Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertechnológiai Intézet
Intézetvezető:Prof. Dr. Habil. Piroska Szabó-Révész PhD, DSc

Folyamatparaméterek optimalizálása bevont pelletek előállítása során

Bölcskei Éva

Témavezetők:
Prof. Dr. Habil. Pintye-Hódi Klára PhD, DSc
Ifj. Dr. Regdon Géza PhD

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Erős István, SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet

Tagok: Dr. Dévay Attila, PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

Dr. Blazsó Gábor, SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Báthori Mária, SZTE Farmakognóziai Intézet

Opponensek: Dr. Andreas Zimmer, University of Graz, Institute of Pharmaceutical Sciences

Dr. Dávid Ádám, EGIS Nyrt., Budapest

Tagok: Dr. Gáspár Róbert, SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Dr. Doró Péter, SZTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Szeged
2012

1. Bevezetés

A klasszikus gyógyszerkészítési munka esetén a készítménybe inkorporált hatóanyag azonnali hatást vált ki. Azonban számos betegség (pl.: allergia, asztma, cukorbetegség stb.) kezelése során szükséges a farmakon állandó koncentrációjának biztosítása a szérumban. A nyújtott hatást több úton is elérhetjük: kémiai, fiziológiai és gyógyszertechnológiai módszerekkel, mely eljárások akár együttesen is alkalmazhatók.

A terápia során a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerformák a szilárd gyógyszerformák (kb 80%). Szilárd gyógyszerformák előállításánál számos problémát kell figyelembe venni. Több eljárás is ismert, amellyel biztosítható a nyújtott gyógyszerhatás. Ezt a célt például alkalmas vivőanyag megválasztásával, vázszerkezet kialakításával, zárványképzéssel, mikrokapszulázással, alkalmas bevonó anyag felhasználásával érhetjük el. A fenti eljárások közül a bevonás alkalmazása széles körben elterjedt, ezért ezen művelet pontos megismerésének igen nagy elméleti jelentősége van.

A gyógyszertechnológia kiemelt területei a nem kívánt jelenségek és problémák kiküszöbölése. Szükséges ezen folyamatok megértéséhez az, hogy mélyebben megvizsgáljuk az alkalmazott anyagok és eszközök közti interakciókat, valamint a folyamat paramétereinek hatását. A munka során a „Quality by Design" szemlélet alapelveit követtük, ezért alkalmaztuk a faktoriális kísérlettervezést. A kritikus pontok meghatározása a formulálás során fontos a megfelelő minőség elérése érdekében.

2. Célkitűzés

A tanulmány két fő célja az oldhatatlan részecskéket tartalmazó bevonó folyadékok előállításának vizsgálata illetve ugyanazon oldhatatlan részecskéket tartalmazó, extrúzió – szferonizáció útján előállított mátrix pelletek formulálásának kifejlesztése. A fő cél a folyamatok kritikus pontjainak meghatározása volt.

Első cél volt a vizes diszperzió és a polimer szuszpenzió keverése során alkalmazható paraméterek meghatározása. Ezek a paraméterek az irodalomban nem ismertek és a beállítások általában empirikusak. Különböző fizikai-kémiai módszerrel vizsgáltunk bevonó folyadékból előállított szabadfilmeket is.

Második cél volt különböző típusú eszközökkel történő laborméretű mátrixpelletek (LI. és LII.) formulálása extrúzióval és szferonizációval. A termékeket fizikai kémiai tulajdonságuk és kioldódási profiljuk szerint hasonlítottuk össze. Legvégül a pelleteket bevontuk hatóanyagtartalmú, illetve hatóanyag nélküli bevonó folyadékokkal.

3. I. fejezet

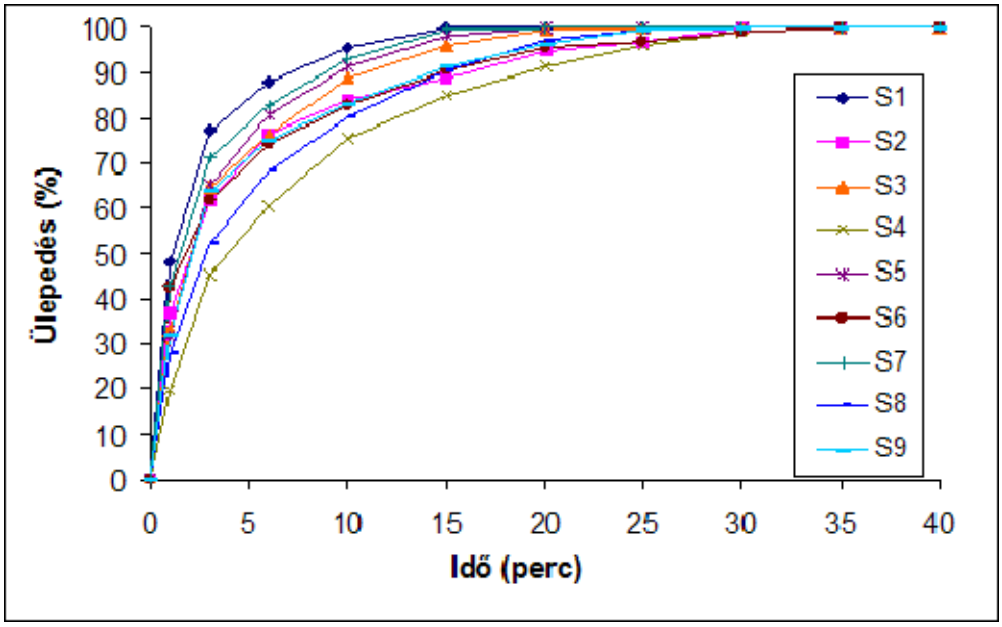
A munka első részében tanulmányoztuk az energia diszperziós röntgen fluoreszcens spektrométer alkalmazhatóságát a titán-dioxid vizes szuszpenzióban való ülepedésének gyors mérésére. Ezt követően vizsgáltuk a keverési paramétereket a pigment szuszpenzió és polimer diszperzió keverése során. Ellenőriztük a kész folyadék homogenitását és meghatároztuk a keverés során fellépő kúp dimenzióit.

