Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertechnológiai Intézet

Ph.D. értekezés tézisei

A FILMBEVONÁS HATÁSA A DIMENHIDRINÁT KRISTÁLYOK FELDOLGOZHATÓSÁGÁRA

Bajdik János

Szeged

2003.

BEVEZETÉS

A gyógyszertechnológiai kutatások célja az optimális hatékonyságú, lehetőleg mellékhatásoktól mentes, stabil gyógyszerkészítmény előállítása. A terápiában alkalmazott gyógyszerformák döntő többségét a perorális, ezen belül is a szilárd gyógyszerformák (tabletták, kapszulák) adják. Tehát előállításuk technológiájának optimalizálása nagy gyakorlati jelentőséggel bír. A felhasznált anyagok (ható- és segédanyagok) sajátosságai ritkán teszik lehetővé a közvetlen feldolgozhatóságot ezért különböző köztes eljárásokat kell alkalmazni a végső gyógyszerforma kialakításához.

A tabletták előállítása történhet közvetlen préseléssel illetve előzetes granulálás után. A közvetlenül történő tabletta előállításhoz az anyagoknak megfelelő tulajdonságokkal kell rendelkeznie. A tabletták előállítása nagyobb részt előzetes feldolgozás után történik. Ennek során a szemcséket valamilyen alkalmas módon kezelve egy jól folyó -ezáltal egyenletes térkitöltést biztosító- köztiterméket kapunk. A préseléskor a befektetett energia hasznos munkára, elasztikus visszarugózásra és súrlódásra használódik fel, továbbá hő is keletkezik. A keletkezett hő az arra érzékeny anyagok esetén komoly problémákat okozhat. A keletkező hő redukálható a súrlódás (belső és külső) és a préserő csökkentésével valamint a készülék megfelelő hűtésével. A súrlódás csökkenthető a gördülékenység növelésével, amely segédanyagokkal (lubrikánsok, glidánsok) és technológiai műveletekkel (pl. szférikus kristályosítás, granulálás, filmbevonás) érhető el. A kristályok filmbevonása tehát potenciálisan alkalmazható a hatóanyag védelmére és a folyási sajátságok javítására vagyis a tablettázás elősegítésére. A bevonási műveletet ilyen célra kevéssé alkalmazzák.

CÉLKITŰZÉS

Munkám során a rossz folyási sajátságokkal rendelkező, közvetlenül nehezen tablettázható, hőérzékeny dimenhidrinát kristályok feldolgozhatóságának javítását kívántam elérni. Kétféle technológiát alkalmaztam: a kristályok filmbevonását (gyomorban oldódó bevonat alkalmazásával) és a granulálást. Különböző gyomorban oldódó bevonóanyagokat alkalmaztam. A hidroxi-propil-metilcellulóz tartalmú bevonó anyag esetén a bevonó folyadék mennyiségének a változtatásával különböző filmvastagságú termékeket állítottam elő. Összehasonlítottam a bevonás (különböző típusú filmbevonatú termékeknél) és granulálás hatását a hatóanyag különböző tulajdonságaira. Megfigyeltem, hogy ezen paraméterek hogyan változtak a különböző filmvastagságú termékeknél. Tanulmányoztam a szemcsék méretét, és alakját, folyási sajátságukat (kifolyási idő, lejtőszög, térfogattömeg), a felületi

sajátságokat (nedvesedési peremszög, felületi szabadenergia, lubrikáció) tömöríthetőségüket, tablettázhatóságát, a hatóanyag felszabadulását, illetve felodódását, valamint termoanalitikai vizsgálatok (termomikroszkóp, Differential Scanning Calorimetry (DSC)) elvégzésével nyomon követtem az anyagok viselkedését emelt hőmérsékleten. Munkámat szabadfilm vizsgálatokkal is kiegészítettem.

