

Néhány példa a szabályozott szerkezetű gyógyszerkészítmények technológiája és analízise területéről

MAROSI György,* PATYI Gergő, NAGY Zsombor. VAJNA Balázs., SZABÓ András, ANNA Péter

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3, Magyarország

1. Bevezetés

A gyógyszerkészítmények oktatásának és kutatásának a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken sok évtizedes hagyománya van. Ez az utóbbi években új lendületet kapott, amit egyrészt új vizsgálati módszerek kifejlesztése, ill. bevezetése, másrészt egy újonnan alakult kutatócsoport anyagtudományi és folyamatirányítási tapasztalatai motiváltak. A tanszék és a csoport helyzetéből adódó kézenfekvő célkitűzés, hogy a szabályozott gyógyszerhatás érdekében a gyógyszerhatóanyagok és készítmények technológiáinak jobb integrálásával, valamint a korábbi tapasztalatok hasznosításával a készítmények szerkezetének jobb ismeretét és szabályozását segítsük elő. E fejlesztések újabb eredményeit, s kapcsolatát polimer-anyagtudományi előzményekkel mutatja be ez a munka.

Ilyen előzmények például a tanszéken korábban kidolgozott többrétegű határfázis koncepció¹ és a reaktív tenzidok kifejlesztése,² amelyek a nanokompozitok elterjedésekor váltak különösen fontosá.³ A polimer nanokompozitok kutatása pedig a nanomedicina (nanostrukturált gyógyszerformák) fejlődéséhez szolgált előzményként.^{4,5} A nanorészecskék, ill. nanorétegek előnyei közül a rosszul oldódó hatóanyagok oldódásának elősegítését, a hatóanyag célzott helyre irányítását, a tartózkodási idő megnövekedését, a felszívódás elősegítését és a stabilitásnövelő hatást kell kiemelni.⁶ A nano-rendszerek ipari méretű gyártását a technológia jelenlegi korlátai (gazdaságos, méretnövelésre alkalmas módszerek hiánya, a fázishatárretek tervszerű szabályozásának megoldatlansága, a gyártáshoz illeszthető nano-szerkezetvizsgálati módszerek kidolgozatlansága stb.) jelentősen megnehezítik. Az ipari gyártás útjában álló akadályok legyőzésére nemzetközi együttműködésben veszünk részt,⁷ amelynek célja gyártásközi, ill. gyártásközi metodológia kidolgozása, amely a nanomedicina területének fejlődéséhez is jelentősen hozzájárulhat. A következőkben nano-segédanyagok szintézisének, az extrúzió és a hatóanyag-segédanyag kölcsönhatás stabilizáló hatásának példáit követően a technológia-közei analízis néhány új módszerét ismertetjük a közelmúlt fejlesztéseinek tapasztalatai alapján.

2. Kísérleti anyagok, módszerek

Butil-akrilát (Aldrich, vákuumdesztilláció után 4°C-on tárolva) emulgeátor: 1-hexadecilpiridinium-klorid (Aldrich), iniciátor: 2,2'-azobisz (2-metil-propionamidin) dihidroklorid (Aldrich), polivinil pirrolidon (PVP) Kollidon K30® (BASF), Aerosil 200® (Evonik), montmorillonit

(MMT) rétegszilikát, lemezátmérő 100-500 nm, Veegum HS (Vanderbilt). A spironolakton:hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPCD) minták különböző molarányú komplexei Laborata 4000 típusú Heidolph berendezésben ill. extrúderen készültek. Az extrúzió mátrixa 50000 - 160000 Da móltömegű kukoricakeményítő és 182,17 Da móltömegű szorbit keveréke volt.

