

Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés alkalmazása a gyógyszertechnológiában

OTDK Konferencia 2012

Készítette: Balogh Attila
gyógyszervegyész-mérnök MSc

Témavezetők: Dr. Marosi György egyetemi tanár BME
Dr. Nagy Zsombor Kristóf tanársegéd BME

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009 "Új
tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos
műhelyeiben"
című program támogatta.



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLOGIA TANSZÉK

2012

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	3
1.1	Célkitűzés	3
2.	Szakirodalmi áttekintés	4
2.1	A biohasznosulás javításának lehetőségei.....	4
2.2	Szilárd diszperziók	7
2.2.1	Szilárd diszperziók fajtái	7
2.2.2	Szilárd diszperziók előállítása	9
2.2.2.1	Olvasztásos eljárások	10
2.2.2.2	Oldószeres eljárások	13
2.3	Elektrosztatikus szálképzés	15
2.3.1	Oldószeres elektrosztatikus szálképzés	17
2.3.2	Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés	19
3.	Anyagok és módszerek.....	22
3.1	Felhasznált anyagok	22
3.2	Kísérleti módszerek.....	23
3.2.1	Szilárd diszperziók előállítása	23
3.2.2	Optikai mikroszkópos vizsgálat	26
3.2.3	Elektronmikroszkópos vizsgálat (SEM).....	26
3.2.4	Kioldódás vizsgálatok	27
3.2.5	Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)	27
3.2.6	Röntgendiffrakció (XRD)	28
3.2.7	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)	28
3.2.8	Reológiai vizsgálat	28
4.	Kísérleti eredmények.....	29
4.1	Az olvadékadagoló berendezés kifejlesztése	29
4.1.1	Előkísérletek az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel	29
4.1.2	A megtervezett és megépített berendezés	31
4.1.3	Adagolóberendezés kialakítása	32
4.1.4	Fűtési rendszer kialakítása	34
4.1.5	A hőmérséklet mérése	35
4.1.6	A központi vezérlő egység	37
4.2	Az előállított szilárd diszperziók vizsgálata	40
4.3	Morfológiai vizsgálatok	41
4.4	Olvadékból történő szálképzés vizsgálata.....	43
4.5	Elkészített szilárd diszperziók analitikai elemzése	47
4.5.1	Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)	47
4.5.2	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)	49
4.5.3	Röntgendiffrakciós mérések (XRD).....	50
4.5.4	Kioldódási vizsgálatok	51
5.	Összefoglalás.....	53
6.	Irodalomjegyzék.....	55

1. Bevezetés

A gyógyszeriparban egyre növekvő igény mutatkozik a folyamatos technológiák alkalmazására. Az elektrosztatikus szálképzés az egyik olyan lehetőség, amely meg tud felelni a gyógyszeripari elvárásoknak a gyógyszerformálás területén. A technológia elvi alapja, hogy nagy elektromos térerősség hatására kialakuló Coulomb-erő képes polimer oldatokból és olvadékokból szálakat kihúzni, amik a gyűjtő felé haladva elvékonyodnak és megszilárdulnak. Az így kialakított szövedékek szálainak átmérője elérheti a szubmikronos mérettartományt (50 nm – 1 μ m).

Az oldószeres elektrosztatikus szálképzés alkalmazásának egyik előnye, hogy az oldószer rendkívül gyorsan történő elpárolgása következtében az oldott hatóanyag amorf formában marad a polimer mátrixban, ezáltal rossz vízoldhatóságú kristályos hatóanyagok kioldódási sebessége megnövelhető, amelyet tovább fokoz a szálak nagy fajlagos felülete. Hátránya viszont a nagy mennyiségű oldószer felhasználása és az ezzel járó robbanásveszély.

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés megkerüli az oldószer alkalmazásának szükségességét, emellett a termelékenység is javítható az oldószeres elektrosztatikus szálképzéshez képest. Ez a tématerület ez idáig kevésbé vizsgált, és nem találni publikációt olvadék alapú szálképzéssel előállított gyógyszerformákról.