A 10%-os titán-dioxid tartalmú vizes szuszpenzió előállításához Ultra-turrax nagyfordulatszámú keverőt használtunk. Az egyes keverési paraméterek hatását 2^3 teljes faktoriális terv (1. táblázat) segítségével tanulmányoztuk. A faktorok: keverési sebesség (X1), keverési idő (X2) és a térfogat (X3) voltak.

1. táblázat: Kísérleti terv

Minta	X1 (rpm)	X2 (min)	X3 (ml)
S1 (---)	9500	5	100
S2 (+--)	17500	5	100
S3 (-+-)	9500	10	100
S4 (++-)	17500	10	100
S5 (--+)	9500	5	200
S6 (+-+)	17500	5	200
S7 (-++)	9500	10	200
S8 (+++)	17500	10	200
S9 (000)	13500	7,5	150

A pigment szuszpenzió titán-dioxid tartalmát és a pigment feldúsulását a mintatartó alján energia diszperziós röntgen fluoreszcens spektrométerrel mértük. Az ülepedési profil nem mutatott különbséget (1. ábra). Azonban az ülepedési időknek a faktoriális kísérlettervezés segítségével történő összehasonlítása során megmutatkozott a keverési sebesség, az idő és ezek interakciójának szignifikáns hatása. Minél nagyobb e faktoroknak az értéke, annál hosszabb az ülepedési idő.



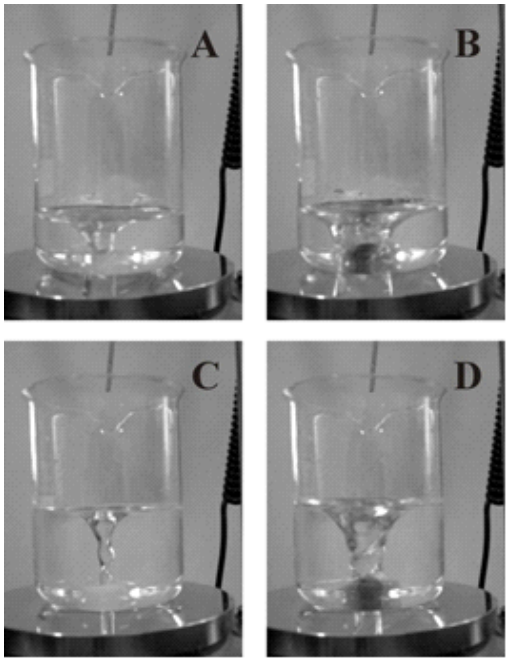
1. ábra: A pigment szuszpenziók ülepedési görbéi

A **homogenitási vizsgálathoz** a korábbi eredmények alapján készítettük el a bevonó szuszpenziót. Polimer diszperzióként az Eudragit® NE 30D –t választottuk, amely 28,5-31,5% szárazanyagot (poli(etil akrilát, metil metakrilát) 2:1) és körülbelül 1,5% Nonoxynol 100-at tartalmaz emulgensként. Vízben oldhatatlan, kis permeabilitást és pH-függő duzzadást mutató, nagyon flexibilis filmet képez. Ez egy vizes diszperzió, amely kiválóan alkalmas nyújtott hatású bevont készítmények előállítására. A folyadékok összetétele: 20% pigment szuszpenzió, 30% polimer diszperzió és 50% tisztított víz volt. A keverési körülmények hatásainak meghatározásához 2^4 teljes faktoriális tervet használtunk. A faktorok: a mennyiség, a keverési idő, a keverési sebesség és a keverő nagysága.

Ennél a vizsgálatnál a folyadék szárazanyag-tartalmát gravimetriás módszerrel határoztuk meg. A folyadékot illetve a szárított minták tömegét analitikai mérleggel mértük. A polimer diszperzió koncentrációja 30,067±0,015% volt, azaz az elkészített folyadéké 17,033%. Kiszámoltuk a szárazanyag-tartalomnak a mért koncentráció átlagától való relatív eltérését. A legfontosabb paraméternek a keverési sebesség bizonyult. Megállapítottuk, hogy ennek a paraméternek a növelése csökkenti az eltérést. A többi faktor önmagában nem, de interakciók szignifikánsak voltak.

A paraméterek nagy száma miatt a folyadék mozgásának pontos matematikai leírása nagyon nehéz, és a homogén folyadék előállításához az optimális technológiai paraméterek megválasztása nem könnyű. A keverés alatt kialakuló örvény a folyadék mozgásának egyik

fontos jellegzetessége, ezért választottuk ki vizsgált paraméternek ebben a vizsgálatban. 2^3 teljes faktoriális tervet készítettünk egy középponti helyzettel, hogy megállapítsuk a kialakult **örvény térfogatát** befolyásoló faktorokat (2. ábra). A faktorok: a mennyiség, a keverési sebesség és a keverő nagysága. A térfogatok kiszámolásához a folyadékok magasságát mértük tolómérővel (pontossága 0,02 mm) keverés előtt, valamint a homogenizálás közben.



2. ábra: Víz keverésénél kialakuló kúp összehasonlítása

Az eredményekből megállapítottuk, hogy a keverési kúp térfogata (0,335-6,527 cm^3) számottevően változott a különböző beállításokkal. A faktorok hatásai is nagyban különböztek. A legnagyobb értéket a keverési sebesség mutatta. A faktorok és az interakcióik nem voltak szignifikánsak.

A **párolgás** mértékét illékony komponenst (etanolt) tartalmazó bevonó folyadékokkal tanulmányoztuk, ahol egy habzásgátló segédanyag (dimetikon) hatását is vizsgáltuk faktoriális kísérlettervezéssel.

Megállapítottuk, hogyaz etanol jelenléte a bevonó folyadékban nemcsak a faktorok hatásának mértékét változtatta meg, hanem fontossági sorrendjüket is. A legnagyobb hatásbeli különbség a keverési sebesség esetében volt, míg a legkisebb hatást a keverési időben figyeltük meg. A dimetikon nagy koncentrációban (6%) csökkentette a párolgás mértékét, de nem volt szignifikáns.