A bevont pelletek és a tabletták esetén a film vastagságának meghatározására a képanalizátorral és az elektronmikroszkóppal végzett mérések alkalmasak. Jelen esetben ezek a módszerek ilyen mérésekre nem használhatók fel. Tehát a film vastagságának, egységességének és védő hatásának meghatározására egyéb indirekt módszert kell találni. Célom volt ezen vizsgáló eljárások definiálása.

Vizsgálataim célja volt a számos kedvezőtlen tulajdonsággal rendelkező hatóanyag (rossz folyás, hőérzékenység) optimális technológiájának kidolgozása, amely lehetővé teszi a minél kevesebb segédanyag (csökken az interakciók lehetősége), műveleti lépés és költség felhasználásával a kívánalmaknak megfelelő gyógyszerforma előállítását.

ALKALMAZOTT ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Alkalmazott ható- és segédanyagok jellemzése

Modell hatóanyagként a dimenhidrinátot választottam. A hatóanyag antihisztamin (H1 antagonista), amely az etanolamin-származékok közé sorolható. Jól felszívódik és a máj metabolizálja. Alkamazható per orálisan, intramuszkulárisan és rektálisan. Felhasználási területe hányinger, illetve hányáscsillapítás, elsősorban “utazási betegségben”, posztoperációs hányásnál, labirintus betegségekből eredő betegségekben. A hatás kezdete perorális adagolás esetén 15-30 perc után várható.

Kollidon® 30 (Polyvidonum) 5%-os vizes oldatát alkalmaztam a granulálás során kötőanyagként. A Sepifilm® LP 010 10%-os vizes diszperzióját alkalmaztam filmbevonásra. Ez a bevonófolyadék filmképzőként hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz és a belőle képződött film gyorsan oldódik gyomornedvben. Gyors hatóanyag diffúziót biztosító filmet képez az Eudragit® RD 100, amely 100 rész Eudragit® RL 100-nak és 10 rész karboximetil-cellulóz-nátriumnak a keveréke. Vizes diszperzióban került feldolgozásra. A filmképző komponens polimetakrilát származék. A szintén vizes diszperzió formájában feldolgozott polimetakrilát származék az Eudragit® E PO, amely gyomorban jól oldódó filmet képez.

Egyéb felhasznált segédanyagok: emulgensként: nátrium-lauril-szulfát és poliszorbát 80; lubrikánsként: magnézium sztearát, illetve a lágyítóként: dibutil-szebakát.

A termékek előállítása

A granulálást drazsírozó üstben végeztem. A por mozgását és egyenletes nedvesedését az üst forgása (40 rpm) és a benne elhelyezett terelő idomok biztosították. A granuláló folyadékot pneumatikus porlasztóval segítségével porlasztottam. A folyadékszállítás perisztaltikus pumpa segítségéve (20 rpm), a szárítás meleg levegő (35 °C) befúvatással történt. Ez esetben a granulátum készítésekor a poranyagot csak a hatóanyag alkotta.

A kristályok bevonását STREA 1 fluidizációs készülékben végeztem felső porlasztással. Azon paraméterek amelyek minden esetben megegyeztek a következők voltak: porlasztó levegő nyomása: 2 bar; lebegtető levegő nyomása: 5 bar; fúvóka átmérő: 0,8 mm; bevonó folyadék szállítási sebessége: 2 rpm; szárító hőmérséklet: 45 °C.

Az eredményeimet két részben foglaltam össze. Az elsőben a különböző típusú polimerrel bevont termékeket (Eudragit® E PO (*Minta 2)* Eudragit® RD (*Minta 3)* Sepifilm® LP 010 55 g (*Minta 4*)) és a granulátum tulajdonságait (*Minta 1*) vetettem össze a kezeletlen kristályokéval. Ebben az esetben a bevont termékeknél azonos volt a felvitt szárazanyag mennyisége (5,5 g/100 dimenhidrinát).