Az extrúzió HAAKE Rheomax CTW5 MiniLab and Collin ZK 25 T extrúderen, a tablettázás Dott Bonapace műszerezett excenteres tablettázón, a bevonás Glatt GC 250 bevonó berendezésen történt. A berendezésbe betöltött tablettamagok (800 g) felmelegítése 55°C-os levegő befúvatásával, 3 l/perc üstfordulatszámmal történt (kilépő levegő 45°C). A porlasztás során az adagolási sebesség 6 g/min, a porlasztó levegőnyomás: 3 bar, az üst fordulatszám 5 l/perc volt. A transzmissziós elektron mikroszkópos (TEM) vizsgálathoz szükséges ultravékony 80 nm-es szeletek Leica UCT ultramikrotommal (Leica Microsystems, Milton Keynes, UK) készültek, majd HITACHI 7100 elektron mikroszkóppal (Hitachi; Tokyo, Japan) készültek a digitális felvételek 75 keV gyorsító feszültség mellett. A Termikus Stimulált Depolarizációs Áram (TSC) mérése TSC II (Setaram) berendezésben történt (fűtési sebesség: 7°C/min, polarizációs feszültség: 100 V/mm). A Raman spektrumok és térképek LabRam disperziós Raman mikroszkóppal (Jobin Yvon Horiba) készültek, frekvencia-kettőzött Nd:YAG lézer (532 nm) gerjesztőforrás alkalmazásával. A bevonathibákat atomlerő mikroszkóppal (AFM- μ TA 2990, TA Instruments) vizsgáltuk.

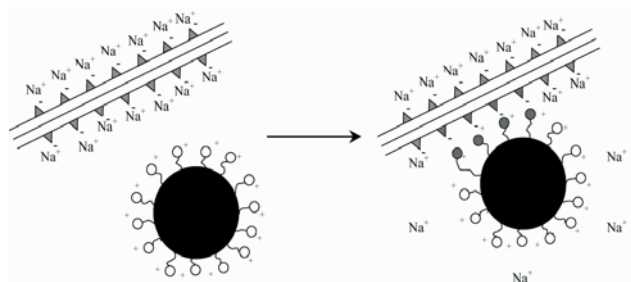
3. Eredmények és értékelésük

A bevezetőben említett, nem megfelelően tervezett és energiaigényes gyógyszer technológiai műveletek helyett a következőkben egy olyan technológiai láncot ismertetünk, amely lehetővé teszi nanostrukturák egyszerű előállítását, az oldószer és vízhasználat minimalizálását, valamint a szerkezet és tulajdonságok új vizsgálati módszereken alapuló, szabályozott kialakítását. Az oldószer és víz kizárása nemcsak az energiaigényes szárítási műveletek minimalizálása érdekében lehet előnyös, hanem azért is, hogy a visszamaradó víznyomoknak ne segítsék a degradációt (hidrolízis, egyéb reakciók segítése oldószerként, a polimer mátrixok stabilizáló hatásának csökkentése lágyítóként). A bemutatásra kerülő példák természetesen nem a végleges megoldást jelentik, csupán a fejlesztések egy-egy lehetséges útját jelölik ki.

*Tel.:463 3654 ; fax:463 3648 ; e-mail:gmarosi@mail.bme

3.1. Nanostrukturált segédanyag előállítása

A polimer alapú nanostrukturák egyik ismert komponense, a MMT agyagásvány, ismert, segédanyag (EP 4th, 2002, USP 29-NF 24, 2006, BP 2004). Nanodiszperz MMT – polimer rendszerek előállítására többlépéses eljárásokat javasolnak, amelyek a polimer előállítását, a MMT felületi ionjainak (Na^+ , Ca^{2+}) cseréjét szerves alkil-ammónium sókra, valamint a homogenizálást elkülönülő műveletekben valósítják meg. A többlépéses eljárás helyett emulziós polimerizációt valósítottunk meg számítógéppel szabályozott reaktorban kationos tenzid jelenlétében, majd ugyanabban a reaktorban hajtottuk végre az ioncserét a polimer nanorészecskék és a vizes közegben szétválasztott (exfoliált) montmorillonit nanolemezek között (1. ábra). A MMT ioncsere kapacitását vezetőképességi titrálással határoztuk meg.