Az eredmények azt mutatták, hogy a mozgás intenzivitását befolyásoló faktorok fontosabbak, mint a keverési idő. Ahhoz, hogy ezt a jelenséget leírjuk, nagyszámú faktort kell tekintetbe venni, például a folyadékban lévő részecskék mozgását, a részecskék méretét és

ülepedési sebességét, a felhajtó erőket, a folyadék viszkozitását, az edény és a keverő méretét és alakját stb. Mindent összevetve leszögezhető, hogy minden vizsgált faktor befolyásolja a részecskék mozgását a keverés közben, de a különböző faktorok hatásainak interakciója is legalább olyan fontos, mint az egyedi hatásoké.

A párolgás vizsgálatában megállapítottuk, hogy a dimetikon alkalmazása nem okozott releváns változást a párolgás mértékében ezekben az illékony komponenst (etanol) tartalmazó rendszerekben. Következésképpen, elsődlegesen a beállítási paramétereket kell figyelembe venni ezen összetételek formulációjánál. Tehát elkerülhetetlen a kritikus pontok meghatározása illékony komponenst tartalmazó bevonó folyadék esetén, mert egyrészt csökkenhet a mennyisége, másrészt ezen anyagok gőzei veszélyesek is lehetnek.

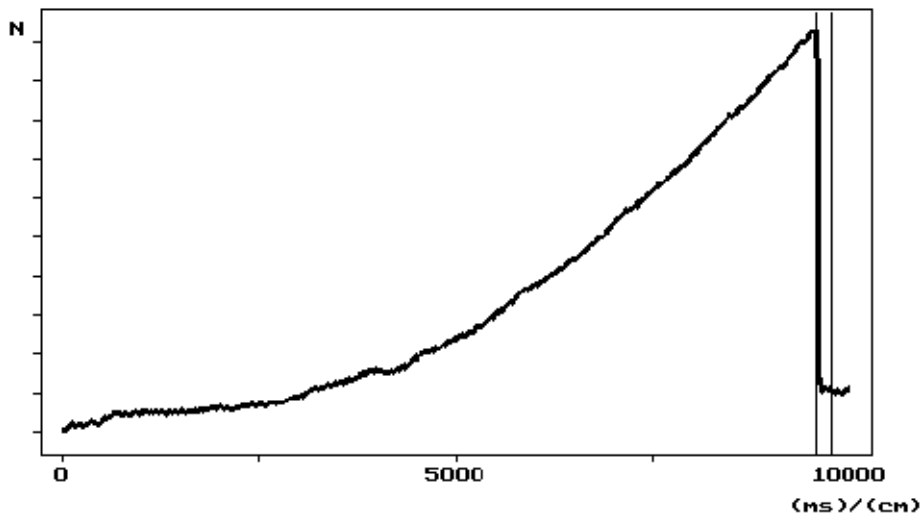
4. II. fejezet

Ebben a részben célom volt a diklofenák-nátriumot különböző koncentrációban tartalmazó Eudragit® L 30D-55 szabadfilmek szerkezetének vizsgálata konvencionális fizikai-kémiai módszerekkel illetve pozitron annihilációs spektroszkópiával.

Az **Eudragit L 30D-55** egy vizes diszperzió, amely metakrilsav funkciós csoportokkal rendelkező anionos polimereket tartalmaz. A bevonó folyadékok minden esetben tartalmaztak **titán-dioxidot, talkumot, trietil-citrátot, dimetikont** (mint habzásgátló segédanyagot) és a hatóanyagtartalmú filmek 1 és 5%-ban **mikrokristályos diklofenák-nátriumot** is. A 0, 1 és 5% hatóanyagot tartalmazó pigment szuszpenziókat elkészítettük, majd hozzáadtuk a polimer diszperzióhoz és lapátos keverővel kevertettük. Utolsó lépésként a keveréket átszűrtük.

A kész bevonó folyadéknak megmértük a minimális filmképző hőmérsékletét (MFFT értékét), ami 24 °C volt. Ez megegyezik az Eudragit Brosúrában megadott értékkel, ami azt jelenti, hogy a komponenseknek nem volt hatása a film MFFT értékére.

Készítettünk olyan szabadfilmeket is, amelyeknél a keveréket teflonfelületre öntve szárítottunk. A **deformációs tesztekhez** a készüléket és a hozzátartozó szoftvert az intézetünkben fejlesztették ki. A szabadfilmek viselkedése deformációs görbékkel írható le. Ezek a görbék azt mutatták, hogy ezek a szabadfilmek először egy viszkoelasztikus deformációt mutatnak, ezt egy elasztikus szakasz követi, amelynek a végén bekövetkezik a szakadás (3. ábra). Megállapítottuk, hogy a hatóanyag-tartalom növelésével a filmek szilárdsága jelentősen csökkent. Ennek az a magyarázata, hogy a hatóanyag koncentrációjának növelésével több oldhatatlan részecske épül be a polimer mátrix szerkezetébe. Ez okozza az adott fizikai paraméterekben történő változásokat.



