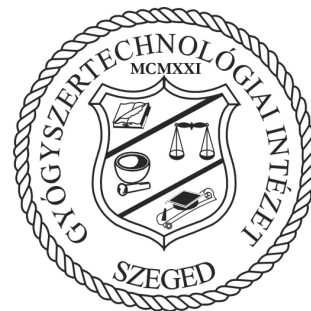




Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Gyógyszertechnológiai Intézet



Ph.D. értekezés tézisei

ERODEÁLÓDÓ HIDROFIL MÁTRIXRENDSZEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Baki Gabriella

Témavezetők:

Prof. Dr. Hódi Klára és Dr. Bajdik János

Szeged

2011

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Oktatási Program
Programvezető: Prof. Dr. Révész Piroska

Gyógyszertechnológiai Intézet
Témavezetők: **Prof. Dr. Hódi Klára és Dr. Bajdik János**

Baki Gabriella

ERODEÁLÓDÓ HIDROFIL MÁTRIXRENDSZEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Szigorlati Bizottság:

Elnök: *Prof. Dr. Erős István, SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai Intézet*

Tagok: *Prof. Dr. Zelkó Romána, SE Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet*

Dr. Blazsó Gábor, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Bíráló Bizottság:

Elnök: *Prof. Dr. Falkay György, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet*

Opponensek: *Dr. Franc Vrečer, KRKA d.d Novo mesto K+F igazgató, Szlovénia*

Dr. Ujhelyi Gabriella, sanofi-aventis/Chinoin Zrt.

Tagok: *Dr. Dávid Ádám, Egis Nyrt.*

Dr. Hajdú Zsuzsanna, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet

Szeged

2011

1. BEVEZETÉS

A gyógyszer technológiai kutatások célja az optimális hatékonyságú, lehetőleg mellékhatásoktól mentes, stabil gyógyszerkészítmények előállítása. A gyógyszerek alkalmazásakor a hatóanyagnak optimális mennyiségben kell a megfelelő receptorhoz kötődnie. A biofázisban a megfelelő koncentráció kialakításához – az alkalmazott adagon kívül – a felszívódási, megoszlási és kiürülési viszonyok is hozzájárulnak, amelyek gyógyszer technológiai munkával nagymértékben befolyásolhatók.

Napjainkban egyre inkább előtérbe kerülnek a tartós hatású készítmények, amelyeket pl. az Európai, illetve az Egyesült Államok Gyógyszerkönyve több csoportra oszt, úgymint nyújtott, késleltetett és pulzáló hatóanyag-leadású rendszerekre. Az összetétel és/vagy gyártástechnológia változtatásával egy gyógyszerkészítménynek mind a biológiai hasznosíthatósága, mind a megjelenése a kívánalmaknak megfelelően alakítható.

A gyógyszer gyártásban felhasznált ható- és segédanyagok anyagi sajátosságai ritkán teszik lehetővé a közvetlen feldolgozhatóságot, ezért különböző köztes rész műveleteket, pl. granulálást kell alkalmazni a kész gyógyszerforma kialakításához. A technológiai lépéseket, azok változtathatóságát, a módosítások készítmény tulajdonságaira gyakorolt hatását pontosan ismerni kell azok optimalizálásához.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkám során hidrofil, erodeálódó mátrixrendszerek előállítását és vizsgálatát tűztem ki célul. Az egyik gyógyszerhordozó rendszer vaginális bevitelre szánt, hatóanyagként tejsavat tartalmaz, az eltolódott hüvelyi pH helyreállításában van szerepe. A tervezett rendszer nyújtott hatóanyag-leadású és lokálisan pH eltolódást idéz elő a hüvelyben, amely a felbomlott fiziológiás egyensúly miatt kialakult kedvezőtlen és kellemetlen tünetek kezelésére szolgálhat. A másik rendszer egy ún. gasztroretentív mátrixrendszer, amely modell hatóanyagként cink-acetát-dihidrátot tartalmaz, így a Wilson kór kezelésében lehet terápiás értékű. A gasztroretentív rendszer szintén nyújtott hatóanyag-leadású, amely órákon keresztül képes a gyomortartalom felszínén úszni. Mátrixképzőként mindkét rendszerben különböző típusú hidroxipropilmetilcellulózt (HPMC) alkalmaztam, így a gyógyszerforma dezintegrációja és a hatóanyag gélrétegen keresztüli felszabadulása mindkét rendszerben azonos mechanizmus szerint történik, azonban a polimer fő jellemzői, úgymint a duzzadási kinetikája, és a viszkozitása a két rendszer között különböző.

A mátrixképzőként alkalmazott segédanyag kiválasztásánál figyelembe vettem, hogy az biokompatibilis és bioadhezív (mukoadhezív) legyen; így egyfelől a tablettá nem irritál, eliminálása a szervezet számára nem toxikus, másfelől pedig a hüvelyt borító mucinhoz, illetve a gyomornyálkahártyához való tapadás lehetővé teszi a tablettá rögzítését és a hatóanyag-felszabadulás szabályozását.

Mivel a választott modell hatóanyagok – így egy erős sav és egy kétértékű fémion – a különböző típusú polimerek jelentős részénél problémát okozna, a jelenlegi munka kuriózuma volt ezeknek a hatóanyagoknak a polimermátrix hatóanyag-felszabadulást befolyásoló tulajdonságára kifejtett hatásainak vizsgálata.

