

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai Intézet

Ph.D. értekezés tézisei

**A felületi szabadenergia hatása az előállított
pelletek paramétereire**

Tüske Zsófia

Szeged
2006

Bevezetés

A szilárd gyógyszerformák (pl. pellet, tableta, kapszula, draszté) a terápiában a leggyakrabban alkalmazott és a gyógyszeriparban a legnagyobb mennyiségben előállított gyógyszerkészítmények, ezért az előállításuk során fellépő kedvezőtlen jelenségek és ezek megoldása kiemelt szerepet tölt be a gyógyszergyártásban. Az önálló gyógyszerformaként is alkalmazott, illetve további feldolgozást igénylő köztiterméként előállított granulátumok, pelletek paramétereit befolyásoló faktorok megismerése, a paraméterek optimalizálása még nem lezárt kérdéskör. Számos befolyásoló tényező szerepe ismert, de bizonyos faktorok hatása még nem teljes mértékben tisztázott.

Pelletkészítés során fontos a felépítő ható- és segédanyagok tulajdonságainak ismerete. A szilárd anyagok nedvesedése, felületi szabadenergiája meghatározó jelentőségű fizikai-kémiai paraméter. Az információk ezen típusa segíthet a szemcsék között és a szemcsék felületén létrejövő interakciók és kompatibilitás ismeretében a megfelelő komponensek kiválasztásában.

A felületi energia ismerete nagy jelentőséggel bír számos technológiai művelet során (porkeverés, granulálás, pelletkészítés, tablettázás, filmbevonás) a porok, porkeverékek szemcséinek egymáshoz való viszonyának megértésében, valamint a készülékek, eszközök felületén létrejövő interakciók megismerésében. Pelletkészítés alkalmával megfelelő mechanikai szilárdsággal rendelkező termék előállítása a cél, mely ellenáll a további feldolgozás (kapszulába töltés, bevonás) során fellépő mechanikai behatásoknak.

Célkitűzés

A rossz folyási tulajdonságokkal rendelkező metronidazolból, mint modell hatóanyagból állítottunk elő pelleteket centrifugál-granulátorral. A jellegzetes nagy, hasáb alakú kristályokat nem vetettük alá semmiféle kezelésnek (pl. őrlés) mely a felületet és így a felület fizikai-kémiai sajátosságait befolyásolhatta volna. A felületi szabadenergia nedves granulálásban betöltött szerepével számos szerző foglalkozott, többnyire kétkomponensű rendszerek vizsgálatán keresztül (egy porkomponens + egy kötőanyag). Ezen publikációk egy adott modell anyag esetén az alkalmas kötőanyag kiválasztására irányultak.

A pelletek felépülése során a szétterülési együttható, az adhéziós és kohéziós munka, a szemcseméret, valamint az alkalmazott kötőanyag mennyisége egyaránt meghatározó jelentőségű. Egy porkomponens és kötőanyag rendszer esetében a szétterülési együttható és a pellet paraméterek (elsősorban a friabilitás) között közvetlen összefüggés tapasztalható. Többkomponensű összetétel esetén a segédanyagok megválasztása egy adott hatóanyag feldolgozásához összetett feladat, számos befolyásoló tényező létezik.

Jelen munka céljai az alábbiak voltak:

A felületi szabadenergia mint fontos fizikai-kémiai paraméter szerepének irodalmi áttekintése a szilárd perorális gyógyszerformák fejlesztése során, különös tekintettel a nedves granulálás területén.

A felületi szabadenergia befolyásoló szerepének tanulmányozása egykomponensű illetve két komponensből álló porkeverékekből történő felépítéses pelletelőállítás során.

A munka első részében célunk a felületi szabadenergia befolyásoló szerepének tanulmányozása volt a megfelelő segédanyag kiválasztásában két komponensből álló porkeverékekből történő felépítéses pelletelőállítás során (hatóanyag - segédanyag - kötőanyag rendszerek). A *porkeverékek* felületi szabadenergiáját vizsgáltuk.

A munka második részében arra a kérdésre kerestünk választ, hogy függ-e adott kétkomponensű porkeverék felületi energiája az alkalmazott komponensek arányától. Továbbá a szemcsék között fellépő adhéziós és kohéziós erők hogyan befolyásolják a szemcsék között fellépő interakciókat a komponensek arányának függvényében. A *porkeverékek* felületi szabadenergiáját határoztuk meg.