A második csoportban a filmvastagság szerepét vizsgáltam és ebben az esetben a Sepifilm® LP 010-zel készült különböző filmvastagságú termékeket hasonlítottam össze. A 100 g kristályra felvitt szárazanyag mennyiségei a következők voltak: 4 g (*Minta 5*), 5,5 g (*Minta 6*) és 7 g (*Minta 7*).

Vizsgálatok

A szemcsék dimenziójának a vizsgálatához Quantimet 500 képanalizáló rendszerrel működő Laborlux-S típusú fénymikroszkópot és pásztázó elektonmikroszkópot használtam. Meghatároztam a pontos szemcseméretet és az alak-paramétert (kerekdedség) is.

Porreológiai vizsgálathoz egy Powder Testing System PTG-1 készüléket használtam. A készülékkel mérhető a kifolyási idő, a 100 ml anyag tömege (térfogattömeg) és számolható a csuszamlási lejtőszög. A porreológiai vizsgálatok kiegészíthetők a tömöríthetőség vizsgálattal, amelyet a DIN szabványnak megfelelő Engelsmann féle Stampfvolumeterrel végeztem. A Carr indexet és a Hausner faktort számítottam ki a rendelkezésemre álló sűrűség értékekből.

A felületi szabadenergia ismerete szintén fontos mivel többek között ez határozza meg a szilárd részecskék közötti adhéziót. A felületi szabadenergia kiszámítása indirekt módon

történt a nedvesedési peremszög meghatározásán keresztül. A peremszög adatokból a Wu-féle összefüggést használva a diszperz és a poláris felületi szabadenergia komponensek számíthatók. A kettő összege adja a teljes felületi szabadenergiát. A nedvesedési peremszög meghatározása tenziométerrel történt. Munkám során 0,2 g porból lemezt állítottunk elő hidraulikus préssel és a Wilhelmy lemez módszert alkalmazva határoztam meg a nedvesedési peremszöget. A számoláshoz ismerni kell két folyadékban a nedvesedési peremszöget. A vizsgáló közeg desztillált víz és dijodometán volt.

A termoanalitikai mérésekhez Boetius termomikroszkópot és Mettler-Toledo DSC (differential scanning calorimetry) 821e készüléket használtam. A DSC méréseket levegő atmoszférában végeztem 40 μl-es alumínium tégelyben. A fűtés során izoterm (állandó hőmérsékletű) és dinamikus (állandó sebességgel emelkedő hőmérsékletű) szegmenseket lehet elkülöníteni. Háromféle fűtést alkalmaztam, amelyek mind a két említett szakaszt tartalmazták. A fűtéseket egymással kombináltam, úgy, hogy a következő fűtés kezdő hőmérsékletének elérését hűtéssel biztosítottam.

A kioldódási vizsgálatokat Pharma Test PTW II típusú készülékben forgólapátos módszert alkalmazva végeztem. A kioldóközeg mesterséges enzimmentes gyomornedv (pH=1,2±0,1) volt. A koncentráció meghatározása spektrofotometriásan történt. A mérési eredményeimből kinetikai számításokat végeztem.

A porok vízfelvevő képességének mérésére az Enslin szám meghatározását végeztem el. Az eredményekből a karakterisztikus vízfelvételi időt ($t_{63.2\%}$) számoltam a Rosin-Rammler-Sperling-Bennett-Weibull (RRSBW) egyenlet segítségével.