1. Ábra. Az ioncsere sémája montmorillonit lemezek és kationos tenziddel borított polimer cseppek között.

A gyógyszer-tabletták kötőanyagaként és filmbevonó anyagaként egyaránt elterjedten használt akrilát polimer (Eudragit) modelljeként butil-akrilát monomert használva a polimerizációt az 1. táblázatban megadott paraméterekkel ~180 perc alatt hajtottuk végre. A paraméterek szabályozása többszintű szabályozó algoritmussal, sokoldalú alkalmazásra kifejlesztett, számítógéppel folyamatirányított reaktorban történt.⁸

1. Táblázat. Butil-akrilát polimerizációjához beállított működési paraméterek.

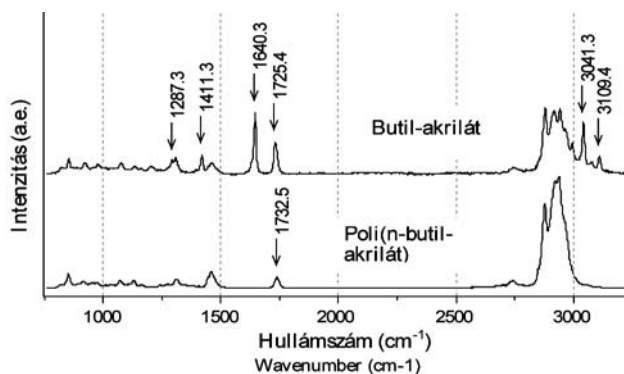
| Szabályozott jellemzők | Érték |
|------------------------|---------------|
| Hőmérséklet | 65-85°C |
| Adagolási sebesség | 3-6 g/min |
| Rotor fordulatszám | 100-300 1/min |
| Atmoszféra | Nitrogén |

A reakció előrehaladását Raman spektrometriával követtük. A 2. ábrán a monomer és a képződött polimer spektruma látható.

A polimerizáció végpontját a C=C kettős kötés 1640 cm^{-1} -nél detektálható jellemző sávjának (C=O kötéssel konjugált C=C rezgés) eltűnése jelzi (a szomszédos C-H kötések sávjaival együtt). A C=O kötés 1725 cm^{-1} -nél jelentkező sávja a konjugáció megszűnése miatt 1732 cm^{-1} -re tolódik a polimerben.

A porlasztva szárítás után nyert szilárd nanodiszperz rendszer hidofil és hidrofób hatóanyagokkal egyaránt kölcsönhatást alakíthat ki: az előbbi a részecskék között, az utóbbi a polimer cseppek belsejében helyezkedhet el,

s a kölcsönhatással hatóanyagleadásuk szabályozható. (E lehetőség gyakorlati kihasználására és bizonyítására legalkalmasabb hatóanyag kiválasztása folyamatban van.)

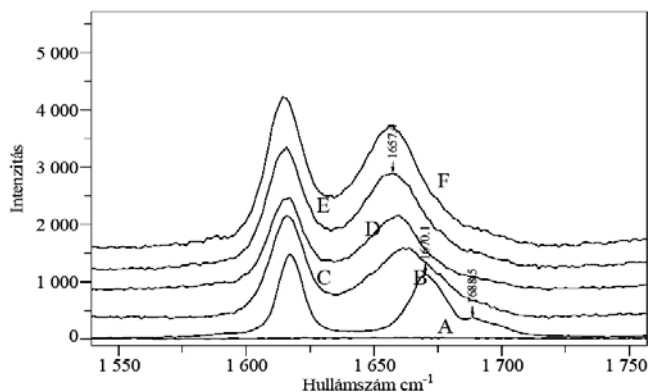


2. Ábra. A monomer és a polimer Raman spektruma.

