



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Gyógyszer technológiai Intézet



Ph.D. értekezés tézisei

POLIMETAKRILÁT TÍPUSÚ MÁTRIXRENDSZEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Korbely Anita

Témavezető:

Prof. Dr. Hódi Klára

Szeged

2013

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Oktatási Program
Programvezető: Prof. Dr. Révész Piroska

Gyógyszertechnológiai Intézet
Témavezető: **Prof. Dr. Hódi Klára**

Korbely Anita

POLIMETAKRILÁT TÍPUSÚ MÁTRIXRENDSZEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Szigorlati bizottság:

Elnök: *Prof. Dr. Erős István, SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai Intézet*
Tagok: *Dr. Antal István, SE Gyógyszerészeti Intézet*
Dr. Zupkó István, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Bíráló bizottság:

Elnök: *Prof. Dr. Báthori Mária, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet*
Opponensek: *Prof. Dr. Zelkó Romána, SE Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi
Szervezési Intézet*
Dr. Ujhelyi Gabriella, sanofi-aventis/Chinoin Zrt.
Tagok: *Dr. Szakonyi Zsolt, SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet*
Dr. Csóka Ildikó, SZTE GYTK Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Szeged

2013

1. BEVEZETÉS

Az új gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése az egyik legfontosabb gyógyszer technológiai kutatási terület, mivel számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a hagyományos gyógyszerformákhoz képest. Az időben és térben szabályozott hatóanyag-leadás célzott, beteg- és betegségközpontú terápiás lehetőséget kínál. Ugyanakkor számos kihívás elé állítja a kutatókat. A modern gyógyszerkutatás egyre inkább az egyénre szabott gyógyszereket részesíti előnyben. Az újabb és újabb kémiai és biológiai gyógyszerjelöltek megjelenésével a hagyományos terápiás eszközök egyre inkább háttérbe szorúlnak. Ez számos előnnyel jár, hiszen a terápiát befolyásoló, betegek közötti élettani és kórélettani különbségek kiküszöbölhetőek. Ugyanakkor a szélesebb körben elérhető, viszonylag költséghatékony, egyben biztonságos és hatásos gyógyszerek irányi igény továbbra is fennáll. A gyógyszerfejlesztés egyik kiemelt célpontja a szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerformák fejlesztése. Ezeket a gyógyszerhordozó rendszereket a már forgalomban lévő gyógyszerhatóanyagok esetén is alkalmazzák. A szabadalmi oltalom vége közeledtével az originális gyógyszerfejlesztők gyakran fordulnak ehhez az eszközhöz, hiszen segítségével a termék életciklusa meghosszabbítható, a generikus gyártók azonos hatóanyaggal történő piacra lépése késleltethető. Az említett gyógyszerhordozó rendszerek alkalmasak a betegek terápiái iránti hűségének erősítésére és a költségek csökkentésére is.

2. CÉLKITŰZÉS

A polimetakrilát típusú polimerek a gyógyszerformulálás gyakran használt segédanyagai. A szabályozott hatóanyag-leadás többféle polimerrel is elérhető. Jelen értekezés olyan szilárd mátrixrendszerek kialakításával és vizsgálatával foglalkozik, amelyek pH- és időben szabályozott hatóanyag-leadást biztosítanak.

Az első fejezet egy antacid hatású tabletták kialakítását írja le, amely pH-függő hatóanyag-leadást biztosít egy gyomornedvben oldódó kationos metakrilát kopolimer alkalmazása révén. A munka két részből állt: az első rész különböző tabletták összetételeket vizsgált, majd a második részben került sor a feldolgozhatóság optimalására. A pH-függő hatóanyag-felszabadulást és megfelelő tabletták tulajdonságokat biztosító összetételt használtuk fel nedves és olvasztásos granulálásra, mivel a kezdetben használt porkeverékek porreológiai tulajdonságai nem voltak ideálisak közvetlen préselésre.

A második fejezet egy gyulladáscsökkentő hatású farmakon kioldódási kinetikáját írja le pH-független, módosított hatóanyag-leadású rendszerekből. A vizsgált mátrixrendszerek különböző gyógyszer technológiai feldolgozási módszerekkel készültek, amellyel célunk az egyes módszerek kioldódásra gyakorolt hatásának tanulmányozása volt. A kapott eredményeket matematikai modellekkel is jellemeztük.