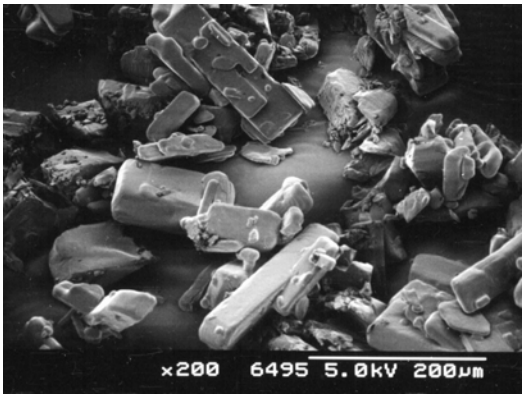
A tablettázási folyamatot egy Korsch EK0 felműszerezett excenteres tablettázógéppel (nyúlásmérő bélyegek, elmozdulásjelző távadó) követtem nyomon. A mért értékekből számítható a lubrikációs koefficiens (R), amely a súrlódás miatti veszteséget adja meg. Az alsó és a felső bélyegzőn mérhető erő hányadosaként számítható. Meghatároztam még a Stamm-Matis féle plaszticitást is, amely az erő-út diagramm (felső erő) segítségével számítható. A kristályokat 10 mm átmérőjű tablettává préseltük, úgy, hogy a töltési térfogat minden esetben 100 mm^3 volt. A tabletták minősítésére a törési szilárdság értékét alkalmaztam, amelyhez Heberlein tablettatörő készüléket használtam. A szabadfilmek deformációs folyamatának nyomonkövetésére egy olyan számítógéppel kapcsolt készüléket (Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works) használtam, melyben a minta vízszintesen van rögzítve és egy nyomó idom függőleges irányban fejt ki erőt a filmre. A bevonófolyadékot

teflonfelületre porlasztottam és az erről leválasztott filmet használtam méréseimhez. A film vastagságát csavarmikrométerrel ellenőriztem.

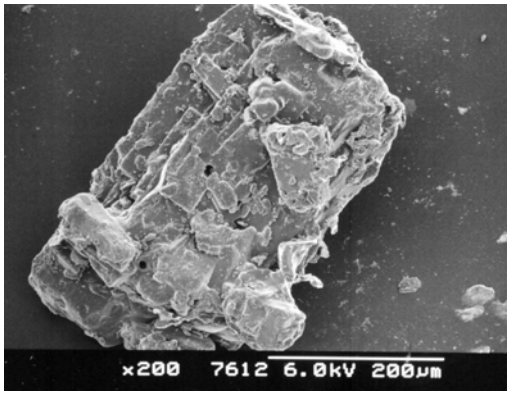
EREDMÉNYEK

Bevonás és granulálás szerepe

Az elektronmikroszkópos képeken látható, hogy a bevonatlan dramamin kristályok (*1. ábra*) alakja és nagysága igen változatos, előfordulnak töredezett kristályok is. A granulátumoknál a kristályok összetapadása nem biztosít olyan sima, egyenletes felszínt, mint az általában a pelleteknél megfigyelhető. A partikulumok mérete (a szélesség és a hosszúság egyaránt) szignifikánsan nagyobb mint a kristályok esetén tapasztaltak. A bevont kristályok esetén is megfigyelhető (*2. ábra*) a kristályok bizonyos mértékű összetapadása, amely a kialakult film ragasztó hatásával magyarázható. Ezt a jelenséget az apró szemcsék felületkezelésekor nehéz elkerülni. A bevonás során a szemcsék méretnövekedése szignifikánsan kisebb mint a granulálás során.



1. ábra Bevonatlan kristályok



2. ábra Bevont kristályok

A kezeletlen dimenhidrinát kristályok a Pharma Test porvizsgáló készülék legnagyobb fordulatszáma mellett sem folynak folyamatosan, tehát a kifolyási idő nem értékelhető. A térfogattömeg vizsgálatnál igen magas relatív szórás értéket tapasztaltam, ami az egyenetlen térkitöltésre utal. Mind a bevont termékek mind a granulátum esetén megfigyelhető a szignifikáns javulás a folyási paraméterekben. A bevonat nélküli kristályok tömöríthetősége (Carr index, Hausner faktor) a feldolgozás szempontjából rossznak tekinthető. A szemcsenövelt és a bevont kristályok értéke a kitűnő kategóriába sorolható.