A harmadik cél annak vizsgálata volt, hogy különböző hatóanyag – segédanyag arányú kétkomponensű porkeverékekből előállított pellet paraméterei és a keverékek tulajdonságai között található-e összefüggés.

Felületi szabadenergia

A szilárd felületek felületi szabadenergiája származtatható azon peremszög értékekből, amelyeket különböző folyadékok képeznek az adott vizsgálandó felületen. Mivel ugyanaz a vizsgálati folyadék különböző szilárd anyagok felületén különböző módon viselkedik, eltérő nedvesedési szöggel rendelkező cseppet képez, illetve különböző folyadékok adott felületen eltérő nedvesedési szöveget alkotnak.

Egy anyag felületi szabadenergiája az a szabadenergia változás, amely a felület egy egységnyi növelésekor bekövetkezik. A szilárd anyagok felületi szabadenergiáját általában γ_s -sel jelöljük (mN/m).

A Wu módszer szerint a felületi szabadenergia egy diszperziós (d) és egy poláros (p) részből tevődik össze ($\gamma_s = \gamma_s^d + \gamma_s^p$). A módszer lehetővé teszi két különböző folyadékban meghatározott nedvesedési peremszög (Θ) felhasználásával a szilárd anyagok felületi szabadenergiájának (γ_s) meghatározását. A folyadékok felületi feszültsége ($\gamma_l = \gamma_l^d + \gamma_l^p$) ismert és így a két ismeretlen (a szilárd anyag diszperziós (γ_s^d) és poláris komponense (γ_s^p)) két egyenlettel (amely a két különböző folyadékban történt mérés eredményeit tartalmazza) határozható meg (1):

$$(1 + \cos \Theta)\gamma_l = \frac{4(\gamma_s^d \gamma_l^d)}{\gamma_s^d + \gamma_l^d} + \frac{4(\gamma_s^p \gamma_l^p)}{\gamma_s^p + \gamma_l^p} \quad (1)$$

A felületi szabadenergiából számolható paraméterek

A felületi energia komponenseit felhasználva az egyik anyag szétterülése a másikon (S_{12}) számítható (2):

$$S_{12} = 4 \left[\frac{\gamma_1^d \gamma_2^d}{\gamma_1^d + \gamma_2^d} + \frac{\gamma_1^p \gamma_2^p}{\gamma_1^p + \gamma_2^p} - \frac{\gamma_1}{2} \right] \quad (2)$$

A kohéziós (W_c) és adhéziós munka (W_a) valamint a felületi szabadenergia egymásból számolható (3, 4):

$$W_c = 2\gamma_s \quad (3)$$

$$W_a = 4 \left[\frac{\gamma_1^d \gamma_2^d}{\gamma_1^d + \gamma_2^d} + \frac{\gamma_1^p \gamma_2^p}{\gamma_1^p + \gamma_2^p} \right] \quad (4)$$

Anyagok és módszerek

Anyagok

Metronidazol (Ph. Eur. 4.). A vizsgálatokhoz használt rossz vízdékonyságú modell hatóanyag, mely számos anaerob fertőzés kezelésére alkalmas. Jellegzetes sárgásfehér hasáb alakú kristályok.

Hidroxi-propil-cellulóz (Klucel LF) (Hercules Inc., USA). A cellulóz propilén-glikol-étere. 38 °C alatti hőmérsékletű vízben tisztán oldódik, kolloidoldatot képez. Oldatát nedves granuláláskor kötőanyagként alkalmazzák.

Kukoricakeményítő (Ph. Eur. 4.). α -glükózmolekulákból felépülő poliszacharid, amilóz és amilopektin alkotja. Szagtalan, íztelen, finom fehér por. Kis szférikus szemcsék, melyek alakja és mérete jellegzetes. Szilárd gyógyszerformák segédanyagaként töltő-, kötő- és dezintegrálószerként alkalmazzák tablettá összetételekben.