Mivel két különböző hordozórendszer formulálása és előállítása történt meg, ezeket két külön fejezetben tárgyalom részletesen. Elsőként a hüvelyben alkalmazható mátrixrendszer, majd a gasztroretentív rendszer ismertetése következik.

3. I. FEJEZET

A munka első részében preformulációs vizsgálatokat végeztem, amelyben céltom volt a hatóanyag nélküli rendszer, az ún. hordozó rendszer összetételének, a granulátum előállításához szükséges folyadék mennyiségének és a beállítási paramétereknek az optimalizálása. Ezen vizsgálatokra azért van szükség, hogy megismerjük és optimalizáljuk az előállítás során a kritikus pontokat és az azokat befolyásoló faktorokat. Ezek ismeretében kezdetjük el a hatóanyag-tartalmú rendszer előállítását. A következőkben én is ezt a sorrendet követem.

Alkalmazott anyagok

Modell hatóanyagként *tejsavat* választottam. Ez az anyag kiemelkedően fontos szerepet játszik a hüvely természetes védekezőképességében. A Lactobacillusok által termelt tejsav biztosítja az egészséges hüvely enyhén savas közegét, amely jelentős védelmet nyújt a fertőzések ellen. A savasság klinikailag jelentős szerepet játszik a patogén baktériumok szaporodásának megelőzésében, és összefüggés mutatható ki a hüvelyi váladék pH-ja és a Chlamydia okozta fertőzések gátlása között.

A folyékony tejsavat ez idáig csak különböző öblítő folyadékokban alkalmazták. Ezek hasznárol megoszlanak a vélemények, mivel a nagy mennyiségű folyadék kimossa a hüvely védelméért felelős normál baktériumflórát is, és a készítmények hatása rövid ideig tart. Tejsavat termelő baktériumokat is alkalmaznak szilárd gyógyszerformában, bár ezek is igazán hatékonyan csak savas közegben képesek működni. Emellett lehetőség van kis mennyiségű

folyadék, így pl. tejsav tablettában való felhasználására, a jelenlegi munkában ezt a megoldást alkalmaztam.

Mátrixképzőként *hidroxipropilmetilcellulózt* (HPMC), töltő- és kötőanyagként pedig *mikrokristályos cellulózt* (MCC) választottam. Az MCC rostjai kötötték meg a vizet és a hatóanyagot, azaz úgy viselkedett, mint egy hordozó. *α -lakóz-monohidrátot* alkalmaztam töltőanyagként; ezt az anyagot vaginális gyógyszerkészítmények esetén ideális töltőanyagként tartják, mivel a hüvely-nyálkahártya fiziológiás viszonyait kedvezően befolyásolja.

I. rész

Ebben a részben a mátrixrendszer előállítását befolyásoló kritikus paraméterek megállapítása és a granulátumok előállításának optimalizálása volt a célt. Mivel folyékony hatóanyagot alkalmaztam, így a feldolgozási módszerek közül a granulálás volt kézenfekvő, ennek különböző lehetőségei közül az örvényáramú granulálást választottam.

a) A hordozórendszer előállítása

Töltőanyagként 1:1 arányban laktóz-monohidrátot és MCC-t, míg mátrixképzőként HPMC-t alkalmaztam 0, 10, 20, 30, 40, 50 és 100%-ban.

Az Enslin szám meghatározása egy egyszerű félkvantitatív módszer a porok *vízfelvevő képességének* mérésére. Megállapítható, hogy a HPMC koncentráció növekedésével az Enslin szám folyamatosan csökkent. Kezdetben ez a csökkenés szembetűnő volt, míg kb. 40%-os HPMC tartalomtól a görbén egy állandó érték volt tapasztalható. Ez azzal magyarázható, hogy itt már a porkeverék vízfelvételében nem okozott jelentős változást a HPMC-tartalom, a porkeverék úgy viselkedett, mint a HPMC önmagában. Továbbá, megállapítható, hogy nem csak a víz mennyisége, de a nedvesedési folyamat sebessége is a HPMC esetén volt a legalacsonyabb. Ennek oka a polimer gélesedési tulajdonsága, azaz egy vékony gélréteg keletkezett a felületen, amely akadályozta, illetve lassította a további vízfelvételt.

Az *eróziós idő* meghatározásához azonos dimenziójú tablettákat készítettem Korsch EKO excenteres tablettázógéppel. A tabletták erózióját a gyógyszerkönyven leírt módszerrel és eszközzel vizsgáltam. A HPMC koncentráció növekedésével a tabletták eróziós ideje egyre növekedett. Azon porkeverékek eróziós ideje, amelyek legalább 40%-ban tartalmaztak mátrixképző makromolekulát, és a tiszta HPMC eróziós ideje között nem volt szignifikáns különbség.

Megállapítható, hogy szignifikáns összefüggés van a tabletták eróziós ideje és a vízfelvételi képessége között. Az eddigi eredmények alapján a 30% HPMC-t és 70% töltőanyag keveréket tartalmazó minta volt optimális, így ezzel folytattam a munkámat.

b) A granulátum készítéséhez szükséges folyadékmennyiség optimalítása

A porkeverék granulálásához szükséges folyadékmennyiség optimalizálását ProCepT örvényáramú granulátorban végeztem. Különböző mennyiségű granuláló folyadékkal, desztillált vízzel készítettem termékeket. 100 g porkeverékre számítva a víz mennyisége a következő volt: 20 g, 25 g, 27,5 g, 30 g, 35 g, 40 g.