3. I. FEJEZET

A pH-függő mátrixrendszer kialakítását az összetétel és feldolgozhatóság optimalizálásával hajtottuk végre. Kezdetben öt különböző tablettá összetételt vizsgáltunk, majd a legkedvezőbb tulajdonságokkal bírót használtuk fel a feldolgozhatóság granulálással történő optimalizására.

Felhasznált anyagok

Alumínium-hidroxid (AH) használtunk hatóanyagként, amely a gyomorsavval reakcióba lép és a keletkező gélréteg bevonja a gyomor nyálkahártyáját. A gyomor-bél rendszerből nem szívódik fel, viszont alkalmas a gyomor kémhatásának megváltoztatására, továbbá komplexképző tulajdonsága révén befolyásolja más hatóanyagok felszívódását.

A **magnézium-triszilikát (MT)** antacid hatással bíró szervetlen vegyület, amely szintén hatóanyagként szerepelt összetételeinkben. A mellékhatások kiegyensúlyozása érdekében gyakran kombinálják alumínium-hidroxiddal.

A **nátrium-hidrogén-karbonátot (SB)** a tabletták szétesését elősegítő dezintegránsként alkalmaztuk. A gyomorsavval reakcióba lépve szén-dioxid keletkezése mellett veti szét a tablettát, így elsősorban segédanyag funkciója van, de antacid hatással is rendelkezik.

Az **Eudragit® E PO (EE)** dimetil-aminoetil-metakrilát, butil-metakrilát és metil-metakrilát alkotta kationos kopolimer. pH=5-ig gyomornedvben oldódik, így programozott gyógyszerleadásra képes. Filmképző sajátsága miatt gyakran használják bevonatok kialakítására, de 10–50%-os koncentrációban közvetlen préseléssel előállított tabletták kötőanyagként is számításba jöhet.

A **polietilén-glikol (PEG) 2000** vízdékony polimer, alacsony olvadáspontja (45-50°C) miatt olvasztásos granulálás kötőanyagként is használható.

1. rész

A kísérletek során hét különböző összetételt vizsgáltunk, amelyek azonos arányban tartalmazták a két hatóanyagot, de az EE mennyiségének csökkenésével az SB tartalom növekedett az összetételekben. A két szélsőértéket azok az összetételek jelentették, amelyek vagy kizárólag hatóanyagokból álltak, vagy az SB legnagyobb mennyisége mellett a legkevesebb EE-t tartalmazták. Mindkét összetétel alkalmatlan volt a közvetlen préselésre, mert a tabletták sapkásodtak.

a) A porkeverékek vizsgálata

Porreológiai vizsgálatok

A porkeverékek folyási tulajdonságainak vizsgálata jelentős szereppel bír, hiszen fontos információkat szolgáltat a porok és porkeverékek tablettázáskori viselkedéséről. Amennyiben egy porkeverék rossz folyási tulajdonságokkal rendelkezik, akkor a töltés pontossága és ennek következtében a tabletták hatóanyag-tartalma ingadozni fog. Porkeverékeink összetételtől függetlenül rossz folyási sajátságokkal rendelkeztek, amelyet a folyás vizsgálata során alkalmazott kevertetés és a 20% feletti Carr index is bizonyított.

Vízfelvevő képesség

A vízfelvevő képesség befolyásolja a gyógyszer technológiai formulációk használhatóságát és feldolgozhatóságát. Ezért mind a kiindulási anyagokat, mind a porkeverékeket vizsgáltuk e sajátságra, amelyet az Enslin számmal jellemeztünk (1 g poranyag által felvett víz mennyisége ml-ben).

Gélképző tulajdonsága révén az alumínium-hidroxid mutatta a legnagyobb vízfelvevő képességet. Részben ezt a tulajdonságát használjuk fel a gyógyszerészeti alkalmazás során is. Az EE vízfelvétele elhanyagolható, az SB szintén kis mennyiségű vizet kötött meg. Porkeverékek esetében az EE mennyiségének növelése kisebb vízfelvételt eredményezett. A vízfelvétel növekedett, amint a vízzel jobban nedvesedő SB mennyisége emelkedett az összetételekben.

pH-módosító potenciál

A készítmény alkalmazhatóságának szempontjából fontos megvizsgálni, milyen mértékű kémhatásváltozást okoz az adott dezintegráló közegben. A porkeverékeket különböző pH-jú

vizsgálófolyadékokba ($1,2\pm 0,1$; $2,0\pm 0,1$; $2,5\pm 0,1$; $3,0\pm 0,1$) helyeztük, majd 20 perc folyamatos kevertetés után megmértük az oldat pH-ját.