A nedvesedési peremszög eredményekből látható, hogy mind a vízben mind a dijodometánban a legkisebb peremszögeket a dimenhidrinát mutatja. A felületkezelés tehát ezen paramétereket rontotta. Magyarázata a felületen alkalmazott polimerek vagy a különböző hidrofób sajátságú segédanyagok (pl. magnézium-sztearát, sztearin). A Wu szerinti

összefüggést alkalmazva felületi szabadenergia csökkenést tapasztalunk a feldolgozás hatására. A legkisebb mértékű változás a granulátumok esetén figyelhető meg, itt a tulajdonság változásáért a kismennyiségű polimer a felelős. A felületi szabadenergia csökkenése az adheziv tulajdonság csökkenésével is jár, ami alátámasztja a felületkezelés pozitív hatását a folyási sajátságokra.

A dimenhidrinát kristályok 102-104 °C-nál megolvadnak és egy sárgásbarna cseppet hagynak a tárgylemezen. A cseppben a lehűlés után sem látható a rekrisztallizáció jelensége. A DSC görbék lefutása a bevonatlan, a szemcsenövelt dimenhidrinát és a bevont kristályok esetén hasonló, csak két apró különbség figyelhető meg a bevont kristályok DSC-görbéjén. Az egyik a polimer film jelenlétével magyarázható üvegesedési átmenet a másik a szélesebb olvadási csúcs. A termoanalitikai eredményekkel bizonyítható, hogy az olvadáspontja fölé fűtött anyag átalakul egy ki nem kristályosodó formává, mivel a hűtés utáni újrafűtésekor csak az olvadási csúcs hiánya jelentkezik a további része a görbének nem változik. Amennyiben az olvadáspontot jelentősen meghaladó hőmérsékletre fűtjük az anyagot akkor bomlás következik be. Megállapítható, hogy a bevonatlan kristályok és a szemcsenövelt dramamin csúcsainak hőmérsékletében gyakorlatilag nincs különbség. Ezzel szemben a bevont kristályok olvadáspontja szignifikáns megnő a bevonatlan és a szemcsenövelt kristályokhoz viszonyítva. A magyarázatot az adhatja, hogy a film a felületen egy akadályt képezve gátolja a kristályok hővezetését és ezért a teljes mennyiség megolvadásához több idő szükséges. Ezalatt a fűtési program tovább lép és ezt a magasabb hőmérsékletet adja meg olvadáspontként. Ezt az állítást látszik alátámasztani az is, hogy a bevont kristályok esetén a csúcsok szélesebbek. A Sepifilm LP® 010 film hővezetést gátló hatását a szabadfilmmel végzett egyéb DSC vizsgálatokkal is bizonyítottam.

A kioldódási görbén látható, hogy valamennyi mintából gyorsan és azonos kinetika szerint történik a kioldódás illetve a feloldódás. A ki nem oldódott hatóanyag logaritmusát az idő függvényében ábrázolva egyenest kaptam. Ez a kioldódási profil az első rendű kinetikára jellemző. A sebességi állandókat tekintve látható, hogy a leggyorsabban a *Minta 4*-ből oldódik ki a hatóanyag, míg a leglassabban a dimenhidrinát feloldódása történik meg. Ennek magyarázata elsősorban a szemcsék dimenziójának változásában, a polimer filmben, a jobb folyási tulajdonságban keresendő.

A felhasznált folyadék mennyiségének hatása

A szemcsék növekedésében szignifikáns különbség figyelhető meg a bevonattal nem rendelkező kristályhoz viszonyítva, de a három bevont termék között ez nem mutatható ki. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a bevonó folyadék mennyiségének a növelésével nő a bevonási idő és ezalatt két folyamat a felépülés (kristályok tapadása, film vastagság növekedés) és a bizonyos mértékű leépülés (töredezés, filmszakadás) párhuzamosan zajlik. A szemcsealakra utaló kerekdedség érték a bevonó folyadék mennyiségének a növelésével nő, vagyis a kerekdedség romlik. A növekedés itt is a fenti jelenségekkel magyarázható. Ezen jelenségek az elektronmikroszkópos képekkel alátámaszthatók.