Kísérleteim során Retsch vibrációs szitát alkalmaztam a *szemcsehalmoz frakcionálására*. A D50 értéket egy számítógépes szoftver segítségével határoztam meg. Az optimális folyadékmennyiség 35 g víz volt 100 g porkeverékre, ugyanis ekkor a poros frakció mennyisége kicsi volt és még a szemcseméret sem volt túl nagy; így a továbbiakban ezzel a folyadékmennyiséggel dolgoztam.

c) Beállítási paraméterek optimalítása

A beállítási paraméterek optimalizálását szintén az örvényáramú granulátorban végeztem, ebben az esetben állandó mennyiségű porkeverékhez, állandó mennyiségű vizet adagolva. A változtatott paraméterek a keverő- és az aprító fordulatszáma, az adagolási sebesség és a gyúrási idő voltak. A munka során egy 2^4 teljes faktoriális tervet alkalmaztam, hogy kiválasszam a termék minőségét jelentősen befolyásoló faktorokat.

A válaszfelszín meghatározása után, a D50 értékre az illesztés nagyon jó volt ($R^2=0.9829$), viszont ebben az esetben nem volt szignifikáns faktor. A legjelentősebb hatása az adagolási sebességnek volt.

Az örvényáramú granulátor nagy fordulatszámú részei, így az aprító és a keverő, jelentős hőmérsékletnövekedést okozhatnak a porkeverékben/granulátumban. A hőmérsékletváltozásnak azért van jelentősége, mert két alkalmazott segédanyag oldékonysága is hőmérsékletfüggő: a hőmérsékletemelkedés a laktóz oldékonyságát növeli, míg a HPMC-jét csökkenti. Az optimalizálás során a keletkező termék hőmérséklete emelkedést mutatott (4,8-18,6 °C között). Megvizsgáltam a faktorok hatását a hőmérsékletnövekedésre ($R^2=0.982$), amely két szignifikáns faktort eredményezett: a keverő fordulatszámát és az adagolási sebességet. Az adagolási sebesség növekedése csökkentette a hőmérsékletet, míg a keverő fordulatszám növekedése növelte azt.

A beoldódott komponensek szárítást követően kristályos vagy amorf formában is jelen lehetnek. A kötőhidak hatékonyságát nagymértékben befolyásolja azok szerkezete. Ezeknek a

kis kötőanyaghidaknak az egyenkénti vizsgálata nagyon nehéz, viszont a keletkezésük megértése alapvető fontosságú a granulálási folyamat optimalizálásához. Jól ismert ugyanis az a jelenség, hogy az amorf forma a tárolás során megváltozhat és ez a későbbiekben stabilitási problémákat vethet fel. Ezért ennek a jelenségnek a részletesebb vizsgálatát fontosnak tartottam: így *differenciál pásztázó kalorimetrikus* (DSC) vizsgálatokat, *termo-mechanikai analízist* (TMA) és *röntgendiffrakciós vizsgálatokat* végeztünk.

Következtetés

A különböző beállítási paraméterek mellett nemcsak a szemcseméret, hanem a termék hőmérséklete is változott. A hőmérsékletnövekedés szempontjából szignifikáns faktorok a keverő fordulatszáma és az adagolási sebesség volt.

A DSC- és XRD vizsgálatok alátámasztották, hogy a laktóz a filmben nem kristályos formában van jelen. A TMA vizsgálatok során kiderült, hogy a laktóz mennyiségének növekedése csökkenti az üvegesedési hőmérsékletet, amely a komponensek közötti interakciónak az eredménye. Azonban a laktóz:HPMC 3:5 arányú keverékénél egy második lépcső jelentkezett. Ez a jelenség egy újabb, különálló amorf laktóz fázis jelenlétére utal.

Továbbá megállapítható, hogy a granulálás alatt bekövetkező hőmérsékletnövekedés figyelemmel kísérése rendkívül fontos, hiszen a granulálás ezen paraméter jelentős változását okozhatja. A léptéknövelés során alkalmazandó beállítási paraméterek definiálását megelőzően mindenképpen érdemes tisztázni ezt a jelenséget.

Mivel ezeknek a komponenseknek az oldékonysága hőmérsékletfüggő, a filmek szerkezete a hőmérséklet függvényében eltérő lesz. Az egyes kötőanyaghidak közvetlen vizsgálata nem kivitelezhető, viszont ezek indirekt vizsgálata fontos információkat szolgáltathat az örvényáramú granulátorban keletkező granulátumok képződéséről.

Végezetül megállapítható, hogy az optimális összetétel és a mátrixrendszer előállításához szükséges optimális beállítási paraméterek meghatározásához nélkülözhetetlen az anyagok vízfelvételi tulajdonságainak vizsgálata. A beállítási paraméterek hatása előre jósolható az ilyen jellegű preformulációs vizsgálatokból.