Az antacid hatás révén jelentős változás következett be az oldatok kémhatásában. Leginkább azok a keverékek okoztak változást, amelyek nagyobb arányban tartalmaztak SB-t. Számottevő változás az eleve nagyobb pH-jú oldatok esetében történt.

b) Mátrixtabletták vizsgálata

A mátrixtablettákat közvetlen préssel, három különböző préserő (5 ± 2 kN, 15 ± 2 kN, 25 ± 2 kN) alkalmazásával állítottuk elő.

Tabletták geometriája és mechanikai tulajdonságai

A tabletták geometriáját a magasság és átmérő mérésével jellemeztük. A nagyobb préserő vagy nagyobb SB tartalom csökkentette a tabletták magasságát. Az utóbbi megfigyelés részben a megnövekedett töltési sűrűséggel indokolható.

A tabletták mechanikai szilárdságának jellemzésére a törési szilárdságot és kopási veszteséget használjuk. Nagyobb SB tartalom mellett megnövekedett kopási veszteséget tapasztaltunk. Összetételtől függetlenül a nagyobb préserő alkalmazása kisebb kopási veszteséggel járt, azonban a kopási veszteség értékei minden esetben a Gyógyszerkönyv által előírt 1%-os határérték alatt maradtak.

Dezintegrációs vizsgálat

Négy különböző pH-val rendelkező vizsgáló folyadékot (1,2; 2,0; 2,5; 3,0) használtunk a tabletták dezintegrációjához szükséges idő meghatározására. Mivel az alkalmazott hatóanyagok megváltoztatták a folyadékok kémhatását, az állandó pH biztosítása érdekében 20 percenként cseréltük a közeget.

A dezintegráló folyadék kémhatását növelve a dezintegrációhoz szükséges idő megnyúlt. Nagyobb préserővel készült tabletták dezintegrációs ideje hosszabb volt, és a várakozásokkal ellentétben az SB tartalom növekedése lelassította a tabletták szétesését. Feltehetően a hatóanyagok alkalikus miliót alakítottak ki a tablettamag körül, amely megakadályozta a mátrix további erózióját. Azonban az a tabletták, amely legnagyobb mennyiségben tartalmazott SB-t és a legkisebb préserőn készült, minden esetben eltért a megfigyelt tendenciától.

c) Összefoglalás

A pH-függő EE alkalmazása antacid hatású tabletták megfelelő dezintegrációját biztosította különböző pH-jú oldatokban. pH=2 felett a hatóanyagok felszabadulása jelentősen lecsökkent, pH=3 oldatban a dezintegrációhoz szükséges idő olyannyira megnyúlt, hogy a tablettákból további hatóanyag már nem szabadult fel.

2. rész

Az 1. részben tárgyalt porkeverékek porreológiai tulajdonságai nem voltak ideálisak közvetlen préseléshez, ezért szemcseméret-növelő eljárást alkalmaztunk. A feldolgozhatóság javítása során azt az összetételt használtuk, amely korábban megfelelő pH-függő szétesést mutatott.

a) Granulálás elővizsgálatok céljából

A granulálás módszerének optimalása előtt a különböző granulálási módszerek folyási tulajdonságokra, vízfelvételekre és dezintegrációra gyakorolt hatását tanulmányoztuk.

Nedves és olvasztásos granulálás

A nedves granulálás oldószereként etanolt és tisztított vizet alkalmaztunk. Az EE etanolban oldódik, vízben gyakorlatilag oldhatatlan. A granulálást örvényáramú granulátorban végeztük.

Az olvasztásos granulálás szintén örvényáramú granulátorban zajlott, amelyhez köpennyel ellátott tartályt használtunk. A granulálás hőmérséklete 70°C volt, amely magasabb, mint az EE üvegesedési hőmérséklete (~48°C).

Termoanalitikai vizsgálat

A felhasznált hatóanyagok és a mátrixképző polimer hőstabil, azonban az SB melegítés hatására bomlást szenvedhet, ezért differenciál pásztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálatnak vetettük alá az SB-t, amely ~90°C körül mutatott bomlásra utaló jelet, míg a granulálás hőmérsékletén hőhatás miatt bekövetkező jelenséget nem tapasztaltunk.

Granulátumok vizsgálata

Az alkalmazott oldószertől függetlenül valamennyi nedves granulálással előállított minta jó folyási tulajdonságokkal rendelkezett, a termékek vízfelvevő képessége jelentősen megnövekedett.