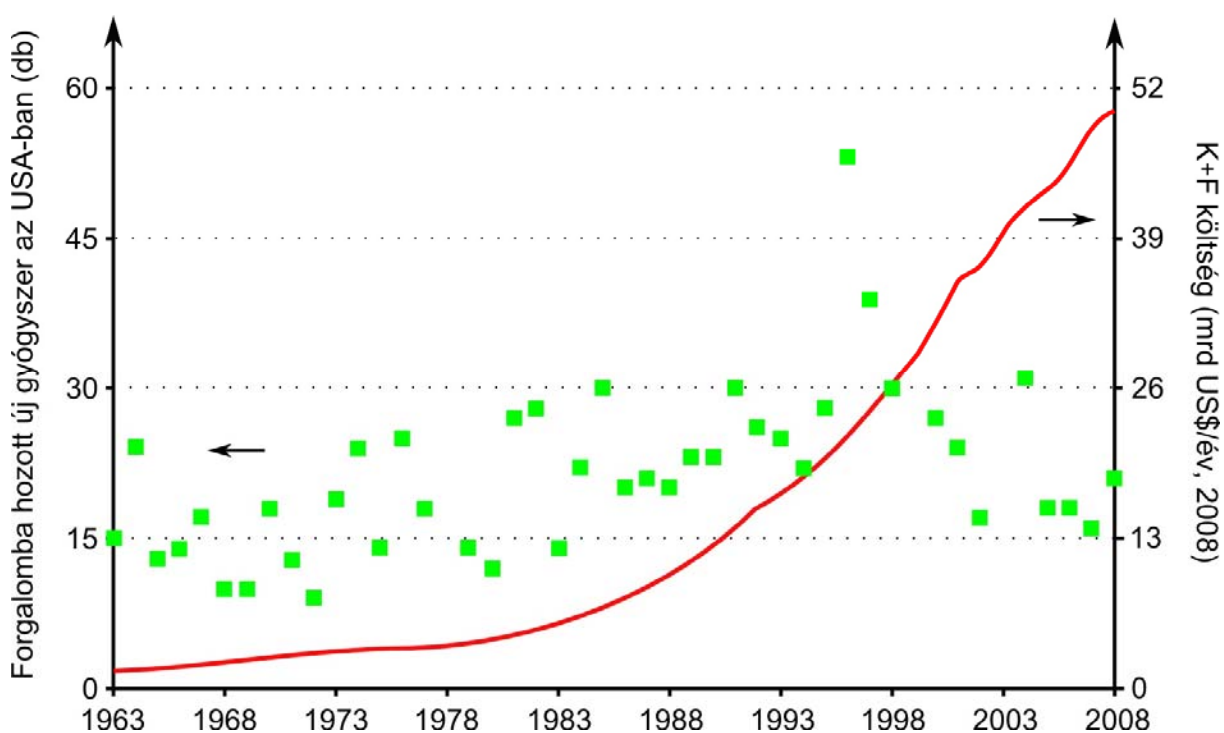
1.1 Célkitűzés

A TDK munkám célja az volt, hogy olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel állítsak elő hatóanyagot tartalmazó szálakat, ehhez pedig egy olyan labor berendezést fejlesszek ki, amellyel kontrollált körülmények között lehet polimerek olvadékából elektrosztatikus úton szálakat gyártani. Célkitűzéseim között szerepelt, hogy az olvadékból előállított szálakat összehasonlítsam más folyamatos technológiákkal készített termékekkel, úgymint az oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel készített nanoszálakkal és az extrúzió végtermékével. Továbbá törekvésem volt az, hogy az összetétel optimalizálásával gyógyszerészeti és technológiai szempontból is minél kedvezőbb tulajdonságú szövedékeket készítek olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés felhasználásával.