II. rész

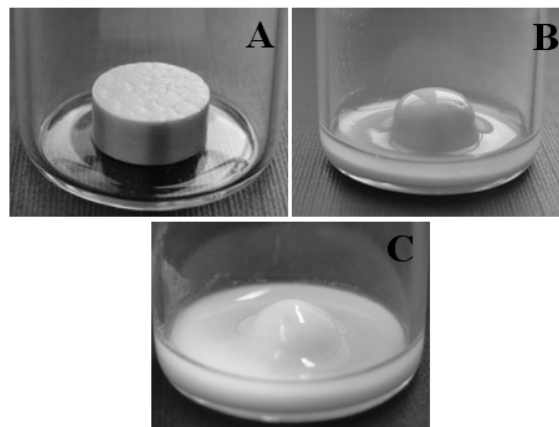
Hatóanyag-tartalmú mátrixrendszer előállítása

Ebben a részben a már előállított mátrixrendszernek a nyújtott hatású, tejsavtartalmú rendszer formulálásához való alkalmazhatóságát vizsgáltam. A korábban optimalizált segédanyag-összetétellel – 30% HPMC, 35-35% MCC és laktóz-monohidrát – és beállítási paraméterekkel – aprító fordulatszáma: 3500 rpm, keverő fordulatszáma: 500 rpm, adagolási

sebesség: 15 ml/perc, gyúrási idő: 4 perc – folytattam a munkát. Különböző mennyiségű hatóanyagot inkorporáltam a granuláló folyadékba és vizsgáltam a tejsav pH-csökkentő hatását.

A köztiterméket a fent ismertetett granulátorral készítettem. A granulátumok **szemcseméretét és szemcseméret-eloszlását** a korábban bemutatott analitikai szitasorozat segítségével végeztem. A szemcsék mechanikai tulajdonságainak jellemzésére módszerem a **kopási veszteség** meghatározása volt, amelyet egy speciális, a szegedi Gyógyszertechnológiai Intézetben fejlesztett módszerrel vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a tejsav jelenléte a granuláló folyadékban számottevően nem befolyásolta a granulátumok szemcseméretét és azok mechanikai sajátságai sem változtak meg. A kopási veszteség minden esetben <5% volt, és egyértelmű tendencia itt sem volt megfigyelhető.

Ezt követően a granulátumokból hidraulikus préssel tablettákat készítettem. A hüvelyben található fiziológiás kioldó közeg térfogata nagyon kicsi, így a gyógyszerkönyvben hivatalos módszer valószínűleg nem adott volna megbízható eredményeket, ezért egy speciális **in vitro kioldódási vizsgálatot** végeztem. Valamennyi minta hasonló viselkedést mutatott a kioldó közegben. A tabletták duzzadása és eróziója a folyadékban szemmel is jól látható volt, a legnagyobb változás kb. 4 óra elteltével figyelhető meg (1. ábra).



1. ábra Alakváltozás a kioldódási vizsgálat során (A – kiindulás, B – 4 h elteltével, C – 8 h elteltével)

Következtetés

Az általam formulált valamennyi mátrixrendszer 8 órán keresztül bizonyosan képes pH csökkentő hatást kifejteni. Jól ismert az, hogy a hidrofíl mátrixrendszerből történő hatóanyag-felszabadulást az erózió és a diffúzió határozza meg. Jelen esetben a tejsav felszabadulását a hordozó MCC szemcsékről való leválás is befolyásolta.

A kioldódás első felében (0-4 h) a sebességmeghatározó lépés főként az *erózió* és a hatóanyag hordozóból való *gyorsabb felszabadulása* volt. A második szakaszban (5-8 h), a

szférikus alak kialakulása után a felszín eróziója lelassult és így a tejsav felszabadulása is lelassult. Következésképpen, ebben a szakaszban a kioldódott sav mennyisége alacsonyabb volt. Tehát a kioldódás második felében a lassabb jelenségek, mint *diffúzió* és a tejsav *lassabb felszabadulása* volt meghatározó.

Összefoglalás

Az elvégzett munka alapján az alábbi következtetések tehetők:

- A porkeverék vízfelvétele és a mátrix eróziója között szoros kapcsolat mutatható ki.
- A szemcsék nedvesedési idejét növelő paraméterek jelentős hőmérsékletnövekedést okoztak, amelynek nagy jelentősége van az ilyen rendszerek előállítása során. A preformulációs vizsgálatok eredményei elősegítik az ilyen típusú rendszerek előállításánál a megfelelő működési paraméterek és a kritikus pontok meghatározását.
- A hatóanyag-tartalmú rendszer esetében megállapítható, hogy az optimalizált összetétel alkalmas a tejsav inkorporálására. A tejsav jelenléte a granuláló folyadékban nem befolyásolta szignifikánsan a granulátumok szemcseméretét, és azok mechanikai sajátságai sem változtak meg számottevően. A tabletták alakja a 8 órás vizsgálati időtartam alatt folyamatosan változott, legnagyobb változás kb. 4 óra elteltével figyelhető meg. Az erózió és az alakbeli változás minden minta esetében hasonló volt, függetlenül azok tejsavtartalmától.
- A tejsavat tartalmazó minták esetén megfelelő mértékű pH csökkenés volt észlelhető. A legmarkánsabb változás a legnagyobb mennyiségű hatóanyagot tartalmazó mintánál volt megfigyelhető. A kioldódás első felében a sebességhatározó lépés főként az erózió és a hatóanyag hordozóból való gyorsabb felszabadulása volt, utána pedig a diffúzió és a tejsav lassabb felszabadulása volt meghatározó.