3.2. Extrúziós készítményfejlesztés

Hatóanyagok és segédanyagok integrálását granulátummá a gyógyszer-technológia ismert szakaszos berendezéseivel, általában vizes közegben, valósítják meg. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem fordul a folytonos olvadékos technológiák felé, amelyeket leghatékonyabban kétszigás extruderben lehet megvalósítani. A szilárd készítmények szerkezete e berendezésekben a hőmérséklet mellett intenzív nyírással és nyomással is szabályozható. Azzal, hogy a szemcseméret végső beállítását (pl. nanonizálást) és a hatóanyag morfológiájának szabályozását (pl. amorfizálást) a segédanyagok jelenlétében egy jól szabályozott folytonos berendezésben valósítjuk meg, a szerkezet tervezésének és stabilizálásának szabadsági foka megnő és a technológia gazdaságossága javul.

Kísérleteink során kg-os mennyiségű granulátum előállítására Collin, néhány g-os anyagmennyiséghez a Haake kétszigás laboratóriumi extrudert használtuk. Utóbbi berendezéshez on-line Raman detektort is csatlakoztattunk, amellyel a szerkezetváltozás folyamata közvetlenül nyomon követhető.



3. Ábra. HPCD (A), spirinolaktont (B), és 2:1 (C), 1:1 (D), 1:1,5 (E), 1:2 (F) arányú adduktjaik spektruma.

A két-csigás extruder intenzív nyíróhatása lehetővé tette hatóanyag ciklodextrinnel történő komplexálását és szilárd oldat képzésén keresztül annak amorfizálását is. A modellvegyület ebben az esetben a spirinolaktont volt. Referenciaként acetont/víz oldószerkeletből rotációs

vákuumbepárlóban különböző arányú spirinolakton (SPIR):hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPCD) adduktumokat állítottunk elő. Ezek Raman spektruma a 3. ábrán látható.

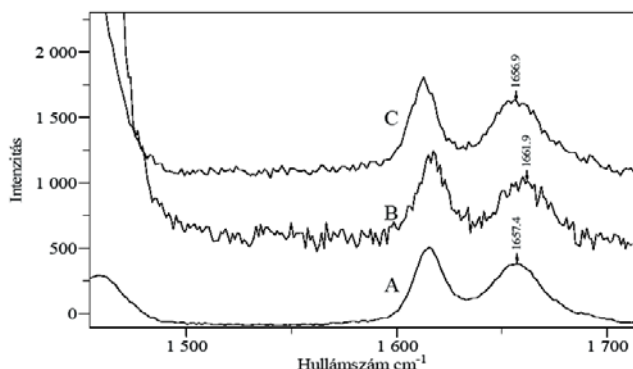
A spirinolakton 1662 cm^{-1} -nél megfigyelhető jellegzetes csúcsának eltolódása és kiszélesedése amorfizálódásra utal. Ezek a spektrumok szolgálták referenciaként az extrúzióval előállított SPIR:-HPCD tartalmú, keményítő-szorbit mátrixú rendszerek minősítéséhez. (Ez a mátrix adott jól extrudálható, homogén rendszert a komplexszel.) Az extrúzió paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.

2. Táblázat Az extrúzió paramétereit

| Szabályozott jellemzők | Érték* |
|------------------------|----------|
| Hőmérséklet | 80-90°C |
| Tartózkodási idő | 5 min |
| Csiga fordulatszám | 20 1/min |
| Atmoszféra | levegő |

*Haake miniextrúder

Az extrúzióval előállított minták Raman eredményét a 4. ábra mutatja. Az extrudált minták spektrumán ugyanolyan sávveltolódás és alak-módosulás figyelhető meg, mint a referenciaspektrum esetében, azaz a komplexálás (az erre alkalmas mátrix kialakítása után) végbement.