Mikrokristályos cellulóz (Vivapur 101) (Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., Rosenberg, Németország). Tisztított, részlegesen depolimerizált cellulóz. Perorális gyógyszerkészítmények gyakori alkotója, elsősorban mint kötő- valamint töltőanyag.

α -Laktóz monohidrát (Ph. Eur. 4.). Fehér, vagy fehéres kristályos részecskék vagy por. Természetes glükóz és galaktózmolekulákból felépülő diszacharid. Szilárd gyógyszerformák töltőanyaga.

A nedvesedési peremszög méréséhez *glicerint* (Riedel-de Haën AG, Németország) ($\gamma^d = 32,0$ mN/m, $\gamma^p = 31,7$ mN/m) és *dijodometánt* (Sigma, Németország) ($\gamma^d = 50,8$ mN/m, $\gamma^p = 0$ mN/m) használtunk.

Módszerek

A *nedvesedési peremszög* mérések “Wilhelmy-lemez” és “sessile-drop” módszerrel történtek. A préselvények Specac hidraulikus prés (Anglia) segítségével készültek. A “Wilhelmy nedvesedési szög”

meghatározása Krüss K12 Tensiometer alkalmazásával Krüss tensiometer software (Németország) segítségével történt. A “Sessile-drop nedvesedési szög” mérése cseppkontúr analízáló berendezéssel történt (OCA 20 Dataphysics Instruments GmbH, Fielderstadt, Németország).

A szemcseméretet és a szemcseméret eloszlást Laborlux S fénymikroszkóp és Quantimet 500 MC (Q 500 MC) képanalizáló rendszer (Leica Cambridge Ltd., Cambridge, UK) használatával végeztük.

A pelleték centrifugál-granulátorban (Freund CF-360, Japán) készültek. A porkomponensek keverését Turbula mixerben (Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Basel, Svájc) (50 rpm, 10 perc) végeztük. Minden összetétel esetén Klucel LF 10%-os vizes oldatát alkalmaztuk.

A porkeverékeket és a pelleték szerkezetét pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltuk (SEM) (Hitachi 2400 S, Hitachi Scientific Instruments Ltd., Tokió, Japán).

A kopási veszteség meghatározása 5 g pellet és 12 g rozsdamentes acélgolyó (8 mm átmérőjű) 122 ml-es tartályba helyezésével, majd a tartály Turbula mixerbe helyezésével történt (50 rpm for 2 min). A százalékos veszteséget mértük.

A pelleték törési szilárdságát és a deformációs folyamatát egy módosított törési szilárdság vizsgáló készülékkel mértük. (Intézetben kifejlesztett.)

A laza és tömör sűrűséget STAV 2003 Stampfvolumeter (Engelsmann A.G., Luwigshafen, Németország) alkalmazásával határoztuk meg.

A porozitást az alábbi egyenlet alapján határoztuk meg:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{tap}}}{\rho_p} * 100 \quad (5)$$

ahol ε , ρ_{tap} és ρ_p a porozitás, a tömör sűrűség és a piknométeres sűrűség. A piknométeres sűrűséget Quantachrome SPY-2 sztereopiknométerrel (Quantachrome Corp., Syosset, New York, USA) határoztuk meg.

A minták tömöríthetőségét STAV 2003 Stampfvolumeterrel vizsgáltuk és a Kawakita egyenlet felhasználásával értékeltük.

A statisztikai értékeléshez SPSS for Windows 9.0 csomagot használtunk.

Eredmények, értékelés

A felületi szabadenergia szerepe a megfelelő segédanyag kiválasztásában

A felületi energia szerepe a megfelelő segédanyag (töltőanyag) kiválasztásában 4 pelletmintán keresztül kerül bemutatásra. Az 1. minta csak hatóanyagot tartalmaz, a többi minta hatóanyagot (75%) és segédanyagot (25%) (2. minta: Vivapur 101, 3. minta: kukoricakeményítő, 4. minta: α -laktóz monohidrát) illetve a pelleték kialakítására szolgáló kötőanyagot.