Lényegében megállapítható, hogy HPMC és hordozó tulajdonságú MCC alkalmazásával a célkitűzéseknek megfelelően nyújtott hatóanyag-leadású, szilárd, tejsav-tartalmú intravaginális mátrixrendszert sikerült kialakítani, mely a kóros hüvelyi pH megváltoztatásában nyújthat új lehetőségeket. Továbbá, hangsúlyozandó, hogy a választott hatóanyag, a tejsav nem fejtett ki roncsoló hatást a mátrixrendszerre.

II. FEJEZET

Ebben a fejezetben, az alkalmazott anyagok kompatibilitását elsősorban gyógyszer technológiai szempontból vizsgáltam, azoknak a gyógyszerforma viselkedésére kifejtett hatásán keresztül. Célom volt azon jelenségek tanulmányozása, amelyek a

mátrixrendszer tulajdonságait és működését, továbbá a hatóanyag felszabadulását befolyásolhatják egy nem ionos polimer esetén szervesen sók jelenlétében.

Alkalmazott anyagok

Modell hatóanyagként **cink-acetát dihidrátot** ($Zn(Ac)_2$) választottam. Ez a szervesen só számos helyen előfordul a terápiában, alkalmazzák pl. cink-pótláshoz, és a Wilson-kór kezelésében is jelentős szerepet tölt be. A cink felszívódása a vékonybél felső szakaszán történik. A Wilson-kóros betegek hosszú távú kezelésére ajánlott szokásos napi dózis háromszor 50 mg. Az átlagos plazma eliminációs felezési ideje 0,9-1,2 h között van, amely naponta többszöri alkalmazást tesz szükségessé. Nyújtott és szabályozott hatóanyag-leadást biztosító készítmények formulálásával egyenletes vérszintet és a napi háromszori adagolás csökkentését is elérhetjük, így növelhetjük a betegek együttműködését.

Mátrixképzőként különböző viszkozitású **hidroxipropil-metil-cellulózokat** (HPMC) alkalmaztam. A továbbiakban a következő rövidítéseket alkalmazom: kis viszkozitású – **LV**, közepes viszkozitású – **MV** és nagy viszkozitású – **HV**. Gázképző segédanyagként **nátrium-hidrogénkarbonátot** ($NaHCO_3$) választottam. A munka második felében a hatóanyagot **laktóz-monohidráttal** helyettesítettem.

A hatóanyag mennyiségét a napi cink szükséglet alapján számítottam ki, amely 500 mg $Zn(Ac)_2$ -nak felel meg. Az összetételt minden esetben 1 g-os tablettára számítottam ki. Hidraulikus préssel készítettem tablettákat, a munka második felében a hatóanyagot ekvivalens mennyiségű laktózra cseréltem le, a segédanyagok mennyiségét nem változtattam.

a) Vízfelvevő képesség

A komponenseknek a rendszer **vízfelvevő képességére** kifejtett hatását vizsgáltam, így elsőként a kiindulási anyagok, majd a bináris és terner porkeverékek Enslin számát határoztam meg. A HPMC különböző típusainak vízfelvétele elhúzódott: az LV és MV típusok vízfelvételi értékei között nem tapasztaltam szignifikáns különbséget, míg a HV minta nagyobb mennyiségű vizet vett fel. A polimerek nedvesedése a vizsgálat végére nem fejeződött be, amely a polimerek duzzadása következtében kialakuló gélréteggel, mint akadályozó tényezővel magyarázható. A vízfelvétel a $NaHCO_3$ esetében nagyon rövid ideig tartott (10 s), míg a hatóanyag 6 perc alatt vette fel a számára maximális vízmennyiséget. Kiszámítottam az elméleti Enslin számokat, az összetételben szereplő egyedi komponensek aránya és azok Enslin száma alapján. Továbbá, ettől az elméleti értéktől való eltérést is meghatároztam.

Elsőként, a terner porkeverékek vízfelvevő képességét vizsgáltam, amelynek során egy váratlan jelenséget tapasztaltam. A porkeverékek Enslin száma a NaHCO_3 mennyiségének növekedésével nőtt, habár a HPMC mennyisége ezzel párhuzamosan csökkent a mintákban. A NaHCO_3 -ból keletkező buborékok fellazítják a HPMC duzzadása során kialakuló gélréteget, így a nedvesedés gyorsabban következik be. A felszínen valóban gyorsan történt ez a jelenség, a gélrétegen keresztüli penetráció sebessége viszont lassú volt. A 10% NaHCO_3 -at tartalmazó minták az elméleti értékhez képest kevesebb, a többi minta viszont ennél több, helyenként a számított érték kétszeresének megfelelő mennyiségű vizet vettek fel. Ez a jelenség valamilyen jellegű interakcióra utal, amely a porkeverék vízzel való érintkezésekor alakul ki.

A gázképző komponenst nem tartalmazó minták az elméleti értéknél kisebb mennyiségű vizet vettek fel, ez is azt bizonyítja, hogy a NaHCO_3 szükséges a porkeverék és a gélréteg szerkezetének változásához, így fokozva a felvett víz mennyiségét. A $\text{Zn}(\text{Ac})_2$ önmagában csökkentette a felvett víz mennyiségét.