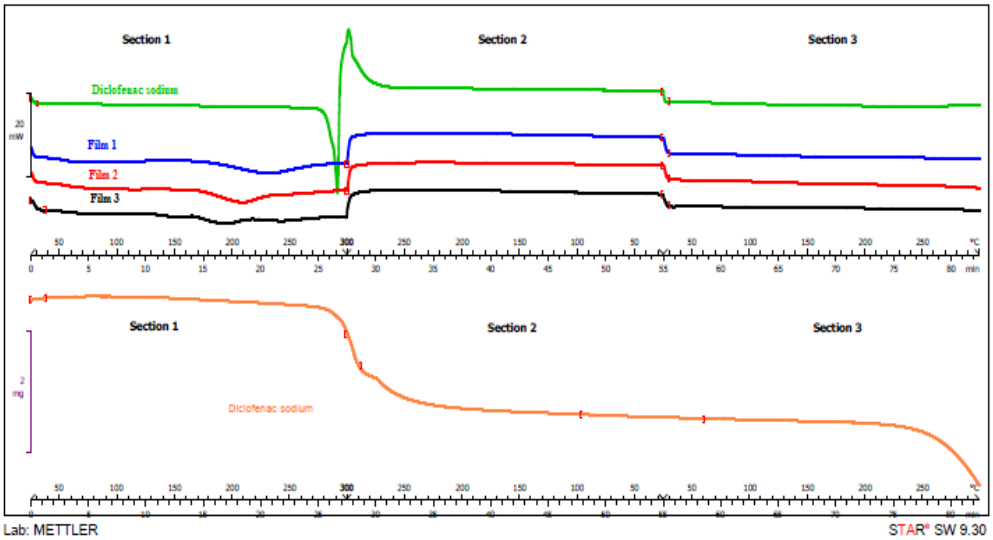
3. ábra: Hatóanyag nélküli szabadfilm deformációs görbéje (Film1)

Hatóanyagot nem tartalmazó film (Film1) **felületi egyenetlenségét** vizsgáltuk. Az eredmények a következők: Ra: 4,21 ± 0,98 µm; Rq: 5,47 ± 1,46 µm; Rz: 28,24 ± 6,52 µm (Ra: a készülék által kalkulált alapvonalhoz képest az átlagos felületi egyenetlenség, Rq: a vizsgált szakaszon mérhető értékek szórása, Rz: a maximális eltérés). Ez a vizsgálat megmutatta a pigmentek előkezelésének fontosságát.

A szabad filmeket OCA 20 optikai nedvesedési peremszögmérő eszközzel vizsgáltuk. A DataPhysics szoftverben Wu modellel történt a csepp profilok illesztése. A Wu egyenletet használtuk a felületi szabad energia (SE) kiszámolásához. Ha ismert a SE, a szétterülési koefficiens (S) kiszámítható és megjósolhatók a filmréteg és a hatóanyag közti interakciók. Megállapítottuk, hogy a hatóanyag tartalom befolyásolta a szabadfilmek SE értékét. A hatóanyag mennyiségének növelésével a SE, a SE poláris része, a polaritás és az adhéziós munka nőtt, viszont a szétterülési koefficiens értéke csökkent. A magasabb polaritás és adhéziós munka (W_a) azt jelzi, hogy a film jobban megtapad a hidrofil mag felületén. A szétterülési koefficiens (S_{12}) pozitív értéke arra utal, hogy a film a hatóanyag felületén fog szétterülni valamint arra, hogy a hatóanyag kristályai beépíthetők a polimer filmbe.

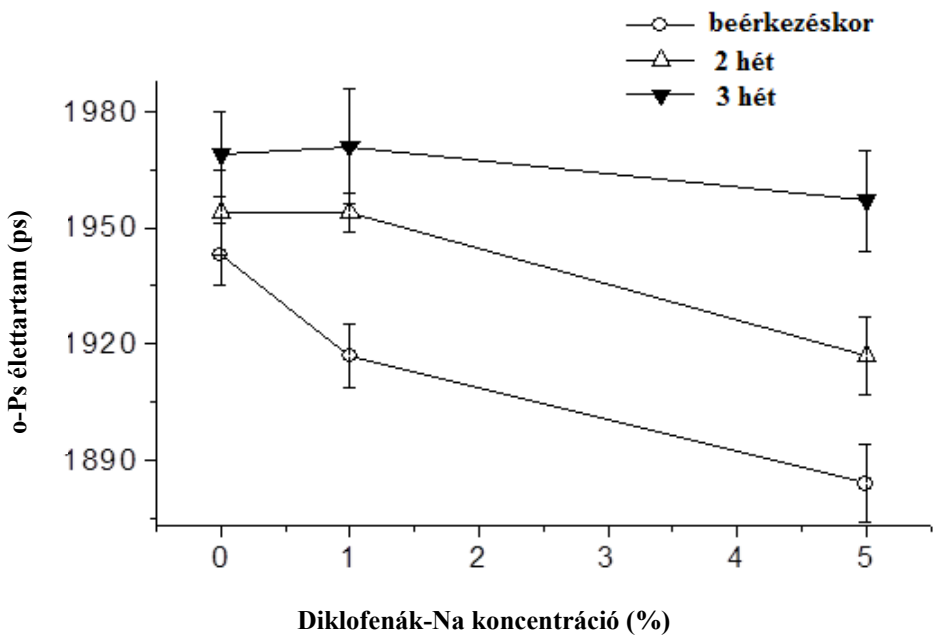
A hatóanyagot és a filmeket termoanalitikai vizsgálatnak (4. ábra) vetettük alá (differenciál szkenning kaloriméter (DSC), termogravimetria). A mintákat 300 °C-ra melegítettük fel (10 °C/min), ezután lehűtöttük 25 °C-ra majd újra fűtöttük 300 °C-ig. A DSC görbék első szakaszában mindegyik film esetében látható volt az üvegesedési átmenet. A harmadik szakaszon (újrafűtési fázis) üvegesedési átmenet csak a 0 és 1 % hatóanyagot tartalmazó filmek esetében volt detektálható. Ezek az üvegesedési hőmérsékletek is eltolódtak

és a tartomány is kiszélesedett. Az 5 %-os film nem mutatott üvegesedési átmenetet. Ennek oka az lehet, hogy a hatóanyag kristályok megváltoztatják a film szerkezetét, ami a makromolekulák átrendeződéséhez vezet.



4. ábra: Differenciál szkenning kaloriméter és termogravimetria görbék

A filmeket különböző tárolási idő után (1, 2 és 3 hét, 17 °C és 65 % RH) teszteltük pozitron annihilációs életidő spektroszkópiával (PALS). Ez a mérés nagyon hasznos a polimerek belső struktúrájának vizsgálatra. A 5. ábrán látható, hogy a filmben lévő hatóanyag hatására az *o*-Ps életidő csökkent.