Dezintegráció vizsgálata

A feldolgozhatóság javítása mellett célunk volt a tabletták pH-függő dezintegrációjának fenntartása. Négy különböző pH-jú dezintegráló folyadékban végeztük el a vizsgálatot, amely során a nedves granulálással előállított minták 1–4 perc alatt dezintegrálódtak függetlenül a közeg kémhatásától. Ezzel szemben az olvasztásos granulálás megtartotta a tabletták pH-függő szétesését.

Összefoglalás

A nedves granulálás nagymértékben javította a porkeverékek folyási tulajdonságait, ugyanakkor a pH-függő szétesés teljes mértékben megszűnt. Az olvasztásos granulálás nem hozott jelentős javulást a porreológiai tulajdonságokban, azonban a granulátumokból préselt tabletták megőrizték a pH-függő tendenciát dezintegrációjuk során.

b) Az olvasztásos granulálás optimalálása

Az olvasztásos granulálás optimalálása során célunk volt a granulátumokból készült tabletták pH-függő dezintegrációjának megtartása, ezzel egyidejűleg a granulátumok folyási tulajdonságainak javítása. Az elővizsgálatok során alkalmazott porkeveréket PEG 2000-rel egészítettük ki: az összetételek növekvő mennyiségben tartalmazták a PEG 2000-et. A szélsőséges formulációkban vagy csak EE-t vagy csak PEG 2000-et használtunk.

Granulátumok vizsgálata

A PEG 2000 egyre nagyobb mennyiségben történő alkalmazása hozzájárult a jobb folyási tulajdonságok kialakulásához. A PEG 2000-et nélkülöző keverék nem mutatott jelentős változást a folyási és tömöríthetőségi vizsgálatok során, vízfelvétele azonban szignifikánsan megnövekedett ($p < 0,05$). A granulátumokban a polimerek sajátosságai kerültek előtérbe, így a vízfelvétel csökkent. Valamennyi vizsgált paraméterben kedvezőtlen értékeket kaptunk, amennyiben az összetétel nem tartalmazott EE-t.

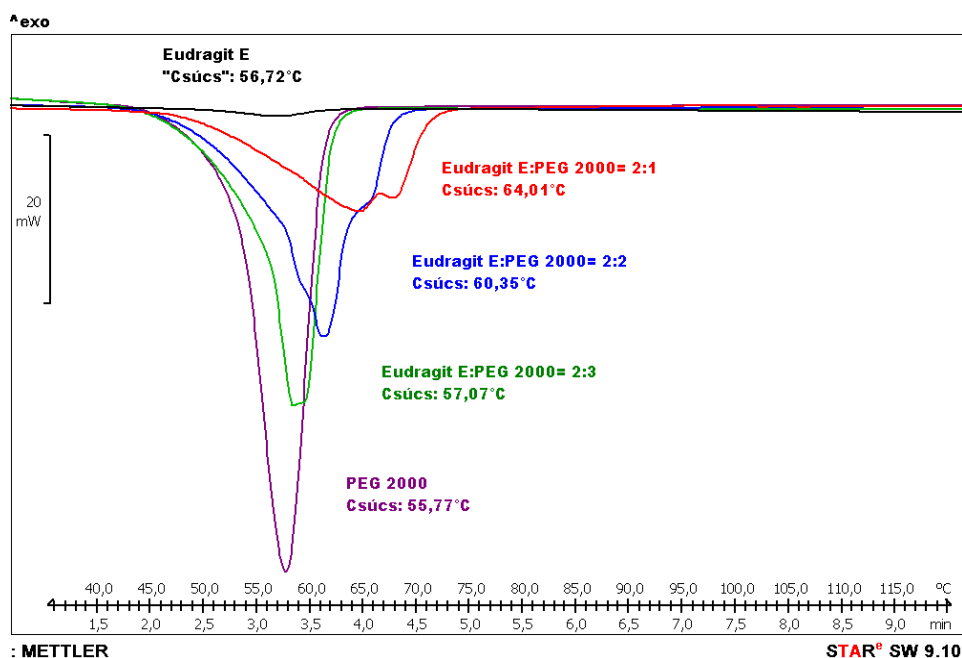
Tabletták vizsgálata

Az olvasztásos granulálással előállított termékekből 15 ± 2 kN préserővel készítettünk tablettákat. A PEG 2000 növelte a tabletták mechanikai szilárdságát, amennyiben EE is jelen volt. A mátrixképző nélküli minták gyenge mechanikai szilárdsággal rendelkeztek, a kopási veszteség vizsgálata során a tabletták széttörték.