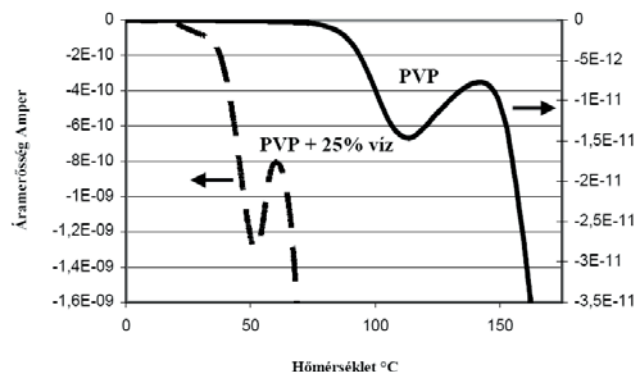
4. Ábra. Az 1:1,5 molarányú SPIR-HPCD komplex rotációs vákuumbepárlóban (A); extruderben (B) előállított mintáinak, valamint a keményítő/szorbit mátrix (C) Raman spektrumai

3.3. Komponensek kölcsönhatása, stabilizálás

Egy hatóanyag morfológiai stabilitását, ill. instabilitását befolyásolhatja kölcsönhatása a segédanyagokkal. E kölcsönhatás viszont módosítja a molekulák mozgékonyágát. Amorfizálás, ill. az amorf állapot stabilizálása érdekében gyakran állítják elő a hatóanyag szilárd oldatát üvegszerű állapotban levő polimerben, ahol a szegmensmozgás hiánya a stabilizáló tényező. Az üvegesedési hőmérséklet (T_g) lecsökkenése azonban a szobahőmérséklet közelébe, vagy az alá a polimer szegmensmozgásainak megindulásához, s ezáltal a stabilitás megszűnéséhez vezethet. Az üvegesedési hőmérsékletnél meginduló szegmensmozgások nyomán követésére a termikusan stimulált depolarizációs árammérés (TSC) módszerét választottuk.⁹

Az 5. ábrán látható, hogy a T_g -t TSC-vel vizsgálva jól értékelhető csúcs adódik (míg a DSC vizsgálatban csak egy lépcső jelenik meg). A TSC-vel meghatározott T_g a kisebb fűtési sebesség miatt általában alacsonyabb a DSC esetében

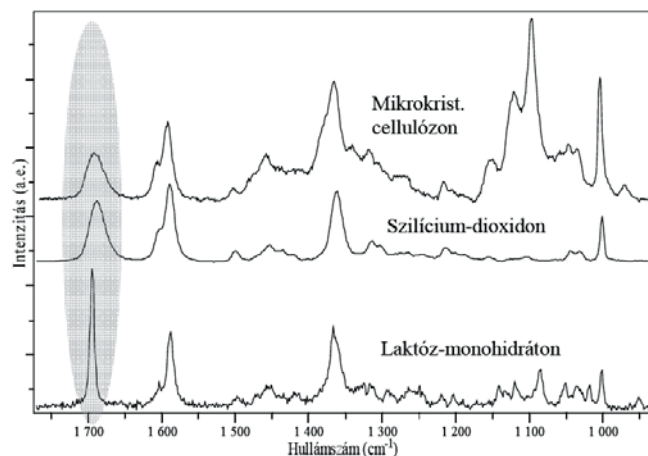
adódó értékénél (kisebb vizsgálati sebességnél a kinetikai jellegű T_g átmenet alacsonyabb hőmérsékleten jelentkezik).



5 Ábra. PVP és PVP+25% H₂O TSC görbéi.

Az ábrán megfigyelhető jelentős T_g eltolódás oka a hidrophil polimer által felvett víz, amely lágyítóként hatva az üvegesedési hőmérsékletet jelentősen csökkenti. Az ilyen – megnövekedett szegmensmozgékonyágú - mátrix szilárd oldatában a hatóanyag polimorf stabilitása idővel csökken. A stabilizálás érdekében kristályosodás-gátló adalékokat, ill. nedvességzárást kell biztosítani. Kristályosodás-gátló adalék a felületén immobilizálja a hatóanyagot és ezáltal a molekulák kristályrácsba rendeződését megakadályozza. Más segédanyag a kristályosodást nem befolyásolja, vagy éppen kristály-gócképző hatású lehet.