Abban az esetben, ha a kötőanyag (1) szétterülési együtthatója a szubsztrát (2) felületén (S_{12}) pozitív, tömör szerkezetű, kevésbé porózus nagy mechanikai szilárdságú termék előállítása várható kétkomponensű összetételekben (szubsztrát és kötőanyag). Azonban önmagában a szétterülési együttható értékekből nem jósolható egyértelműen a pelletek tulajdonsága, mechanikai szilárdsága, különösen összetettebb rendszerek esetén. Egyéb faktorok is nagyon fontos szerepet játszanak, mint pl. a szemcseméret, a komponensek aránya, és a szemcsék között fellépő vonzó hatások (adhézió, kohézió).

Az előállított pelleteket vizsgálva azonban az 1. minta esetén (1. táblázat) nem teljesen a várakozásoknak megfelelő paramétereket mértünk. Jelentős mértékű kopás tapasztalható ezen mintánál (24 %). A 2. és 3. mintáknál kisebb kopási veszteséget tapasztaltunk, mely a nagyobb S_{12} értékekre vezethető vissza (a ható- és a segédanyagokon is jól szétterül a kötőanyag). A laktóztartalmú pellet kopási vesztesége várakozásainknak megfelelően alakult.

1. táblázat

A metronidazol és a pelletek paraméterei

	Kopás (%)	Laza sűrűség (g/cm ³)	Tömör sűrűség (g/cm ³)	Porozitás (%)
Metronidazol	-	0,64 (± 0,00)	0,75 (± 0,00)	47,71 (± 0,10)
1. minta	24,4 (± 0,2)	0,54 (± 0,00)	0,57 (± 0,00)	60,36 (± 0,12)
2. minta	13,5 (± 1,4)	0,52 (± 0,01)	0,55 (± 0,00)	62,40 (± 0,02)
3. minta	11,5 (± 1,7)	0,62 (± 0,00)	0,66 (± 0,00)	54,48 (± 0,07)
4. minta	19,9 (± 2,0)	0,63 (± 0,01)	0,67 (± 0,01)	54,51 (± 0,03)

Az 1. minta esetén a megfelelő szétterülés ellenére ($S_{12} = 12,2$ mN/m) a nagy kopási veszteség a nagyobb részecskemérettel (metronidazol), így a relatív kisebb felülettel magyarázható. Ugyanaz a mennyiségű kötőanyagoldat többszörösen befedi a metronidazol-kristályokat, illetve bezáródik a szemcsék által közrezárt területekre. Az így képződő és összetapadó, kötőanyaggal többszörösen bevont részecskék között ható kötőerő nem lesz erős, mivel a kötőanyag kohéziós munkája fog dominálni, amely relatív kicsi.

A 2. minta ($S_{12} = 12,9$ mN/m) és a 3. minta ($S_{12} = 13,3$ mN/m) hasonló szétterülési együtthatóval rendelkezik. A segédanyagok részecskemérete mindkét esetben kisebb, mint a metronidazolé. A kis szemcsék kitöltik a nagyobb kristályok által közrezárt üregeket, továbbá nagyobb felülettel rendelkeznek. A felhasznált azonos mennyiségű kötőanyag szétterül a szemcsék felületén, vékonyabb, de egyenletes filmbevonatot képezve. Ezáltal az adhézió lesz meghatározó, ami nagyobb, mint a kötőanyag kohéziója.

A 4. minta esetén az alacsony S_{12} érték ($S_{12} = 5,2 \text{ mN/m}$) függvényében nagyobb kopási veszteségű, porózusabb szerkezetű termékre számítottunk, azonban a pellet paramétereit kedvező irányban befolyásolta az előállítás során a laktóz átkristályosodása.

Megállapítottuk, hogy abban az esetben, ha a kötőanyag kohéziós munkája kisebb, mint a szubsztrátok kohéziója, továbbá kisebb, mint az alkalmazott anyagok bármelyike közötti adhéziós munka, akkor az az alkalmazott optimális kötőanyag mennyiség, amely a részecskéket egy egyenletes, de vékony réteggel vonja be.

A segédanyag arányának szerepe a porkeverékek felületi szabadenergiájára

Metronidazolból és kukoricakeményítőből álló porkeverékeket vizsgáltunk (2. táblázat). Arra a kérdésre kerestünk választ, hogy függ-e adott porkeverék felületi energiája a komponensek arányától. Továbbá a szemcsék közötti kohézió és adhézió hogyan befolyásolja a szemcsék egymáshoz való viszonyát a komponensek arányától függően.