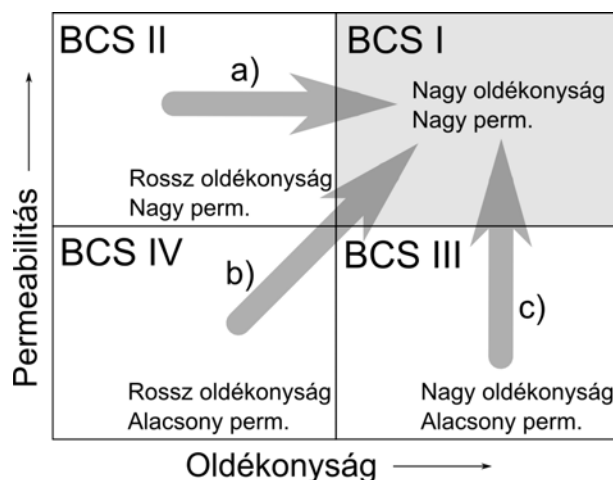
2. Szakirodalmi áttekintés

2.1 A biohasznosulás javításának lehetőségei

A kombinatorikus kémia és a robotizált nagy áteresztőképességű szűrés (HTS, High Throughput Screening) elterjedésével, mint hatóanyag kutatási eljárásokkal, egyre inkább előtérbe került a hatóanyagok gyenge oldhatóságának problémája. Többek között e módszerek használata következtében a gyógyszerfejlesztésben lévő biológiailag aktív molekulák jelentős része rossz vízoldhatósággal rendelkezik [1], [2], [3]. Részben ennek tudható be az, hogy amíg a kutatási és fejlesztési költségek meredeken növekedtek a gyógyszeriparban (egészen a 2008-2009-es gazdasági válságig), az évenként újonnan engedélyezett gyógyszerek száma gyakorlatilag stagnált. (1. ábra)



1. ábra A forgalomba hozott új gyógyszerek száma és a gyógyszeripari K+F ráfordítások az USA-ban 1963 és 2008 között, [4] alapján



2. ábra Hatóanyagok Biofarmáciai Osztályozási Rendszere (BCS); A hatóanyag *a*) esetben formulálással és/vagy kémiai módosítással, *b*) és *c*) esetben többnyire csak kémiai módosítással mozgatható át a jó oldhatóságú és nagy permeabilitású tartományba.

A 2. ábra a hatóanyagok osztályozási rendszerét mutatja be vízoldhatóságuk és permeabilitásuk szerint (BCS, Biofarmáciai Osztályozási Rendszer). A legkedvezőbb osztály a jó oldhatóságú és nagy permeabilitású hatóanyagok tartománya, az egyéb osztályokból különböző módszerekkel helyezhető ide az adott molekula.

Alacsony permeabilitású hatóanyagoknál (BCS III. és BCS IV.) általában kémiai módosítások szükségesek (1. ábra *b*) és *c*) út), de eredményre vezethet bizonyos segédanyagok alkalmazása (pl. ciklodextrin). Megfelelő permeabilitású de rossz vízoldhatóságú hatóanyagok esetén formulálási módszerekkel is operálhatunk. Ilyen esetekben a hatóanyag (illetve valamely polimorf módosulata) ugyan még mindig BCS II-es lesz, de a belőle készült formulált készítmény BCS I-esként tud viselkedni az oldódás és felszívódás során [5].

A gyógyszerek farmakokinetikájának javítására széles eszköztár áll rendelkezésünkre (1. táblázat), növelhető a fajlagos felület mikronizálás vagy nanorészecskék képzése útján, a megfelelő polimorf módosulat megtalálásával (fizikai eljárások). Amennyiben lehetséges, akkor sóképzés útján vagy a hatást hordozó molekularészt meghagyva poláris csoport beépítésével szintén oldhatóság növekedés érhető el. A profarmakonból a szervezetben történő lebontás során in vivo képződik a hatékony molekula (tipikus példák a heroin vagy az omeprazol esete) [6].