A tabletták dezintegrációja pH-függő tendenciát mutatott. A PEG 2000 alkalmazása növelte a dezintegrációhoz szükséges időt, a leghosszabb szétesési időt a legnagyobb PEG 2000 koncentráció mellett tapasztaltuk. A legkedvezőbb sajátságokkal azok az összetételek rendelkeztek, amelyek mind PEG 2000-et, mind EE-t tartalmaztak. Következésképpen DSC és szilárd fázisú NMR spektroszkópiás vizsgálatokat végeztünk a polimerek közötti lehetséges fizikai-kémiai interakció feltérképezésére.

Termoanalitikai vizsgálat

A DSC vizsgálatok alapján kémiai interakciót feltételeztünk a polimerek között. A granuláláskor alkalmazott hőmérséklet nem volt kellően magas ahhoz, hogy a polimerek között lezajló folyamat befejeződjön, ehhez valószínűleg 80°C feletti hőmérséklet lenne szükséges, de ekkor már számolni kell az SB hőbomlásával. A legkedvezőbb tulajdonságokkal bíró összetétel egységes csúcsot mutatott a DSC görbén a granulálás hőmérsékletén.



1. ábra: Polimerek és keverékek DSC görbéje

Szilárd fázisú NMR spektroszkópia

A polimerek szerkezeti változásainak igazolására szilárd fázisú NMR (mágneses magrezonancia) vizsgálatokat végeztünk. A vizsgálat során a 2D ^1H - ^1H és ^1H - ^{13}C korrelációs mérések nem utaltak az EE és PEG 2000 jelentős keveredésére, azonban az 1D ^{13}C MAS (mágikus szögű forgás) mérések alapján a granulálás kissé megváltoztatta a polimerek szerkezetét. Kristályos PEG 2000 már nem volt jelen a granulátumokban, szerkezete megváltozott a köztitermékekben. Az NMR vizsgálat alapján elmondható, hogy a polimerek a határfelületen keveredtek. A granulátumok és a kiindulási anyagok spektrumainak különbségei szolgáltattak magyarázatot a granulátumok kedvező mechanikai és szétesési tulajdonságaira.

c) Összefoglalás

A PEG 2000 alkalmazásával megfelelő köztitermékeket hoztunk létre olvasztásos granulálással. Ugyanakkor a granulátumokból préselt tabletták megtartották a pH-függő dezintegrációra irányuló tendenciát. pH=3-as közegben a dezintegrációs idő olyannyira megnyúlt, hogy a teljes szétesés már nem következhet be a gyomor ürülése miatt.

4. II. FEJEZET

Ebben a fejezetben 5-aminoszalicilsavat tartalmazó mátrixrendszer vizsgálatát mutatjuk be. Az előállított tabletták időben szabályozott hatóanyag-leadást biztosító, kis és nagy permeabilitással rendelkező polimereket tartalmaztak. Egyéb segédanyagokat nem használtunk annak érdekében, hogy egyértelmű képet kapjunk az egyes feldolgozási módok hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatásáról.

Felhasznált anyagok

5-aminoszalicilsavat (5-ASA) használtunk modell hatóanyagként, amely egy helyileg ható, enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa elsővonalbeli kezelésére használt gyulladáscsökkentő szer. Az orálisan alkalmazott 5-ASA gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik a vékonybélből. A mellékhatások gyakorisága a felszívódás megakadályozásával csökkenthető, ezért colonterápiás formulációk javasoltak.

Eudragit® RS (E RS) és Eudragit® RL (E RL) polimetakrilát kopolimerek szolgáltak mátrixképzőként. Kémiaiailag mindkét kopolimer etil-akrilátból, metil-metakrilátból és kis mennyiségű, kvaterner ammóniumcsoportokkal rendelkező metakrilsav észterből épül fel. Az ammóniumcsoportok sói felelősek a polimerek permeabilitásáért. A vizsgált polimerek vízben oldhatatlanok, de a belőlük készült mátrixok pH-függetlenül duzzadnak. Az E RL nagyobb permeabilitással bír, mint az E RS. A polimereket por és vizes diszperzió formájában dolgoztuk fel.