Valamennyi filmvastagságú termék szignifikánsan jobb folyási paraméterekkel rendelkezik mint a kezeletlen kristályok. A kerekdedséggel vetettem össze minden folyási adatot. Az alak romlásával egyre rosszabb folyási tulajdonságokat kaptam, és ez valamennyi paraméterre igaz volt. Valamennyi bevont termék esetén szignifikáns jobb a minták tömöríthetősége. A bevonat vastagságának a növelésével kis mértékben, de romlanak a paraméterek, de még így is szignifikánsan jobbak a kezeletlen kristályoknál. A kismértékű romlás és a folyási sajátság romlása, valamint a kerekdedség érték növekedése között párhuzam vonható.

A bevont termékek esetén a víz nedvesedési peremszög értéke szignifikánsan megnőtt. Magyarázata nem a hidrofil polimerben, hanem a filmben alkalmazott hidrofób tulajdonságú lágyítóban keresendő. A különböző filmvastagságú termékeknél a felvitt bevonóanyag mennyiségének a növekedésével együtt nőnek a nedvesedési peremszögek is. A kezeletlen termékhez viszonyítva valamennyi termék esetén jelentős felületi szabadenergia csökkenés volt tapasztalható. A felhasznált polimer mennyisége ezt a paramétert jelentősen nem változtatta meg.

A legnagyobb mennyiségű folyadékot a bevonatlan kristályok veszik fel. A karakterisztikus vízfelvételi idő egyre növekszik a felhasznált folyadék mennyiségének növelésével. Az idő függvényében ábrázolt folyadék felvételi görbe támasztja alá észrevételeimet. Az eredmények magyarázata, hogy a bevonat nélküli kristályok a legkisebbek, legnagyobb a felületük és ezen keresztül szabadon vehetik fel a folyadékot. A filmbevonat akadályozza a vízzel való közvetlen érintkezést, ennek megfelelően a vízfelvétel lassabban következik be és a $t_{63,2}$ értéke nő. A film egységességét abban az esetben a legjobb ahol a legkisebb az Enslin szám.

A bevont kristályok DSC-görbéjén 53-55 °C-nál egy kis eltérés figyelhető meg a görbén, amely a polimer film jelenlétével magyarázható. Látható, hogy az olvadási csúcs a

bevonás hatására itt is eltolódik a magasabb értékek felé. Valamennyi bevont termék esetén szignifikáns a változás. A legnagyobb hővel szembeni védettség ott tapasztalható, ahol a film egységessége a legjobb. Ez a jelenség tanulmányozható volt a DSC görbék segítségével. A legegységesebb filmet a *Minta 6*-nál tapasztaltam.

A préselhetőségi vizsgálat során -azonos tablettázógép beállítások mellett- a felső bélyegzőn mérhető erő ingadozása a bevonatlan kristályok esetén a legnagyobb és a detektálható erő a legkisebb. Mindezek a problémák az egyenetlen töltésre utalnak, ami a rossz folyási sajátságok következménye. A szignifikánsan legrosszabb lubrikáció a bevonatlan kristályok esetén, míg a legjobb a *Minta 6* esetén tapasztalható. A nagyobb súrlódás miatt jelentősebb az erővesztés, vagyis kevesebb erő fordítódik a préstest kialakítására. Ez az előállított tabletták mechanikai szilárdságával alátámasztható. A bevont kristályok rendelkeznek a legkisebb plaszticitással, amely hátterében az áll, hogy a felületén a bevonás során egy rugalmas film alakul ki és így nő az elasztikus visszarugózás lehetősége. A film elasztikus tulajdonságát annak deformációs görbéje bizonyítja. A *Minta 6* esetén a plaszticitás a legrosszabb még a lubrikációs koefficiens értékeknél a legjobb érték. Mindkét jelenség hátterében az egységes film áll. Tehát ennél a terméknél tapasztalható a legegységesebb film. Annak ellenére, hogy a plaszticitás romlik a tablettázást a kristálybevonás mégis elősegíti, mivel számos más paraméter (lubrikáció, préserő, matrica töltés) javul. Ez az előállított tabletták mechanikai szilárdságából látható.