2. táblázat

A porkeverékek összetétele

	Mix25	Mix35	Mix50	Mix65	Mix75
Metronidazol	750 g	650 g	500 g	350 g	250 g
Kukoricakeményítő	250 g	350 g	500 g	650 g	750 g

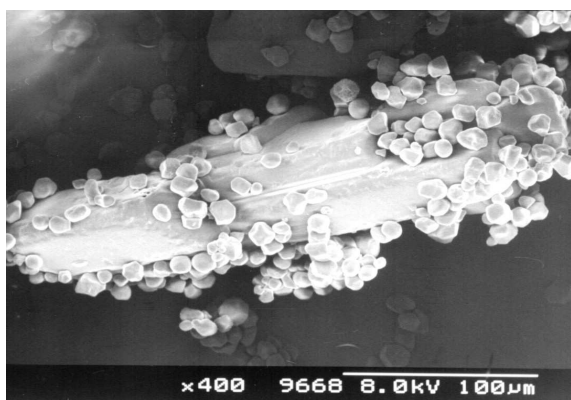
Bár kicsi a különbség a két felépítő komponens felületi energiája között (metronidazol $56,62 \text{ mN/m}$, kukoricakeményítő $62,24 \text{ mN/m}$), a keverékek felületi energiája átmenetet mutat a hatóanyagé és a keményítőé között. A jellegzetes tendenciát mutató értékektől az Mix50 azonban kismértékben eltér.

Kiegészítő információszerzés céljából vizsgáltuk, hogy nagyobb szemcsehalmaz esetén a szemcsék közötti vonzó hatások hogyan jelentkeznek, befolyásolják-e a porhalmaz kohéziós-adhéziós sajátosságait. A porok, porkeverékek tömöríthetőségi vizsgálata ugyanis a kohéziós (és adhéziós) tulajdonságokról is nyújt információt. Az $1/b$ kohéziósság érték kiugróan nagy a Mix65 esetén. A többi keveréknél a W_a és W_c értékeknek megfelelően változnak az értékek.

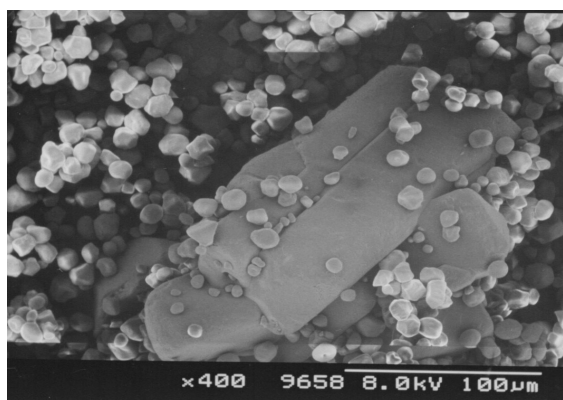
A szemcsék közötti vonzóerőket az adhéziós és kohéziós munkával jellemezhetjük. A legerősebb a vonzóhatás a kukoricakeményítő szemcséi között ($W_c = 124,5 \text{ mN/m}$), a leggyengébb pedig a metronidazol kristályai között ($W_c = 113,3 \text{ mN/m}$). A metronidazol-kukoricakeményítő adhéziós munka a két előző érték közé esik ($W_a = 118,4 \text{ mN/m}$).

Az elektronmikroszkópos felvételeken látható, hogy a keverékek esetén a metronidazol és keményítő közötti adhézió és az azonos szemcsék közötti kohézió másként jelenik meg a keményítőtartalomtól

függően. A Mix25 (1. ábra) és Mix35 esetén a relatív kevés keményítő a metronidazol kristályok felületén található, az adhézós erő hatására. A Mix50 keverékben a keményítő főként a metronidazol felületén helyezkedik el az adhézós erőnek köszönhetően, valamint több keményítőszemcséből álló aggregátum is felfedezhető a felületen. A Mix65 mintában a keményítő részben a kristályok felületén helyezkedik el, részben pedig szemcse-aggregátumok formájában a kristályok között. Az aggregátumok aránya nagyobb, mint a kisebb keményítőtartalmú keverékek esetén. A Mix75 minta esetén (2. ábra) a keményítőszemcsék kisebb-nagyobb aggregátumokat képeznek, a keményítőszemcsék száma a metronidazol felületén ezen minta esetén a legalacsonyabb. A Mix50 és Mix65 minta között átmenet figyelhető meg. Tehát 50 % keményítőtartalom felett a keményítőszemcsék között fellépő kohézió a meghatározó.