a) Mátrixtabletták előállítása

A mátrixtabletták előállítása négyféle módszerrel történt: közvetlen préselés (DC), a hatóanyag előzetes nedves granulálása vízzel, polimerek alkalmazása a tabletták külső fázisában (G5ASA), a hatóanyag és polimerek előzetes nedves granulálása vízzel (G), a hatóanyag nedves granulálása a polimerek vizes diszperziójával (GD). Módszerenként ötféle tabletták összetételét vizsgáltunk, amelyek permeabilitásukban tértek el egymástól. A tablettákat hidraulikus préssel állítottuk elő. A közvetlen préselés a granulálással feldolgozott minták összehasonlítási alapjául szolgált.

b) A mátrixrendszerek jellemzése

Nedvesedési peremszög mérése

A nedvesedési peremszög és közvetett módon a felületi szabadenergia meghatározása az anyagok nedvesedési tulajdonságairól szolgáltat információt. Jelentősége kiemelt, hiszen a szilárd anyagok nedvesedése és annak mértéke hatással van a kioldódásra, hiányában a hatóanyag kioldódása nem jön létre. A peremszögek meghatározásakor poláros (tisztított víz) és apoláros (dijódmétán) folyadékokat használtunk. A mért adatokból a felületi szabadenergia és szétterülési együttható került kiszámításra.

Az eredmények az 5-ASA poláris voltát mutatták. A polaritás mértéke nem csökkent jelentősen akkor sem, amikor a vizsgált komprimátumok 1:1 arányban tartalmaztak hatóanyagot és vízben oldhatatlan mátrixképző polimert. A szétterülési együttható alapján elmondható, hogy a polimerek terülnek szét az 5-ASA felületén, habár a finom polimerszemcsék nem képesek teljes mértékben beborítani a nagy felülettel rendelkező hatóanyag kristályait. Következésképpen a polimer nem tudja jelentős mértékben megváltoztatni a hatóanyag polaritását.

Vízfelvevő képesség

Az előzetes nedves granulálással előállított tabletták (G), amelyek a belső fázisban tartalmazták a polimereket, jóval gyorsabb vízfelvételt mutattak, mint a vizes diszperziókkal előállított minták (GD). A nedvesedés egyenletesebben következett be, míg a diszperzióval készült minták tömörebb szerkezetük miatt lassabban és lépcsőzetesen kötötték meg a vizet. Az utóbbi mintákban a polimerek hidrofób karaktere került előtérbe, a nedvesedés során mutatott viselkedés összhangban volt a kioldódás során tapasztalt kinetikával.

Kioldódási vizsgálat és matematikai modellezés

A gyógyszerhordozó rendszerből történő hatóanyag-kioldódás vizsgálata nemcsak a Gyógyszerkönyvek előírása, de kulcsfontosságú szerephez jut a hatósági engedélyezés és a hatékonyság bizonyítása során is. A kioldódás vizsgálata pH=6,8 foszfátpufferben történt 8 órán keresztül. Ezt követően matematikai modellekkel jellemeztük az 5-ASA kioldódási kinetikáját. A közvetlen préseléssel előállított mátrixrendszerek (DC) közül a nagyobb permeabilitással rendelkezők gyorsabb kioldódást biztosítottak. Ezzel szemben a kisebb permeabilitással bírók elnyújtott hatóanyag-felszabadulást okoztak, amely nem volt teljes a

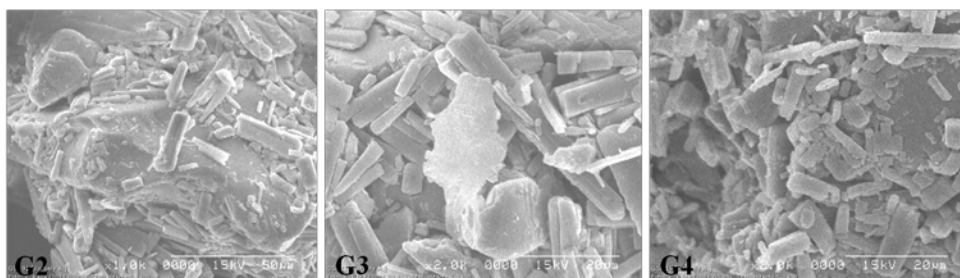
vizsgálat időtartama alatt. Csupán a hatóanyag nedves granulálása (G5ASA) nem okozott jelentős változást a hatóanyag-felszabadulás tekintetében, a kinetika a közvetlen préssel előállított tablettákéhoz hasonló profilt mutatott. Mindkét feldolgozási módszer igazolta, hogy a kis permeabilitású rendszerek, beleértve az azonos mennyiségben alkalmazott kis és nagy permeabilitású polimert tartalmazó tablettákat is, a Korsmeyer–Peppas modellt követték. Nagyobb permeabilitás esetén a Hopfenberg modell írta le a felszabadulás kinetikáját.