Valamennyi bevont termék esetén látható, hogy a kioldódás gyors volt. A kinetikai eredményekből megállapítható, hogy valamennyi bevont termékből gyorsabb a hatóanyag kioldódása mint a bevonatlan kristályból.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám célja volt egy rosszul feldolgozható (közvetlenül nem préselhető) hatóanyag feldolgozásának elősegítése és védőbevonattal történő ellátása. Ezen feladatokat egy lépésben kívántam megoldani a lehető legkevesebb segédanyag és energia felhasználásával. Célom eléréséhez a kristályok bevonását választottam különböző gyomorban oldódó bevonatokkal és ezek hatását vetettem össze a granulálással történő szemcsenöveléssel. Munkám során olyan közvetett módszereket kerestem melyekkel a film egyenletességét, vastagságát lehet meghatározni a kristálybevonás során, amikor a vastagság mérése más közvetlen úton nem lehetséges. Eredményeim tükrében megállapítható, hogy:

1. A dramamin kis oszlopos kristályokból álló, melyek rossz folyási sajátságokkal rendelkeznek. Térkitöltésűk, tömöríthetőségük, préselhetőségük kedvezőtlen, tehát

közvetlen préselésre nem alkalmasak. A filmbevonás, szemcsenövelés (granulálás) a fenti paramétereket kedvezően befolyásolja.

2. A bevonás során a szemcsék nagysága nő, de ez szignifikánsan kisebb mértékű mint a granulálás során.
3. A kristályok felületkezelése (bevonás) szignifikáns mértékben csökkentette a felületi szabadenergiát, amely hozzájárul az adhéziós sajátságok csökkenéséhez.
4. A dramamin olvadáspontján egy barna vissza nem kristályosodó anyaggá alakul át. Mivel ez a hőmérséklet a nagyteljesítményű tablettázógépeken történő préselés során is elérhető, az anyagot védeni kell a magas (100 °C feletti) hőmérséklettől. A filmbevonás segítségével a hővezetés csökkentésével növelhető az anyag (virtuális) olvadáspontja. A szemcsenövelés hasonló módon nem változtatja meg az anyag tulajdonságát.
5. A kristályok kezelése javította a hatóanyag kioldódását.
6. A felvitt szárazanyag mennyiségének emelése nem növelte a szemcsenagyságot mivel a filmbevonás során a szemcsék összetapadásával egyidejűleg a kristályok az erős mechanikai igénybevétel miatt töredeznek és a film elszakad. A több bevonó folyadék felhasználásával előállított termékek kedvezőtlenebb alakúak.
7. A különböző mennyiségben felhasznált Sepifilm® LP 010-zel végzett bevonás javította a folyási, tömöríthetőségi, kioldódási tulajdonságokat növelte a lubrikációt csökkentette a felületi szabadenergiát. Emelte a virtuális olvadás pontot, mivel csökkentette a hővezetést. Ezen tulajdonságok ilyen irányú változása kedvezően befolyásolják a hőérzékeny hatóanyag tablettázhatóságát.
8. A Sepifilm® LP 010-zel végzett felületkezelés rontotta nedvesedést és a plaszticitást. Mindkét tulajdonság romlásáért az egyenletes film jelenléte a felelős.
9. A vízfelvételi, a préselhetőség (lubrikációs koefficiens, plaszticitás) és a termoanalitikai vizsgálatok egyaránt felhasználhatók a film egyenletességének meghatározására.
10. A bevonás idejének a megnyújtása nem célszerű, mert így kevésbé egységes filmbevonat alkítható ki a kristálytöredékek ragadása miatt.