A csak segédanyagokból álló bináris porkeverékek kevesebb vizet vettek fel a számítottnál, amely szintén azt támasztja alá, hogy a hatóanyag is szükséges a fent tapasztalt jelenséghez.

A HPMC-t nem tartalmazó minták jóval nagyobb mennyiségű vizet vettek fel a számítottnál, a 20 és 25% NaHCO_3 -ot tartalmazó minták esetében ez a mennyiség az elméleti érték kétszerese volt. Ennek alapján viszont azt is kijelenthetjük, hogy a buborékok gélréteget lazító hatása mellett más tényezők is szerepet játszanak a nem várt jelenség kialakulásában, hiszen ebben az esetben nem volt jelen gélréteg.

b) Dezintegráció

A tabletták ***dezintegrációját*** a gyógyszerkönyvben hivatalos módszerrel és eszközzel vizsgáltam. Az LV HPMC-t tartalmazó minták kb. 10 perc alatt estek szét, ennek alapján kijelenthetjük, hogy ezek az összetételek nem alkalmasak nyújtott hatású készítmény előállítására. A MV és HV minták esetén váratlan jelenség következett be, ugyanis a minták dezintegrációs ideje a NaHCO_3 mennyiségének növekedésével nőtt. A korábban is fellépő interakció következhetett be a minták vízzel való érintkezésekor.

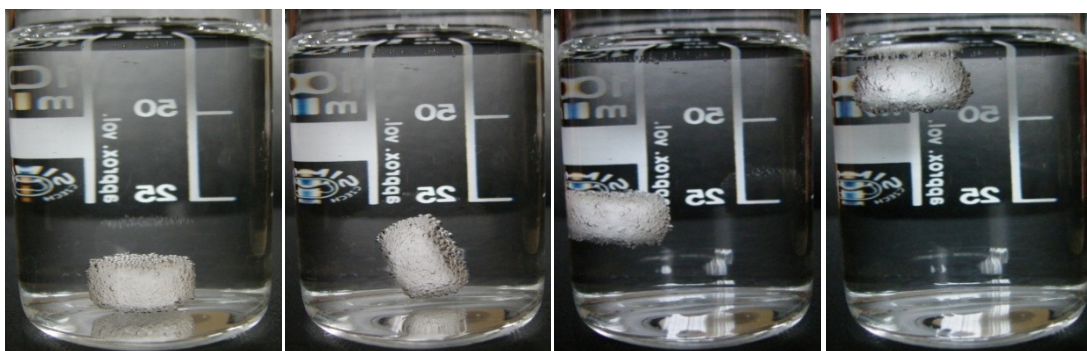
A kizárólag polimerből, illetve a $\text{Zn}(\text{Ac})_2$ -ot és HPMC-t tartalmazó, és a NaHCO_3 -ot és HPMC-t tartalmazó bináris keverékekből készült tabletták dezintegrációja 8 h alatt sem következett be. Ennek alapján egyértelmű, hogy a gázképző komponens és a hatóanyag együttes jelenléte szükséges a szokásostól eltérő dezintegrációs időkhöz.

Ezt követően a $Zn(Ac)_2$ -ot laktózra cseréltem és ismét megvizsgáltam a dezintegrációs időket. Ebben az esetben a dezintegrációs idő a gázképző komponens növekedésével csökkent, a várakozásnak megfelelően.

Hatóanyagok és HPMC között ritkán jön létre a hidratációt akadályozó interakció. A $Zn(Ac)_2$ és $NaHCO_3$ feltétezzhetően a hidratáció és a duzzadás fokozásával, így a gélréteg keletkezésének elősegítésével fejt ki együttes hatását. A keletkező gélréteg viszont lassítja a közeg bejutását a tablettá belsejébe, így elnyújtja a dezintegrációt.

c) Úszóképesség

A tablettá közegbe való helyezésétől a felúszásig eltelt időtartamot, illetve az úszási időt vizuálisan vizsgáltam. Az eddigi vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy csak a HV HPMC-vel készült minták lehetnek alkalmasak egy nyújtott hatóanyag-leadású rendszer előállítására, így ebben a vizsgálatban már csak ezeket a mintákat értékeltem. A 10 és 15% $NaHCO_3$ -ot tartalmazó minták nem alkalmasak lebegő készítmény formulálására, míg a 20 és 25% gázképző komponenst tartalmazó minták legalább 4 órán keresztül úsztak a közeg felszínén (2. ábra).



2. ábra. Mátrixtabletták úszóképessége (0-4 perc)

d) *In vitro* kioldódás vizsgálat

A $Zn(Ac)_2$ felszabadulását a gyógyszerkönyvben hivatalos forgólapátos módszerrel gyomornedvben (pH=1,2) végeztem. A gyógyszerkönyv az alábbi kikötést teszi: “Forgólapátos készülék esetében... az olyan készítményekre, amelyek egyébként nem süllyednének el, inert anyagból készült, néhány menetből álló spirált helyezhetünk.”. Ennek megfelelően a kioldódás vizsgálatok során a tabletták lebegését megakadályozó eszközt használtam. A minták Zn-tartalmát röntgenfluoreszcens analízissel határoztam meg.