A stabilitás megváltozását kiváltó kölcsönhatások korai felismerésére Raman mikroszkópos vizsgálatokat végeztünk.¹⁰ A kísérletek során a hatóanyagot aerosil, mikrokristályos cellulóz, illetve laktóz monohidrát felületére vizes oldat formájában porlasztottuk. A eredmények a 6. ábrán láthatók.



6. Ábra. SiO₂, mikrokristályos cellulóz, és laktóz monohidrát felületére felvitt hatóanyag spektruma.

A 6. ábrán kiemelt spektrumrészlet jól mutatja, hogy SiO₂, mikrokristályos cellulóz a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan kristályosodást gátló adalékok, míg a laktóz monohidrát felületén a kristályos forma stabilizálódott.

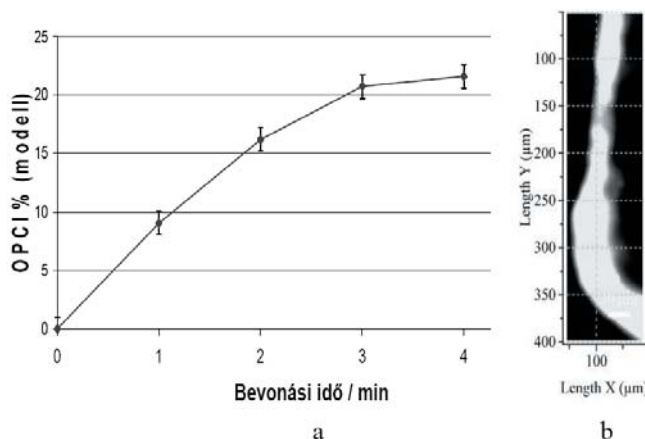
3.4. Kontrollált filmbevonás

A hatóanyag (polimorf és kémiai) stabilitását szolgáló nedvességzárást a tabletták, ill. pelleték filmbevonata (ill. a csomagolás) biztosíthatja. E technológiai lépések egyik

gyenge pontja a minőség-ellenőrzés. A filmbevonatokat leggyakrabban tömegméréssel minősítik, ami azok hibáiról nem ad megbízható jelzést (az ép réteg meglétét csak vizuálisan ellenőrzik, a kioldódás-vizsgálat pedig csupán áttételes információt ad).

A bevonáshoz kapcsolódó roncsolásmentes minőség-ellenőrzés megoldására a Raman spektrometriai módszer alkalmazhatóságát vizsgáltuk. A bevonás végpontját 4% tömegnövekedés jelentette. A bevonás során négy mintavételezés történt a porlasztás kezdetétől számított 12., 24., 36., 42. percnél, ami 1%, 2%, 3%, 4% átlagtömegnövekedést jelentett. A Raman analízis során makroobjektívet, frekvencia kettőzött Nd-YAG (532nm) és dióda (785 nm) lézert alkalmaztunk és kémiai térképezést is végeztünk.

Raman spektrum alapján számított bevonatmennyiség és a bevonási idő között 532 nm és 785 nm hullámhosszúságú besugárzó lézer esetén egyaránt korrelációt találtunk. Utóbbi összefüggés látható a 7a. ábrán.



7. Ábra. Összefüggés a bevonási idő és Raman spektrum alapján számított bevonatmennyiség között (besugárzó lézer: 785 nm) (a), egy tablettafilmbevonat Raman mikroszkópos képe (b).

A 7a. ábrán bemutatott függvényen alapuló módszer előnye, hogy nem igényel minta-előkészítést, nem roncsol, és időigénye kicsi. Optikai szállal a vizsgálat a spektrométertől távol is megvalósítható. Kielégítő Raman érzékenységi anyagok esetén a módszer alkalmas a filmbevonás műveletének on-line követésére. Mikroszkóphoz kapcsolva pontonként felvehető a spektrum, amivel az egyedi tablettabevonatának egyenletessége is meghatározható. Egy ilyen térképpel a bevonat gyenge helyei is jól kimutathatók, amint azt a 7b ábra illusztrálja.