1. ábra: Mix25 (400×) (SEM)



2. ábra: Mix75 (400×) (SEM)

A porkeverékekből előállított pelletek vizsgálata

A pellet minták jelölése P25-P75, hasonlóan a porkeverékek jelöléséhez. Elsőként a kötőanyag várható szétterülését vizsgáltuk a porkeverékek felületén. A pelletek várható mechanikai sajátságát kívántuk megbecsülni az S értékekből. Megállapítottuk, hogy a porkeverékek keményítő-tartalmának növelésével S_{12} értéke növekedett. Ennek következtében a kötőanyag szétterülése egyre kedvezőbb. Az S értékekből levont következtetések ellenére a termékek kopási vesztesége a keményítőtartalom növelésével növekvő tendenciát mutatott. A törési szilárdság értékekben csökkenő tendencia figyelhető meg, összhangban a kopási szilárdság értékekkel. Megállapítható, hogy összetettebb rendszerek esetén az S érték nem használható fel a pelletek mechanikai szilárdságának "jóslására". Ugyanis a vizsgált minták esetén a porkeverékek γ_s értékének növekedésével, valamint a kötőanyag – porkeverék S értékének növekedésével (keményítőtartalom növelésével) az előállított pelletek mechanikai szilárdsága (kopási szilárdság és törési szilárdság) egyre kedvezőtlenebbé vált. A pelletek laza és tömör sűrűsége csökkent, a porozitása növekedett a keményítőtartalom növelésével. A pelletek textúrája egyre lazább, porózusabb lett. Következésképpen a várakozásokkal ellentétben egyre porózusabb szerkezetű, kedvezőtlen mechanikai szilárdságú pelletek képződtek az S_{12} értékének növekedésével. A kisebb keményítőtartalmú minták (P25 és P35) bizonyultak

ideális összetételűnek. Ezen pelletminták homogén összetételűek voltak, nem a keményítőszemcsék közötti kohézió volt a meghatározó.

Az előállított pelletszemcsék, különösen nagyobb keményítőtartalom esetén, inhomogének voltak. Egyes szemcsék több, mások kevesebb metronidazol tartalmaztak. Tehát az összetevők eloszlása az előállítás során nem volt homogén. Továbbá az előállított pelletek paramétereit a felhasznált kötőanyagoldat mennyisége is befolyásolta. Minden termék előállításakor azonos mennyiségű granuláló folyadékot alkalmaztunk. A nagyobb keményítőtartalmú összetételek, a kis keményítőszemcséknek köszönhetően nagyobb felülettel rendelkeznek. Egy bizonyos határ felett, a kötőanyagoldat mennyisége nem volt elegendő a szemcsék egyenletes bevonásához. Ennek következtében a nagyobb segédanyagtartalmú pelletek kedvezőtlenebb mechanikai szilárdsággal rendelkeztek.

Összefoglalás

Legfontosabb következtetések:

- A pelletek felépülése, textúrája, a szemcsék közötti interakciók új szempont szerint tanulmányozhatóak a felületi szabadenergia felhasználásával.
- Megállapítottuk, hogy abban az esetben, ha a kötőanyag kohéziós munkája kisebb, mint a szubsztrátok kohéziója, továbbá kisebb, mint az alkalmazott anyagok bármelyike közötti adhéziós munka, akkor az az alkalmazott optimális kötőanyag mennyiség, amely a részecskéket egy egyenletes, de vékony réteggel vonja be.
- Az elektronmikroszkópos felvételeken látható, hogy a keverékek esetén a metronidazol és keményítő közötti adhézió és az azonos szemcsék közötti kohézió másként jelenik meg a keményítőtartalomtól függően. 50 % keményítőtartalom felett a keményítőszemcsék között fellépő kohézió a meghatározó. A keményítőszemcsék inkább egymáshoz vonzódnak, mint a metronidazol-kristályokhoz, kis aggregátumokat képeznek.
- Az S értékekből levont következtetések ellenére a termékek kopási vesztesége a keményítőtartalom növelésével növekvő tendenciát mutatott. A törési szilárdság pedig csökkenő tendenciát mutatott, összhangban a kopási szilárdság értékekkel. Tehát a várakozásokkal ellentétben egyre porózusabb szerkezetű, kedvezőtlen mechanikai szilárdságú pelletek képződtek az S₁₂ értékének növekedésével.
- A pelletek laza és tömör sűrűsége csökkent, a porozitása növekedett a keményítőtartalom növelésével. A pelletek egyre lazább, porózusabb szerkezetűvé váltak.
- Az előállított pelletszemcsék, különösen nagyobb keményítőtartalom esetén, különböző összetételűek voltak. Egyes szemcsék több, mások kevesebb metronidazol tartalmaztak. Az összetevők eloszlása az előállítás során nem volt homogén. Ez elsősorban a szemcsék közötti adhézióknak és kohézióknak köszönhető, hasonlóan a porkeverékek vizsgálatánál megfigyelttel.

- Egy bizonyos határ felett, a kötőanyagoldat mennyisége nem volt elegendő a szemcsék egyenletes bevonásához. Ennek következtében a nagyobb segédanyagtartalmú pelletek kedvezőtlenebb mechanikai szilárdsággal rendelkeztek.
- Következésképpen a várakozásokkal ellentétben egyre porózusabb szerkezetű, kedvezőtlen mechanikai szilárdságú pelletek képződtek az S_{12} értékének növekedésével. A kisebb keményítőtartalmú minták (P25 és P35) bizonyultak ideális összetételűnek. Ezen pelletminták homogén összetételűek voltak.

Gyakorlati hasznosíthatóság:

A felületi szabadenergia felhasználása új szempont lehet a pelletkészítés során a megfelelő segédanyagok kiválasztásában. A kötőanyag-szubsztrát szétterülési együttható segítségével lehetőség nyílik a megfelelő segédanyag kiválasztására. A nagyobb S értékkel rendelkező segédanyagok alkalmazása javasolt a kisebb S értékkel rendelkezők helyett. Ebben az esetben várható a kötőanyag szétterülése a segédanyag felületén. A szemcsék közötti interakciók W_a és W_c értékek alapján értékelhetőek.

Abban az esetben, ha a kötőanyag kohéziós munkája kisebb, mint a szubsztrátok kohéziója, továbbá kisebb, mint az alkalmazott anyagok bármelyike közötti adhéziós munka, akkor az az alkalmazott optimális kötőanyag mennyiség, amely a részecskéket egy egyenletes, de vékony réteggel vonja be. Ezen esetben az előállított pelletek optimális mechanikai szilárdsággal rendelkeznek.

Az alkalmazott porkeverékek pásztázó elektronmikroszkópos felvételeinek tanulmányozásával előrevetíthetőek a pelletkészítéskor fellépő problémák. A porkeverék inhomogén eloszlása különböző összetételű pellet szemcsék képződését eredményezheti.

Önmagában a szétterülési együttható értékekből nem jósolható egyértelműen a pelletek mechanikai szilárdsága, különösen összetettebb rendszerek esetén. Egyéb faktorok is nagyon fontos szerepet játszanak, mint pl. a szemcseméret, a komponensek aránya, és a szemcsék között fellépő vonzó hatások (adhézió, kohézió). Azonban az S értékek és más befolyásoló tényezők együttes alkalmazása jól felhasználható az ipari fejlesztési fázisban.

A pelletek szerkezete és mechanikai szilárdsága meghatározó a további feldolgozás szempontjából. A pelleteknek rendelkezniük kell bizonyos mechanikai szilárdsággal, hogy ellenálljanak a további feldolgozás során fellépő erőhatásoknak (szemcsék filmbevonása, kapszulába töltés, tablettapréselés).

A felületi szabadenergiából számolt értékek fontos információkat nyújtanak a pelletkészítés gyakorlata során. Ezen információk felhasználhatóak akár egy új gyógyszerforma fejlesztési fázisában, illetve az ipari előállítás során újonnan fellépő technológiai problémák kiküszöbölésében.