5. ábra: Különböző hatóanyag tartalmú filmek *o*-Ps életideje

Ez a csökkenés azonban nem a pozitron – diklofenák reakció következménye, mivel tárolás során ez megszűnik. Nagyon valószínű, hogy a film képződés során a diklofenák az Eudragit láncok közötti helyeket foglalja el, így megbontva az eredeti szerkezetet. Ez a torzulás kisebb szabadtérfogati pórusok kialakulásához vezet. Tárolás során a film vízmolekulákat vesz fel a környezetéből. A víz lágyító hatása segíti a torzult szerkezet relaxációját, 3 hét elteltével pedig az összes film szerkezete nagyon hasonló. A szabadtérfogat pórusainak átlagos mérete minden esetben 4,48 Å körüli. Az *o*-Ps élettartam adatok azt sugallták, hogy a hatóanyag tartalmú filmek metastabil állapotba alakultak át.

Ahogy növeltük a hatóanyag tartalmát a filmben, a polimer eredeti szabadtérfogati szerkezetét tönkretette és a szabadtérfogati pórusok mérete csökkent, habár a torzulás nem volt végleges. Míg a hatóanyag nélküli film nem változott szignifikánsan a 3 hetes tárolás során, addig a hatóanyag tartalmú filmek szignifikánsan megváltoztak. A 3 hetes tárolást követően az átlagos *o*-Ps élettartamok azt mutatták, hogy a hatóanyag korábbi hatásai lényegtelenné váltak. Ezt követően a hatóanyag mennyisége nem befolyásolja az életidőt.

5. III. fejezet

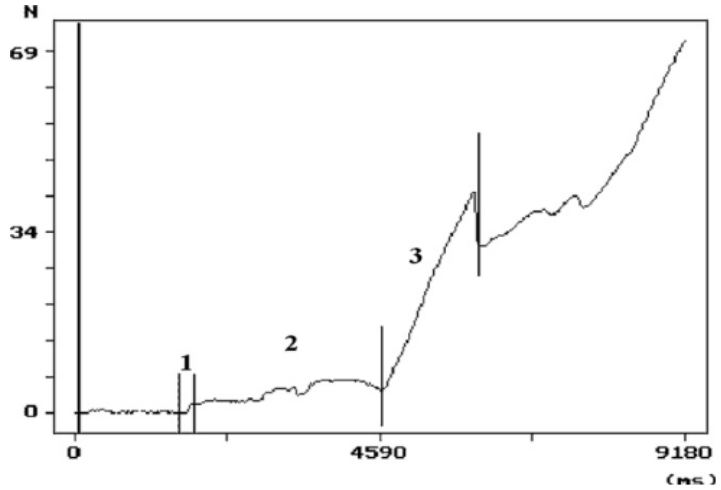
Ennek a fejezetnek az elsődleges célja Eudragit® NE 30D-tartalmú, monolitikus mátrix pelletek előállítása volt extrudálás – szferonizálás útján. A folyamat kritikus pontjait faktoriális kísérlettervezéssel határoztuk meg. További cél a labor méretű sarzsokhoz (LI. és LII.) alkalmas mátrix pellet összetétel kifejlesztése. LI. és LII. esetében eltérő típusú extrúdert és szferonizátort alkalmaztunk. Legvégül végrehajtottuk a pelletek bevonását hatóanyag tartalmú és hatóanyag nélküli bevonó folyadékokkal. A pelletek összetételében **mikrokristályos diklofenák-nátriumot** használtunk hatóanyagként, a **mikrokristályos cellulózt** (MCC) és az etil-akrilát-metilmetakrilátkopolimert **(Eudragit NE 30D)** kötőanyagként valamint mátrixképzőként alkalmaztuk. Granuláló folyadékként **tisztított vizet** adagoltunk.

1. Rész

A porkeveréket Turbula keverővel homogenizáltuk. Először az Eudragit® NE 30D diszperziót majd a tisztított vizet adtuk hozzá a porkeverékhez örvényáramú granuláló berendezésben. A nedves masszát egycsigás mini extrúderrel extrudáltuk, ezt követte a szferonizálás. Az elkészült pelleteket azonos körülmények között szárítottuk. A folyamat paramétereinek és a legjobb összetételnek az optimalizálásához 2^4 teljes faktoriális tervet készítettünk. A faktorok a következők voltak: a tisztított víz mennyisége, a granuláló folyadékadagolási sebessége, a szferonizálás sebessége és annak ideje.

A részecskeméretet és a pelletek felszínének alakját sztereomikroszkóppal tanulmányoztuk. A keresztmetszeti arányt (**aspect ratio**) használtuk fel a részecskék alakjának értékeléséhez. A nagyobb adagolási sebességgel készült mintákat kevesebb ideig kellett szferonizálni ahhoz, hogy elfogadható keresztmetszeti arányt érjünk el, míg a kisebb adagolási sebesség esetében a gömbölyítést nem tudtuk megvalósítani a megadott időn belül. A negatív koefficiens jelezte, hogy az adagolási sebesség és a szferonizálási idő egyidejű növelésével a pelletek „aspect ratio”-ja jelentősen csökkent.

Vizsgálatuk a pelletek **törési szilárdságát** (6. ábra). Az ehhez szükséges eszközt és szoftvert az intézetünkben fejlesztették ki (ez ugyanaz, mint a filmek esetében, csak más mintatartót és bélyegzőt használtunk). A mechanikai tulajdonságok meghatározásához nemcsak a törési szilárság mérése, hanem a pellet deformációs folyamatának vizsgálata is hozzátartozott (deformációs görbék).