Fizikai lehetőségek
Részecskeméret csökkentése (pl. mikronizálás)
Kristály habitus módosítása
Polimorf kutatás és választás
Szilárd diszperziók előállítása
Kémiai lehetőségek
Profarmakon
Vízoldékony sók képzése
Poláris csoport beépítése

1. Táblázat Példák a fizikai és kémiai lehetőségek közül a vízben rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére

Különleges helyet foglal el a fizikai lehetőségek között a szilárd diszperziók alkalmazása. A hatóanyagot közelítőleg vagy akár teljesen molekuláris szinten eloszlatva (amorfizálva) a szilárd diszperzió mátrixában a kioldódás a hordozóval szabályozható. Az oldás során – vízben jól oldódó mátrix esetén - az oldószer gyakorlatilag a mátrixba ágyazott egyedi hatóanyag molekulával érintkezik, nem szükséges energiát befektetni a kristályrács felbontására, a hordozó beoldódásával csak a hatóanyag hidratációjának kell lejátszódnia. Amennyiben oldott állapotban a hordozó molekulái és a hatóanyag között intermolekuláris kölcsönhatások alakulnak ki, akkor túltelített oldat is előállítható. Az amorfizáció során tehát a hatóanyag kristályosságát szüntetjük meg, kiküszöbölve a kristályok kinetikai és termodinamikai okok miatti lassú és ebből kifolyólag rossz oldódását [5].

Az oldódás mechanizmusának értelmezéséhez a Noyes-Whitney összefüggés ad támpontot [8]:

$$\text{Noyes-Whitney egyenlet: } \frac{dC(t)}{dt} = \frac{AD}{\delta V}(C_s - C(t))$$

Ahol $C(t)$ az adott összetevő koncentrációja t időpontban, A az anyagátadási felület, D az összetevő diffúziós együtthatója az oldatban, δ a diffúziós határréteg vastagsága, C_s az összetevő telítési koncentrációja az oldatban. A $dC(t)/dt$ differenciálhányados a kioldódás sebessége t időpillanatban. Látható, hogy a kioldódást fokozza a felület növelése, a telítési koncentráció növelése (túltelített oldat létrehozása az oldott anyag kicsapódásának megakadályozásával), a diffúziós határréteg vastagságának csökkentése a nedvesíthetőség

javításával (utóbbi hidrofil mátrix és/vagy felületaktív anyag alkalmazásával bekövetkezik [10]).

A fizikai méret csökkenésével egy érdekes jelenség figyelhető meg a részecskék oldhatóságával kapcsolatban. Ismert, hogy a levegőbe porlasztott folyadékcseppek esetén a görbületi sugár csökkenésével egyre nagyobb tenzió mérhető a sík folyadékfelület felett kialakuló gőznyomáshoz képest (Kelvin egyenlet). Az elporlasztott folyadékcseppek esetéhez analóg módon a jelenség jelentőssé válik a 100 nm nagyságrend alatti átmérőjű részecskék folyadékokban történő oldásakor. Utóbbi a Kelvin egyenlettel analóg Ostwald-Freundlich összefüggés írja le.

$$\text{Ostwald-Freundlich egyenlet:} \quad \ln \frac{S}{S_0} = \frac{2M\gamma}{\rho r RT}$$

Az egyenletben az M a részecskét alkotó anyag molekulatömegét, a γ a folyadék-szilárd határfelületi feszültséget, ρ a részecske sűrűségét, r pedig a sugarát jelöli. A logaritmikus tagban a részecske felületén (S) ill. a sík felület ($r = \infty$) felett kialakuló oldott anyag (S_0) koncentrációk hányadosa található. Az r görbületi sugár csökkenése az anyag egyensúlyi koncentráció növekedését vonja maga után (hiszen $S/S_0 \sim e^{1/r}$). Ez alapján a részecskeméret csökkentésével nagyobb oldhatóság, azaz nagyobb telítési koncentráció (C_s) érhető el. A megfelelően kis átmérőjű nanorészecskék alkalmazásával kedvezőbb kioldódási profil kapható, javítható a rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulása [7], [9].