4. Összegzés

Gyógyszerkészítmények technológiáján belül - a tanszék hagyományait továbbfejlesztve - olyan területek kutatását kezdtük meg, ahol a kutatócsoport ismeretei és eszközei jól használhatóak. Az egyik ilyen terület a szilárd gyógyszerformák szerkezetének szabályozása - beleértve a nanomedicina, kristályos/amorf morfológia és a fázishatárterületek tervezett alakítását - iparilag megvalósítható technológiával. Extrúziós tapasztalataink legjobban az olvadékfázisú technológiák fejlesztése területén

használhatóak, ami ígéretes alternatívát kínálhat a jelenlegi szakaszos és (a folyadék be- és elvitel miatt) energiaigényes megoldások helyett. Megállapítottuk, hogy a termikusan stimulált depolarizációs árammérés (TSC) módszere más módszereknél érzékenyebben jelezte a PVP üvegesedési hőmérsékletének változását vízfelvétel hatására. A polimorfstabilitás szabályozása érdekében módszert dolgoztunk ki a hatóanyag-segédanyag kölcsönhatás érzékeny vizsgálatára. Kísérleteket kezdtünk a technológiai lépések on-line ellenőrzése és egyes elemeinek szabályozása irányában is.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Gedeon Richter és EGIS Gyógyszergyáraknak, valamint a SOTE és SZE gyógyszerész munkatársainak segítségükért és hasznos tanácsaikért, valamint az OTKA támogatásáért.

Hivatkozások

1. I. Rusznak, G. Bertalan, P. Anna, G. Marosi, I. Molnar, Interaction of polymer and filler material in polyolefine composites, *Plaste und Kautschuk*, **1985**, 32, 254-257.
2. G. Marosi, A. Marton, I. Csontos, S. Matko, A. Szep, P. Anna, G. Bertalan, E. Kiss, Reactive surfactants – new type of additive for multicomponent polymer systems, From Colloids to Nanotechnology, *Progress in Colloid and Polymer Science*, **2004**, 125, 189-193.
3. G. Marosi, A. Marton, A. Szep, I. Csontos, S. Keszei, E. Zimonyi, A. Toth, X. Almeras, Fire retardancy effect of migration in polypropylene nanocomposites induced by modified interlayer, *Polym. Degrad. Stabil.*, **2003**, 82, 379-385.
4. C. Schmidt, R. Bodmeier, Incorporation of polymeric nanoparticles into solid dosage forms, *J Controlled Release* **1999**, 57, 115-125.
5. Ch. Wei, T. C. Yih, Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine, Elsevier, 2005.
6. R.H. Müller, S. Runge, V. Ravelli, W. Mehnert, A.F. Thünemann E.B. Souto, Oral bioavailability of cyclosporine: Solid lipid nanoparticles versus drug nanocrystals *Int. J. Pharmaceutics* **2006**, 317, 82-89.
7. MULTIHYBRIDS EU FP-6 IP-026685-2.
8. I. Csontos, G. Marosi, F. Faigl, I. Ravadits, J. Komives, Development of organic chemical technologies using computer controlled model-reactor, *Comput. Chem. Eng.*, **1999**, 23, S995-S998.
9. Y. Ikeda a., T. Hirayama b, K. Terada, Application of thermally stimulated current measurement to the polymorphic characterization of drug substances, *Thermochimica Acta* **2005** 431 195–199.
10. A. Szabo, P. Fekete, J. Virgula, Z. Budavari, G. Marosi, Raman micro-spectroscopy for identification of polymorphs in pharmaceuticals, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, 25 S190-S192.

Recent Examples from Technology and Analysis of Pharmaceuticals of Controlled Structure

Synthesis of nanostructured excipient-system was performed in a computer controlled reactor. Amorphous spironolactone was prepared and stabilized with excipients in twin screw extruder. The stability was controlled by Thermally Stimulated Current spectroscopy (TSC) and micro-Raman method, which was used also for non-destructive monitoring of the coating process.