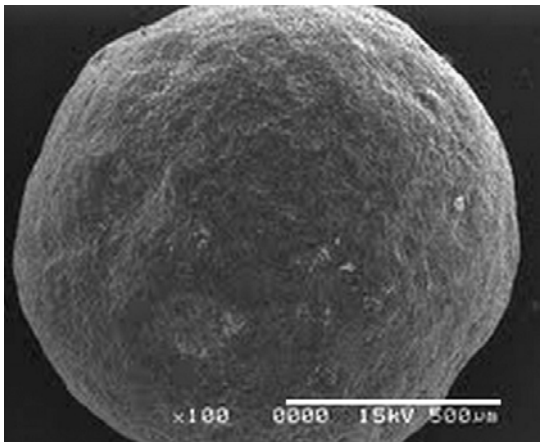


6. ábra: Pellet deformációs görbéje

Az eredmények azt mutatták, hogy a pelletek mechanikai tulajdonságaira az extrudálandó massza nedvesedési sebessége volt legnagyobb hatással. A negatív koefficiens azt jelezte, hogy a víz mennyiségének növelésével csökkent a pellet szilárdsága. Ez a jelenség szorosan összefügg a folyadék adagolási sebességével, ezt jelezte a 2 faktor interakciójának statisztikailag szignifikáns értéke.

A pelletek fizikai tulajdonságainak optimalizálásán túl, szükséges volt a folyamat további optimalizálása is, mivel a nagy aggregátumok (amelyek az granulálás során keletkeztek) megnövelték a keverő forgatónyomatékát, ami az eszközt extrém mértékben megterheli. Az optimalizációs folyamat célja az volt, hogy pelletek „aspect ratio”-ját megőrizve csökkentsük az eszköz megterhelését. Mivel ennél a tulajdonságnál a legfontosabb befolyásoló faktor az adagolási sebesség volt, ezért az értékét +2 szinttel növeltük és a víz

mennyiségét -1 szinten tartottuk. Ezen megfontolások alapján a faktorok új kombinációját alkalmaztuk, ahol sikerült előállítani az optimalizált tulajdonságú pelleteket (7. ábra).



7. ábra: Optimalizált tulajdonságú pellet felszíne (SEM)

Az optimalizált pellet fizikai tulajdonságai megfelelőek voltak a kioldódási vizsgálathoz. A kioldóközeg 37,0 ± 0,5 °C hőmérsékletű foszfát puffer (pH 6,8) volt. Az abszorbanciát spektrofotometriás módszerrel mértük. Az eredmények azt mutatták, hogy 40 perc után a hatóanyag 50 %-a, és 240 perc után 85 %-a kioldódott. A kioldódási görbe telítési típusú és elsőrendű kinetikát mutat.

Mindebből arra következtethetünk, hogy az Eudragit® NE-30D jól használható kötőanyagként és mátrixképzőként a diklofenák-nátrium tartalmú extrudált pelletek előállítása esetén. Faktoriális kísérlettervezés segítségével a folyamatot optimalizáltuk. A törési szilárdság esetében a szignifikáns faktorok a víz mennyisége és az adagolási sebesség voltak, míg az „aspect ratio” esetében szignifikáns volt az adagolási sebesség és a szferonizációs idő. Ez az információ elengedhetetlen a pelletkészítés pontosabb megismeréséhez és a fejlesztésük kritikus pontjainak detektálásához. Az eredmények alapján egy új mintát készítettünk, amelyet optimalizált pelletként lehet definiálni. A kioldódási eredmények elsőrendű kinetikát mutattak foszfát pufferben. Ez azt jelenti, hogy ez a termék nyújtott hatóanyag leadású gyógyszerformaként használható.

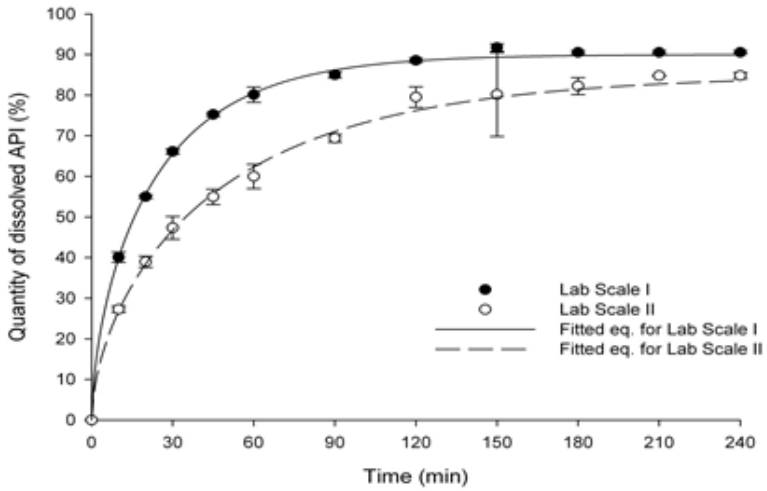
2. Rész

Az összetétel azonos volt a LI. laborméretű sarzséval. A sarzsméret növelése azonban szükségessé tette a víz mennyiségének kis mértékű növelését, de a porkeverék és a folyadék aránya közel azonos volt (1,015:1,065). A száraz porkeveréket először az Eudragit® NE 30D diszperzióval, majd tisztított vízzel nedvesítettük örvényáramú keverőben. Az extrúder működése eltért az előző csigás készüléktől. A masszát egy csigás adagoló juttatta egy

perforált lemez (d= 1 mm) tetejére. Az összegyűjtött extrudátumokat szferonizáltuk és megszárítottuk.

Morfológiailag és **mechanikailag** vizsgáltuk a pelleteket az 1. részben leírt módon. Az „aspect ratio” közel azonos volt, de méret ez esetben kisebb volt. A törési szilárság-értékek alapján mindkét sarzs megfelelt a további feldolgozáshoz, pl. a bevonáshoz. A különböző típusú eszközök használata és szemcseméret eloszlás miatt azonban a törési szilárdságban eltérés mutatkozott. A két különböző típusú extrudálás során más erők érvényesülnek az anyagokban. A pelletek húzószilárdságát is meghatároztuk, az eredmények azt mutatták, hogy a pelletek mérete döntő fontosságú.

Az LI. sarzshoz hasonlóan elvégeztük a kioldódási vizsgálatokat is (8. ábra). A pelletek minden esetben mátrix típusú hatóanyag-leadást mutattak, amely előzetes várakozásainknak megfelelt, mivel a MCC és Eudragit® NE 30D jelenléte miatt a pelletek dezintegrációja nem történt meg. A disszolúciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a LII-minták kioldódási sebessége fele akkora az előzőhöz képest. Ez feltehetően a pelletek különböző textúrájával magyarázható, amely az előállítás során használt eltérő tipusú eszközökben létrejövő erőimpulzusok és deformációk hatására alakult ki.