Gyakorlatban hasznosítható megállapítás, hogy a granulálás mellett a kristályok gyomorban oldódó filmbevonattal történő felületkezelése is alkalmas a folyási tulajdonságok, ezáltal a tablettázhatóság javítására. A filmbevonásnak vannak egyéb kedvező hatásai is. A védőbevonat alkalmas az érzékeny kristályoknál a súrlódás következtében fellépő olvadásból adódó bomlás megakadályozására is. A vizsgált összetételek közül a Sepifilm® LP 010-zel

végzett bevonás erdményezte a legjobb tulajdonságokkal rendelkező köztitermékeket. Ezen eljárás alkalmazásával lehetőség nyílik kis mennyiségú segédanyag felhasználásával kis tömegű, gyors hatóanyag kioldódású tabletta gazdaságos előállítására, amelyben a hatóanyag a környezeti paraméterektől védve van.

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

1. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, Cs. Novák, P. Szabó-Révész, G. Regdon jr., I. Erős, Gy. Pokol: Surface treatment of dimenhydrinate crystals, J. Therm. Anal. Cal., 63, 798-807 (2000)
2. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., I. Erős: Treatment of particles with low-flow properties, Pharm. Ind. 63, 1197-1202 (2001)
3. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., I. Erős: Treatment of particles with low-flow properties, Drugs made in Germany 45, 25-29 (2002)
4. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, Cs. Novák, A. Kelemen, G. Regdon jr., I. Erős: Indirect methods for determination of the protective effects of coating films on the surface of crystals, J. Therm. Anal. Cal., 68, 613-627 (2002)
5. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., T. Haasner, P. Szabó-Révész, J. Ulrich, I. Erős: Effect of coating on the flow, wetting, and dissolution for dimenhydrinate crystals, Hung. J. Ind. Chem., 28, 111-115 (2002)
6. Zs. Muskó, **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, P. Szabó-Révész, A. Kelemen, I. Erős: Preparation of pellets containing theophylline, Pharm. Ind. 64, 1194-1198 (2002)
7. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., P. Fazekas, P. Szabó-Révész, I. Erős: The effect of storage on the behaviour of Eudragit NE free film, J. Therm. Anal. Cal., Közlésre elfogadva

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások

1. K. Pintye-Hódi, **J. Bajdik**. Lj. Tasic, G. Regdon jr., P. Szabó-Révész, P. Kása jr.: Surface treatment of indomethacine particles with Eudragit, 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV/APGI, Berlin, 3-6 April 2000., Abstract: p 125-126.
2. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, P. Szabó-Révész, P. Kása jr., I. Erős: Testing and coating of dimenhydrinate crystals, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, Sept. 16-19 2000., Abstarct: Eur. J. Pharm. Sci., 11, Supp. 1, S36-37.

3. **Bajdik J.**: Védőbevonat befolyása a kristályok feédolgozhatóságára, V. Clauder Ottó emlékverseny, Budapest, 2000. szeptember 21-23., Abstract: 20. old.
4. **J. Bajdik**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., P. Szabó-Révész, I. Erős: Treatment of particles with low-flow properties, PARTEC 2001, Nürnberg, March 27-29 2001. Abstract: p 169.
5. G. Regdon jr., K. Pintye-Hódi, **J. Bajdik**: Study of physico-chemical properties of free polymer films, 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, ADRITELF/APV/APGI, Florence, 8-11 April 2002., Abstract: p 379-380.
6. **Bajdik J.**, Hódi K., Tüske Zs., Erős I.: Felületi jelenségek szerepe a porok feldolgozásában, XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10., Abstract: 46. old.
7. Tüske Zs., Hódi K., **Bajdik J.**, Erős I.: Az adhézió és a felületi energia szerepe a szilárd gyógyszerformák formulálása során, XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10., Abstract: 81. old.

Egyéb:

Bajdik J.: Dimenhidrinát kristályok kezelése a feldolgozhatóság javítása céljából, Pályamunka a MTA szegedi Területi Bizotsága Gyógyszerészeti Szakbizottságának pályázatára, Szeged, 2000, II. díj