítása

	RESS	GAS/SAS/PCA	PGSS
Gázigény	nagy	közepes	kicsi
Nyomás	nagy	kicsi/közepes	kicsi/közepes
Oldószer	-	szükséges	-
Túlnyomásos rendszer térfogata	terjedelmes	közepesen nagy	kicsi
Gáz/szilárd elválasztás	bonyolult	könnyű	könnyű
Gáz/oldat elválasztás	-	bonyolult	-

hogyan a hatóanyagnak oldódnia kell a CO_2 -ban, míg *GAS/SAS* technológiáknál a CO_2 antiszolvens funkciója révén indukálja a kristályosodást, ezáltal szélesebb körben lehet hatóanyagokat módosítani. A *PGSS* módszer rendelkezik a legjobb technológiai paraméterekkel. Ipari alkalmazásban óránként akár néhány száz kilogramm termék is előállítható ezzel a technológiával.

Összefoglalás

A tanulmány a szuperkritikus technológia elméletét és gyakorlati megoldásait dolgozta fel, ami alapján elmondható, hogy az eljárás különböző ipari területeken eredményesnek bizonyult (élelmiszeripar, környezetvédelem, gyógyszer- és vegyipar).

Gyógyszerészeti alkalmazás szempontjából a létező módszerek számos lehetőséget kínálnak hatóanyagok fizikai-kémiai sajátosságának módosítására. Ezáltal rossz vízoldékonyságú farmakonok biohasznosíthatósága jelentősen növelhető és a részecskeméret megfelelő csök-

kentésével (mikro- és nanoméret) eredményeket lehetne elérni a pulmonális és az intranazális terápiában is.

IRODALOM

Az 1–20. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

R. Ambrus, Z. Aigner, B. Simándi and P. Szabó-Révész: *Theoretical bases and technological features of supercritical fluid technology*

In the pharmaceutical industry, an even greater number of products are in the form of particulate solids. Particle formation and design of solid particles and powdery composites with unique properties is at the moment a major development of supercritical fluids applications. Carbon dioxide is the most widely used solvent and its innocuity and "green" characteristics make it the best candidate for the pharmaceutical industry. This review will focus on the families of processes, their applications and the technological advantages.

¹ Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

² BME Vegyészmérnöki Kar Vegyipari Műveleti Tanszék, Budapest, Műegyetem rkp. 3. – 1111

Felhívás

Sok szeretettel hívom és várom a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1957-ban államvizsgázott évfolyamtársaimat és kedves hozzátartozóikat

a **49 éves évfolyam-találkozónkra**

2006. szeptember 16-án délután 3 órákor,

Szegeden, a Gyógyszerésztudományi Kar 2. tantermébe.
Közös vacsora 19 órákor. Szállást előre jelzett igény szerint foglalok!

Dr. Novák Alexandra
Vasas Szent Péter Gyógyszertár
6724 Szeged, Kossuth L. sgt. 62.
06-30-953-6153