Az eredményekből megállapítható, hogy a hatóanyag nagy része a közeggel való érintkezést követően kioldódott, míg a maradék mennyiség lassan, folyamatosan szabadult fel.

A kezdeti gyors kioldódás a már említett jelenséggel magyarázható: a gyomornedvvel való érintkezést követően az első 4 percben nagyon gyors hidratáció, duzzadás és erózió következett be, és a keletkező buborékok lazították a kialakuló gélréteget, így fokozták a hatóanyag felszabadulását. 10-15 perc elteltével a tabletta elérte az optimálisan hidratált állapotát és a keletkezett buborékok bezáródtak a gélrétegbe, így lassítva a kioldódást. Ebben a fázisban a gélrétegen keresztüli diffúzió lett a sebességmeghatározó lépés.

Fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a Gyógyszerkönyv által előírt kioldódási körülmények úszó gyógyszerkészítmények esetében eltérnek a fiziológiás állapottól, amikor is a lenyelt tabletta a gyomortartalom felszínén úszik.

Következtetés

Az elvégzett munka alapján az alábbi következtetések tehetők:

- A preformulációs vizsgálatok alapján kijelenthetjük, hogy a kis viszkozitású HPMC-vel készült minták nem alkalmasak az általam vizsgált szabályozott hatóanyag-leadású rendszer formulálására.
- A segédanyagok mennyiségének változtatása nem várt jelenség kialakulását eredményezte, amely hatással volt a gyógyszerforma tulajdonságaira, így a porkeverékek vízfelvevő képességére és a tabletták dezintegrációjára. Független kísérlet bizonyította, hogy a komponensek között víz (illetve gyomornedv) hatására interakció jön létre, emiatt a gyógyszerforma tulajdonságai a kiindulási anyagok paramétereiből nem jósolhatók meg előre.
- A $Zn(Ac)_2$ és a $NaHCO_3$ bizonyos arányú keverékei fokozzák a HPMC hidratációját és duzzadását, így elősegítik a gélréteg keletkezését. Ez lassítja a közeg bejutását a tabletta belsejébe, így nyújtott dezintegrációhoz vezet. Ez a nem várt jelenség alkalmazható a nyújtott hatás kialakítására.

Lényegében megállapítható, hogy nagy viszkozitású HPMC és a gázképző tulajdonságú $NaHCO_3$ alkalmazásával a célkitűzéseknek megfelelően nyújtott hatóanyag-leadású, lebegő $Zn(Ac)_2$ -tartalmú gasztroretentív mátrixrendszert sikerült kialakítani. A preformulációs vizsgálatok során tapasztalt nem várt jelenség minden esetben a terner rendszereknél jelentkezett, így ezeket nem lehet egyértelműen megjósolni a bináris rendszerek tulajdonságaiból. Ezek alapján, ilyen rendszerek esetében a kompatibilitás vizsgálatokat az összetett rendszerben javasolt elvégezni.

3. ÖSSZEGZÉS, ÚJDONSÁG, GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁG

Az optimalásához hatóanyag-felszabadulás biztosításához hidrofil mátrixrendszereket tanulmányoztam két beviteli mód (intravaginális, per os) esetén. A munkám fő célja a HPMC-t, mint mátrixképző komponenst tartalmazó erodeálódó hidrofil mátrixok előállítása és azok részletes vizsgálata volt. Továbbá célul tűztem ki az „agresszív” hatóanyagok hatásának tanulmányozását gyógyszertechnológiai szempontból, beleértve a mátrixrendszerből való hatóanyag-felszabadulásra kifejtett hatásukat.

A formulált rendszerek újdonságértéke és gyakorlati alkalmazhatósága:

- A normál hüvelyi pH-t fenntartó, illetve visszaállító hüvelyöblítő folyadékok lehetséges alternatívájaként számításba jövő szabályozott hatóanyag-leadású, szilárd, folyékony hatóanyagot tartalmazó, vaginális, hidrofil, gyógyszerhordozó rendszert állítottam elő egy mukoadhezív és bioerodeálódó mátrixképző, és a hüvelyflóra számára kedvező hatású töltőanyag alkalmazásával. A formulált rendszer szabályozott hatóanyag-leadást, így folyamatos pH-csökkentő hatást mutatott a 8 órás vizsgálati időtartam alatt.
- Emellett, a Wilson-kóros betegek kezelésében alkalmazható gasztroretentív gyógyszerhordozó rendszer előállítása és vizsgálata történt meg. A kapott eredményeknek a gyomorban való nyújtott tartózkodási idővel rendelkező, $Zn(Ac)_2$ -tartalmú szabályozott hatóanyag-leadású rendszerek formulálása esetén lehet gyakorlati jelentősége.
- A $Zn(Ac)_2$ és $NaHCO_3$ bizonyos arányú keverékei fokozzák a HPMC hidratációját és duzzadását, elősegítve a gélréteg keletkezését. Ez lassítja a közeg bejutását a tableta belsejébe, így nyújtott dezintegrációhoz vezet. Ez a nem várt jelenség alkalmazható a nyújtott hatás kialakítására.