8. ábra: Pelletek kioldódása

Összefoglalva elmondható, hogy különböző eszközök használatával egyaránt sikerült megfelelő pelleteket előállítani, bár a szemcseméret csökkent, de az „aspect ratio” közel azonos maradt. A két sarzsból származó pelletek törési szilárdsága eltérő, de mindkét esetben elfogadható. Az eltérés lehetséges okai a másfajta típusú eszközök használta és az eltérő szemcseméret voltak.

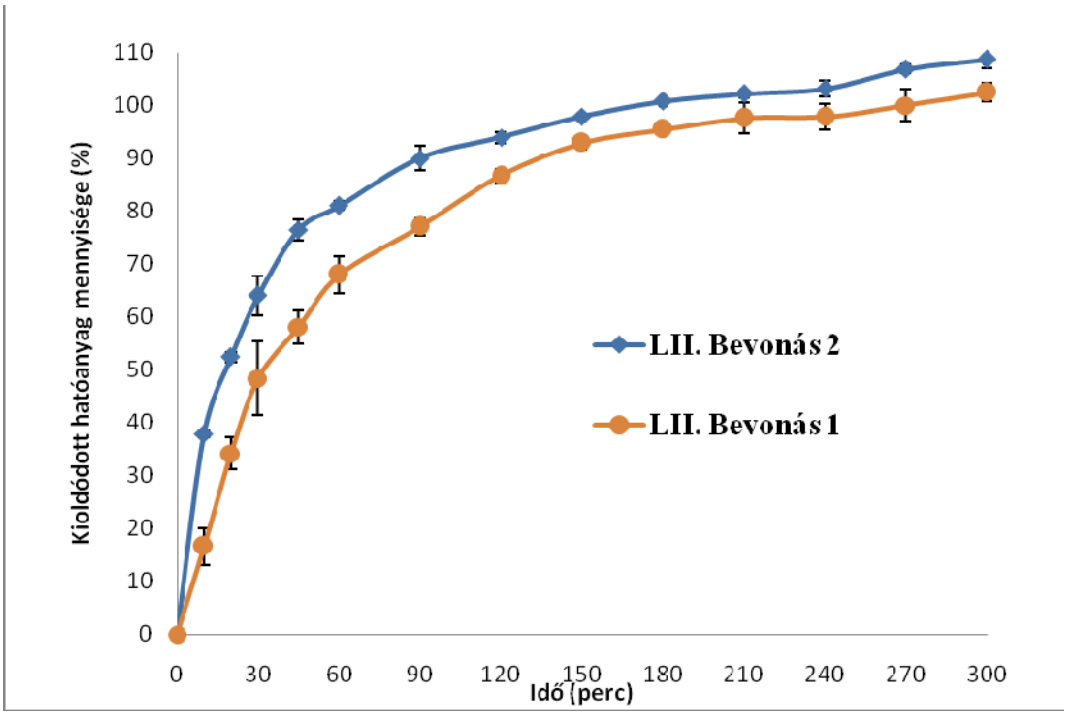
A szakítószilárdsági adatok megmutatták, hogy a pelletek textúrája különböző. LI. sarzs esetében sokkal kompaktabb, mint a LII. sarzs esetében. A kioldódási vizsgálatok során a görbék lefutása hasonló, de LII. esetében a kioldódási sebességében szignifikáns változás volt: a kioldódott hatóanyag mennyisége kisebb volt és a szórás is nagy volt. Ez arra utalhat, hogy a perforált lemezes berendezés az optimalizált mátrix rendszerben változásokat okozott, amelyeket pontosabban meg kellene vizsgálni.

Végül a két extrúder működése különbözött, bár a keverési paraméterek hasonlósága biztosítva volt. A kioldódási adatokban lévő eltérések a pelletek különböző törési szilárdságával magyarázható. Habár az összetételt kis mértékben meg kellett változtatni, a nagyobb sarzs előállítása problémamentes, a termékek minősége megfelelő volt.

3. Rész

Az előzőekben előállított mátrix pelletek bevonását Strea-1 fluidizációs berendezésben, Wurster kolonnában végeztük. A 0 és 4, 375% hatóanyag (**diklofenák nátrium**) tartalmú bevonó folyadékokat (Bevonás 1 és 2) a II. fejezetben leírt módon készítettük el. A bevonó folyadékok **Eudragit® L 30D-ot** tartalmaztak polimerként, amely intesztinoszolvens bevonatot képez a pelletek felületén. Utolsó lépésként a pelleteket megszárítottuk. LII. sarzs esetén hatóanyag tartalmú bevonó folyadékot is használtunk, hogy tanulmányozzuk a bevonatban levő hatóanyag mennyiben változtatja meg a kioldódás sebességét.

Az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) szerinti forgókosaras módszert alkalmaztuk. A hatóanyag nélküli bevonás esetén a kioldódási görbék hasonlóak, 150 perc után az összes hatóanyag kioldódott. Összehasonlítottuk a különböző bevont LII. sarzs pelleteket is (9. ábra). A Bevonás 2 esetében a hatóanyag kioldódási sebessége nagyobb volt, mert 20 perc után a hatóanyag tartalom 50%-a kioldódott (Bevonás 1 esetében 35% volt). Ez azzal magyarázható, hogy a hatóanyag diffúziója a bevonatrétegből gyorsabban bekövetkezik.



9. ábra: Bevont LII pelletek kioldódása

Következésképpen elmondható, hogy a mikrokristályos hatóanyag használata ebben a bevonó folyadék összetételben lehetséges, és hogy a bevonat rétegbe épített hatóanyag meggyorsítja a kezdeti kioldódási sebességet. Ezután a mátrix rendszer biztosította a nyújtott hatóanyagleadást a megfelelő ideig. Bár a bevonó folyadékban alkalmazható hatóanyag mennyisége korlátozott (4,375%), ez a mennyiség a bevonatban elegendő ahhoz, hogy befolyásolja a hatóanyag kioldódását a mátrix pelletből.