A nedves granulálás (polimerek a belső fázisban; G) nem várt fordulatot hozott. Valamennyi formuláció gyorsabban szabadította fel a hatóanyagot a korábbiakban tapasztaltakhoz képest. A kis permeabilitással rendelkező tablettákra továbbra is a Korsmeyer–Peppas által leírt modell érvényesült, ugyanakkor nagyobb permeabilitás esetén a liberáció hirtelen, robbanásszerűen zajlott, és a kioldódási görbékre nem tudunk matematikai modellt illeszteni.

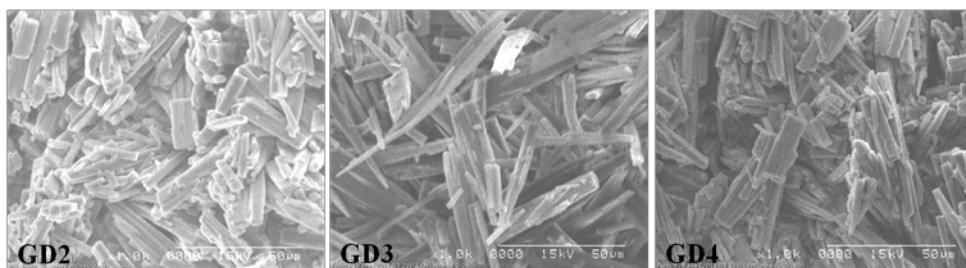
Vizes diszperziók alkalmazásakor (GD) a diszperzió nemcsak a polimermátrix vázaként, de a granulátumok kötőanyagaként is szolgált. Valamennyi összetétel, permeabilitástól függetlenül késleltette a hatóanyag felszabadulását, amelynek mértéke mintegy 50%-kal csökkent a közvetlen préssel előállított tabletták kioldódási arányához képest. Minden összetétel a Korsmeyer–Peppas modellt követte a kioldódás során.

Morfológiai vizsgálat

A pásztázó elektronmikroszkóppal készült képek polimerek alkotta amorf hálózatot tártak fel. Polimer diszperziók alkalmazásakor (GD) az 5-ASA kristályok egy kis részét borította polimer, hiszen a mátrixképző csak kis mennyiségben, film formájában volt jelen. A vizes diszperziók száradást követően filmet képeztek a granulátumszemcsékben, amelyek így tömör szerkezetet kaptak és nyújtott hatóanyag-leadást eredményeztek. A film kialakulásának folyamata nem vagy csak részlegesen zajlott le azokban a mintákban, ahol a polimer szilárd formában volt jelen, hiszen nem állt rendelkezése elegendő idő és nedvesség a polimerláncok teljes szolvatációjához. Így nem jöhettek létre olyan kötések sem, amelyek az 5-ASA felszabadulását késleltethették volna annak ellenére, hogy ebben az esetben nagyobb mennyiségű polimer állt rendelkezésre.



2. ábra: Nedves granulálással készült minták (G) szerkezete



3. ábra: Polimer diszperzióval készült granulátumok (GD) szerkezete

c) Összefoglalás

A polimetakrilát típusú, vízben nem oldódó polimerek alkalmazása mátrixtablettákban bizonyíték arra, hogy a polimerek önmagukban nem garantálják a szabályozott hatóanyag-leadást, a gyógyszer technológiai feldolgozási módszerek hatását is tanulmányozni kell egy-egy formuláció tervezésekor. A hatóanyag nedves granulálása nem változtatta meg jelentős mértékben a kioldódást a közvetlen préselelnél tapasztaltakhoz képest. Azonban ha a nedves granulálás már a polimereket is érintette, akkor a kioldódás felgyorsult. Ezzel szemben a vizes diszperziók, amelyek egyidejűleg a kötőanyag szerepét is betöltötték, elnyújtották a kioldódást, tehát e feldolgozási mód javasolható, amennyiben késleltetett vagy nyújtott hatóanyag-leadást várunk el a készítménytől. A kis permeabilitású rendszerek jellemzően a Korsmeyer–Peppas modell szerint, diffúzióval szabadították fel a hatóanyagot, míg a nagyobb permeabilitással rendelkező mintákra a Hopfenberg modell volt alkalmazható, ahol nagyobb mértékű felületi erózió játszódott le. E megfigyeléstől a diszperzióval készült minták tértek el: valamennyi összetétel a Korsmeyer–Peppas modellt követte.