Mindkét rendszer esetében nem várt jelenség lépett fel. Ezek jó példák az új, érzékeny gyógyszerhordozó rendszerek előállítása során előforduló szignifikáns változásokra. Megállapítható, hogy a HPMC különböző típusai megfelelően alkalmazhatók különböző beviteli kapun keresztül alkalmazott hidrofil mátrixrendszerek előállítására, viszont hangsúlyozandó, hogy ehhez megfelelően tervezett preformulációs vizsgálatokra van szükség, amelyek nem csak kémiai, hanem gyógyszertechnológiai tényezőket is figyelembe vesznek.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. J. Bajdik, **G. Baki**, A. Kelemen, K. Pintye-Hódi: The effect of wetting of powder mixture on the preparation of hydrophilic matrix granules with high-shear granulator
Chem. Eng. Res. Des. 86, 1-7, 2008 IF=0,989
2. J. Bajdik, **G. Baki**, Zs. Szent-Királyi, K. Knop, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi: Evaluation of the composition of the binder bridges in matrix granules prepared with a small-scale high-shear granulator
J. Pharm. Biomed. Anal. 49, 694-701, 2008 IF=2,629
3. **Baki G.**, Bajdik J.: Hüvelyben alkalmazott gyógyszerformák
Gyógyszerészet, 2008/9., 521-528
4. **G. Baki**, J. Bajdik, A. Kelemen, K. Pintye-Hódi: Formulation of a solid intravaginal matrix system to prolong the pH-decreasing effect of lactic acid
J. Drug Del. Sci. Tech. 19, 133-137, 2009 IF=0,440
5. **G. Baki**, J. Bajdik, K. Pintye-Hódi: Evaluation of powder mixtures and hydrophilic gastroretentive drug delivery systems containing zinc acetate and sodium bicarbonate
J. Pharm. Biomed. Anal. 54, 711–716, 2011 IF=2,453

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. **Baki G.:** Erodeálódó vaginális mátrixrendszerek előállítása és vizsgálata
TDK Konferencia, Szeged, 2007
2. J. Bajdik, **G. Baki**, A. Kelemen, K. Pintye-Hódi: Formulation of long-acting solid intravaginal matrix systems containing lactic acid
2nd BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Tallinn-Tartu, Estonia, 2007
3. **Baki G.**, Bajdik J., Szent-Királyi Zs., K. Knop, P. Kleinebudde, Hódi K.: Hidrofil mátrixgranulátumok előállítási paramétereinek optimalása
MGYT Gyógyszerkutató Szimpózium, Szeged, 2007

4. **Baki G.:** Hidrofil erodeálódó mátrixok formulálása
Magyar Tudomány Ünnepe, Szeged, 2008
5. **Baki G.:** Vaginális mátrixtabletták formulálása és vizsgálata
IX. Clauder Ottó Emlékverseny, Budapest, 2009. ápr. 23.-24.
6. **Baki G.:** Bajdik J., Hódi K.: Gasztroretentív mátrixrendszer formulálása és vizsgálata
XVI. Gyógyszertechnológiai Konferencia és VIII. Gyógyszer az ezredfordulón Konferencia, Siófok, 2010. október 20-22.
7. **G. Baki, J. Bajdik, K. Pintye-Hódi:** Evaluation of powder mixtures and hydrophilic drug delivery systems containing zinc acetate and sodium bicarbonate
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Malta, Valetta, 2010

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. **Baki G., Bajdik J.:** Gyermekgyógyászatban alkalmazott készítmények technológiai vonatkozásai I. rész: Farmakokinetikai tényezők, általános formulálási szabályok
Gyógyszerészet, 2009/2., 131-135
2. **Baki G., Bajdik J.:** Gyermekgyógyászatban alkalmazott készítmények technológiai vonatkozásai II. rész: Gyógyszerformák és kialakításukhoz szükséges segédanyagok
Gyógyszerészet, 2009/3., 195-202
3. **Baki G., Bajdik J.:** Az időskorban alkalmazott készítmények technológiai vonatkozásai
Gyógyszerészet, 2009/11., 645-651
4. **G. Baki, J. Bajdik, D. Djuric, K. Knop, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi:** Role of surface free energy and spreading coefficient in the formulation of active agent-layered pellets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 74, 324-331, 2010 *IF=3,344*

EGYÉB ELŐADÁSOK

1. **G. Baki**, J. Bajdik, D. Djuric, K. Knop, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi: Effects of the properties of the core on the parameters of active agent layered products
6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, 2008
2. **Baki G.**, Bajdik J., D. Djuric, K. Knop, P. Kleinebudde, Pintye-Hódi K.: Hatóanyagrétegzés hatékonyságának tanulmányozása különböző tulajdonságú pelletmagokon
“Gyógyszer az ezredfordulón” VII. Továbbképző konferencia, Sopron, 2008
3. **Baki G.**, Bajdik J., D. Djuric, K. Knop, P. Kleinebudde, Hódi K.: Hatóanyagrétegzés hatékonyságának tanulmányozása különböző tulajdonságú pelletmagokon
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV., Budapest, 2009

EGYÉB

1. **Baki G.:** Pályamű – Nyújtott hatású vaginális mátrixtabletta előállítása és vizsgálata
Tehetséggondozó Ösztöndíj Pályázat, Szeged, 2007
2. **Baki G.:** Hidrofil erodeálódó mátrixtabletta előállítása és vizsgálata
Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Területi Bizottság Titkárságának pályázata, 2008, I. díj