6. Fő konklúziók és gyakorlati alkalmazhatóság

- Komplex bevonó szuszpenziók készítését vizsgáltuk. A bevonó folyadékok előállítása során használt technológiai paraméterek pontosabb megismerése nagyon fontos abban a tekintetben, hogy megnöveljük a bevonó folyadékban lévő oldhatatlan részecskék feldolgozhatóságát. Mindez fontos információt ad a gyártáshoz és a megfelelő bevonat-biztosításához.

- A faktorok összetett kapcsolata miatt nagyon nehéz leírni a folyadék optimális mozgását. Megállapítható, hogy a keverési kúp dimenzióinak változásai a keverés alatt informatívak lehetnek, de előzetesen meg kell vizsgálni a homogenitást, mert a paraméterek között nincs egyértelmű kapcsolat. A folyadék homogenitását nem tudjuk előre megjósolni az örvény tulajdonságai alapján. Nagyon fontos megvizsgálnunk a befolyásoló faktorok és a

keverési kúp változása közötti kapcsolatot, hogy meghatározhassuk az optimális működési paramétereket.

- A bevonó folyadékok mindig tartalmaznak különböző segédanyagokat, és tartalmazhatnak hatóanyagot is, amelyek befolyásolhatják a képződő film fizikai-kémiai tulajdonságait..Ez a változás igazolható különböző fizikai-kémiai módszerekkel.

- A MCC használat elengedhetetlen az extrudálás/szferonizálás folyamatában. A kísérletek alapján megállapítható, hogy a MCC megfelelő arányban és mennyiségben kombinálva Eudragit® NE 30D-vel alkalmas monolitikus mátrix pelletformulálásához. Ezekből a rendszerekből a hatóanyag kioldódása diffúzióval történik. Ezek az eredmények hasznos információt és adatokat adhat a gyógyszerforma fejlesztőknek.

- Kombinált hatóanyag leadású rendszerek esetében a kioldódási profil biztosításához a hatóanyag beépíthető a bevonatrétegbe is. A hatóanyag módosíthatja a kialakuló film szerkezetét, ami befolyásolhatja a kioldódást is.

Ezen eredmények felhasználhatók hasonló rendszerek előállításához.

Kutatási támogatás

A *TÁMOP-4.2.1/B-09/1/Konv-2010-0005 azonosító számú „Kutatóegyetemi Kiválósági Központ létrehozása a Szegedi Tudományegyetemen" című projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával; és a* DAAD-MÖB (PMÖB/817 (Magyarország) valamint a 50430305 (Németország) projektek társfinanszírozásával *valósult meg.*

PUBLIKÁCIÓK:

1. J. Bajdik, **É. Bölcskei**, A Kelemen, K. Pintye-Hódi: Rapid method to study the sedimentation of a pigment suspension prepared for coating fluids. J Pharmaceut.Biomed.Anal. 44, 1159-1162, (2007) IF: 2.761
2. J. Bajdik, **É. Bölcskei**, K. Pintye-Hódi: Study of the effect of an antifoaming agent on the evaporation of the components during the stirring of a coating dispersion containing a volatile agent. J. Disper. Sci. Technol. 29, 718-722 (2008) IF: 0.650
3. **É. Bölcskei**, J. Bajdik, J. Müller, K. Knopp, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi: Pretreatment of pigments to prepare liquids for enteric coating, Pharmazie, 63, 514-515 (2008) IF: 0.858
4. J. Bajdik, **É. Bölcskei**, K. Pintye-Hódi: Evaluation of factors affecting the mixing of a polymer dispersion and a pigment suspension to produce a coating liquid. J. Polym. Eng., 28, 421-434 (2008) IF: 0.360
5. **Bölcskei É.**, Bajdik J., Hódi K.: Felületenlejátszódójelenségekszerepénekvizsgálata a bevonófolyadékokelőállításasorán. Acta Pharm. Hung. 79, 29-34 (2009)
6. **É. Bölcskei,** K. Süvegh, T. Marek, G. Regdon Jr., K. Pintye-Hódi: Testing of the structure of macromolecular polymer films containing solid active pharmaceutical ingredient (API) particles. Rad. Phys. Chem. 80, 799-802 (2011) IF:1.227
7. **É. Bölcskei**, K. Süvegh, T. Marek, G. Regdon Jr., K. Pintye-Hódi: Physicochemical testing of free films containing non-soluble components. Polym. Adv. Technol. 23, 1020-1024 (2012) IF: 2.007
8. **É. Bölcskei**, G. Regdon Jr., T. Sovány, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi: Optimization of preparation of matrix pellets containing Eudragit® NE 30D. Chem. Eng. Res. Des. 90,651-657 (2012) IF: 1.968

ABSZTRAKTOK:

1. J. Bajdik, **É. Bölcskei**, A. Kelemen, P. Szabó-Révész, K. Pintye-Hódi: Technological opportunities to improve the stability of a pigment suspension prepared for coating fluids, 5th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, 27-30 March, 2006.
2. **Bölcskei É.**, Bajdik J., K. Knopp, P. Kleinebudde, Hódi K.: Bevonófolyadékok keverési körülményeinek optimálása, MGYT Gyógyszerkutatási Szimpózium, 2007. november 9-10., Szeged.
3. **É. Bölcskei**, J. Bajdik, J. Müller, K. Knopp, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi: Pretreatment of pigments to prepare liquids for enteric coating, 6th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, 7-10 April 2008.
4. **Bölcskei Éva**, Bajdik János, Joshua Müller, Klaus Knop, Peter Kleinebudde, Hódi Klára: Pigmentek előkezelése bevonófolyadékok és bevont tabletták optimálásához. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV., Budapest, 2009. november 13-15.
5. **Éva Bölcskei**, Géza Regdon Jr., Károly Süvegh, Tamás Marek, Klára Pintye-Hódi: Tracking of physical-chemical properties in free films containing an API, 8th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology 16th to 18th September, 2010 in Graz