5. ÖSSZEGZÉS, ÚJDONSÁG, GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁG

Polimetakrilát típusú kopolimerek alkalmazhatóságát vizsgáltuk orálisan alkalmazott, szilárd mátrixrendszerekben, amelyek a gyomor-bél rendszer kezelésére használt helyileg ható farmakonokat tartalmaztak. Az antacid mátrixtabletták kialakítására gyomorsavban oldódó, pH-függő mátrixképző polimert használtunk, amely elsősorban filmképzőként nyer alkalmazást. A másik rendszer colonterápiás készítmények alapjául szolgálhat. A vizsgálat elsődleges célja a dezintegrációs idő, illetve a kioldódási profilok tanulmányozása volt polimetakrilát kopolimereken (Eudragit[®]) alapuló mátrixokból. Továbbá vizsgáltuk a granulálási módszerek hatását, amelyek a kiindulási porkeverékek tulajdonságainak javítására irányultak.

Összefoglalva a munka újdonságértéke és gyakorlati alkalmazhatósága a következőkben áll:

- Inger által szabályozott antacid hatású mátrixtabletták előállítására történt. A kereskedelmi forgalomban kapható készítményekkel szemben a hatóanyagot csak megfelelően alacsony kémhatású gyomortartalom mellett szabadítják fel. Amennyiben a pH növekszik, a felszabadulás lelassul, csökkentve a mellékhatások kialakulásának lehetőségét.
- A második fejezet a pH-független, duzzadó polimerek alkalmazhatóságát vizsgálta időben szabályozott hatóanyag-leadást biztosító rendszerekben. A kapott eredmények időben szabályozott colonterápiás rendszerek tervezésekor hasznosíthatóak, amelyek nagy hatóanyag-tartalommal rendelkeznek és a kedvezőtlen porreológiai tulajdonságok miatt feldolgozást igényelnek.

Mindkét fejezetben a gyógyszertechnológiában rendszeresen alkalmazott granulálási módszereket alkalmaztuk, amelyek hatása kevésbé ismert, ugyanakkor jelentős mértékű változást indukálhat. Tanulmányunkban a polimetakrilát kopolimerek feldolgozásakor bekövetkező viselkedésbeli változásaival alapvető összefüggésekre kívántuk felhívni a figyelmet.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I** J. Bajdik, **A. Korbely**, K. Pintye-Hódi:
Formulation of intelligent tablets with an antacid effect
Pharmaceutical Development and Technology, 14(5), 471–475, 2009 IF:0.895
- II** J. Bajdik, **A. Korbely**, K. Pintye-Hódi:
Evaluation of phenomena occurring during the preparation of matrix granules by the hot melt technique
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 104, 241–247, 2011 IF:1.604
- III** **A. Korbely**, A. Kelemen, P. Kása Jr., K. Pintye-Hódi:
Effects of processing on the release profiles of matrix systems containing 5-aminosalicylic acid
AAPS PharmSciTech, 13(4), 1341–1347, 2012 IF:1.432

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

- I** **Korbely A.:** Antacid hatású mátrixtabletták formulálása és vizsgálata
Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, 2008
- II** J. Bajdik, **A. Korbely**, K. Pintye-Hódi: Formulation of matrix tablets with an antacid effect
6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, 2008
- III** **Korbely A.:** Antacid hatású mátrixtabletták előállításukból
Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, 2009

- IV Korbely A.:** Antacid hatású intelligens mátrixtabletták előállítása és vizsgálata
A Magyar Tudomány Ünnepe, Szeged, 2009
- V Korbely A., Bajdik J., Hódi K.:** Antacid hatású intelligens tabletták formulálása
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV (CPhH), Budapest, 2009
- VI A. Korbely, K. Pintye-Hódi:** Role of the surface free energy in the preparation of granules and in the selection of a suitable device
8th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Graz, Austria, 2010
- VII Korbely A., Hódi K.:** Mátrixképző polimerek hatása meszalazin-tartalmú granulátumok sajátságaira
XVI. Gyógyszer technológiai Konferencia és VIII. Gyógyszer az ezredfordulón Konferencia, Siófok, 2010
- VIII A. Korbely, É. Bölcskei, K. Pintye-Hódi:** Preparation of matrix systems with time-controlled release
Oral Controlled Release Dosage Forms with Eudragit[®] (Workshop), Budapest, 2011
- IX Korbely A.:** Colenterápiára szánt mátrixrendszerek előállítása
X. Clauder Ottó Emlékverseny, Budapest, 2011