ANNEX

Publications related to the Ph.D. thesis

Publications

- I. Bajdik J., *Tüske Zs.*, Hódi K., Erős I.: A felületi jelenségek szerepe a szilárd anyagok feldolgozása során. I. rész. A jelenségek elméleti háttere Acta Pharm. Hung. 73 (2003) 80-85
- II. *Tüske Zs.*, Bajdik J., Hódi K., Erős I.: A felületi jelenségek szerepe a szilárd anyagok feldolgozása során. II. rész. A szilárd anyagok határfelületi jelenségeinek kísérleti vizsgálata. Acta Pharm. Hung. 73 (2003) 86-91
- III. J. Bajdik, K. Pintye-Hódi, O. Planinšek, *Zs. Tüske*, L. Tasic, G. Regdon jr., S. Srčič, I. Erős: Surface treatment of indomethacin agglomerates with eudragit. Drug Dev. Ind. Pharm. 30 (2004) 381-388
IF.:0.917
- IV. Hódi K., *Tüske Zs.*, Bajdik J.: Szilárd gyógyszerformák előállításának fizikai kémiai alapjai. Acta Pharm. Hung. 74 (2004) 90-101
- V. *Zs. Tüske*, G. Regdon jr., I. Erős, S. Srčič, K. Pintye-Hódi: The role of the surface free energy in the selection of a suitable excipient in the course of a wet-granulation method. Powder Technol. 155 (2005) 139-144
IF.:0.986

Abstracts

- I. *Tüske Zsófia*: Diclofenac-Na tartalmú pelletek előállítása és vizsgálata. Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, 2001, február 15-17.
- II. *Tüske Zsófia*: Diclofenac-Na tartalmú pelletek előállítása és vizsgálata. XXV. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2001, április 4-7.
- III. *Tüske Zsófia*: A felületi energia szerepének tanulmányozása a pelletkészítés során. VI. Claudi Ottó Emlékverseny, Budapest, 2002. szeptember 26-28.
- IV. Bajdik János, Hódi Klára, *Tüske Zsófia*, Erős István: Felületi jelenségek szerepe a porok feldolgozásában. XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10.
- V. Kása Péter, *Tüske Zsófia*, Hódi Klára, Erős István: Összetétel és készítési paraméterek befolyása a pelletkészítésben. XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10.
- VI. *Tüske Zsófia*, Hódi Klára, Bajdik János, Erős István, Srčič Stane: Az adhézió és a felületi energia szerepe a szilárd gyógyszerformák formulálása során. XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002. november 8-10.

- VII. **Tüske Zsófia**, Erős István, Hódi Klára: A felületi szabadenergia szerepe centrifugál-granulátorban történő pelletelőállítás során. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2003. Eger, 2003. szeptember 22-23. pp.6
- VIII. **Tüske Zsófia**, Erős István, Hódi Klára: A felületi szabadenergia szerepe nedves granulálással előállított pelletek formulálása során. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XII. Budapest, 2003. május 8-10. pp.91.
- IX. **Zsófia Tüske**, István Erős, Klára Pintye-Hódi: The effect of the surface free energy on the production of pellets. International Congress for Particle Technology (PARTEC 2004), Nuremberg, Germany, 16-18.03.2004
- X. **Tüske Zsófia**: Felületi szabadenergia meghatározó módszerek összehasonlítása. Gyógyszer az ezredfordulón V. Az európai csatlakozás küszöbén-Továbbképző konferencia, Sopron, 2004, március 25-27. pp.5.
- XI. **Tüske Zsófia**: A felületi szabadenergia szerepe a megfelelő segédanyag kiválasztásában pelletelőállítás során PORANAL IX. Szemcseméret-analitikai, Környezetvédelmi és Portechnológiai Szimpózium, Balatonfüred, 2004. szeptember 5-7. pp. 22-23.
- XII. **Zsófia Tüske**, István Erős, Klára Pintye-Hódi: Investigation of the surface free energy of metronidazole - corn starch mixtures and of pellets made from the mixtures. 6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siófok, Hungary, 25-27. 05. 2005
Abstract in: Eur. J. Pharm. Sci., 25 Suppl. 1, S1-S226 (2005) P-92 IF.:1.949