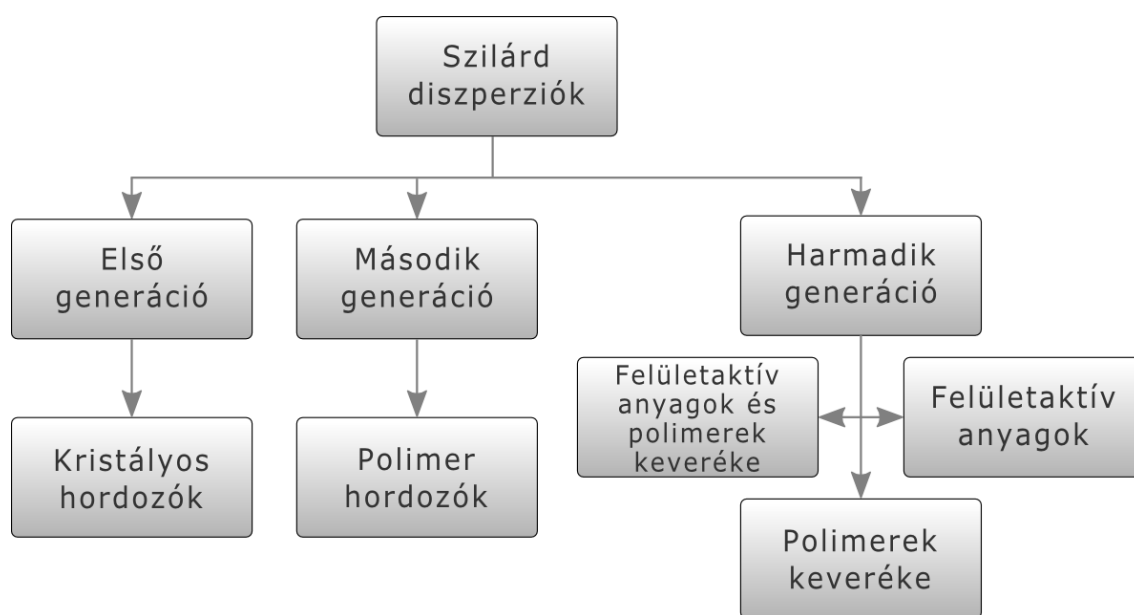
2.2 Szilárd diszperziók

A hatóanyag kristálméretének lecsökkentésével, vagy akár a kristályosság megszüntetésével (amorfizálással) jelentősen javítható a vízben rosszul oldódó gyógyszerhatóanyagok kioldódásának sebessége. Ennek a megközelítésnek segédanyagokkal megvalósított számos kivitelezési módszerét a szilárd diszperziók csoportjába sorolhatjuk.

2.2.1 Szilárd diszperziók fajtái

Maga a szilárd diszperzió kifejezés gyűjtőfogalom, amely legalább kétkomponensű, általában hidrofil mátrixból és általában vízben kevésbé jól oldódó hatóanyag keverékéből álló rendszerként írható le [11]. Szilárd diszperzióknak nevezik még azt is, amikor a hatóanyag a

mátrixban legfeljebb mikrokristályos állapotban, egy kétfázisú rendszer részeként van diszpergálva [12]. A szilárd diszperziók osztályozására több lehetőség adódik [6], [11], [13]. Ezen áttekintő irodalmak közül a harmadikban található osztályozási rendszer a szilárd diszperziókat fejlettségi szintjük szerint sorolja generációkba, szemben a másik kettővel, ahol a mátrix és a hatóanyag kristályossági foka szerint történik a csoportosítás (mátrix: kristályos vagy amorf, hatóanyag: kristályos, amorf vagy molekulárisan diszpergált (utóbbit is amorfnak nevezhetjük)).



3. ábra Szilárd diszperziók osztályozása Vasconcelos és Costa szerint, [13] alapján

Az első generációs szilárd diszperziók közé tartozik Sekiguchi és Obi klasszikus kísérletének terméke, amikor karbamid és hatóanyag (szulfatiazol) keverékének olvasztásával állítottak elő eutektikumokat [14], [15]. Az eutektikus összetételnek megfelelő arányban elegyített komponensek olvadáskából hűtéssel a hatóanyag és a hordozó külön-külön finom kristályok formájában válik ki. Vízen történő oldáskor a jó vízoldhatóságú hordozó gyorsan feloldódik, a hatóanyag - nagy fajlagos felülete révén - szintén gyorsabban oldatba kerül.

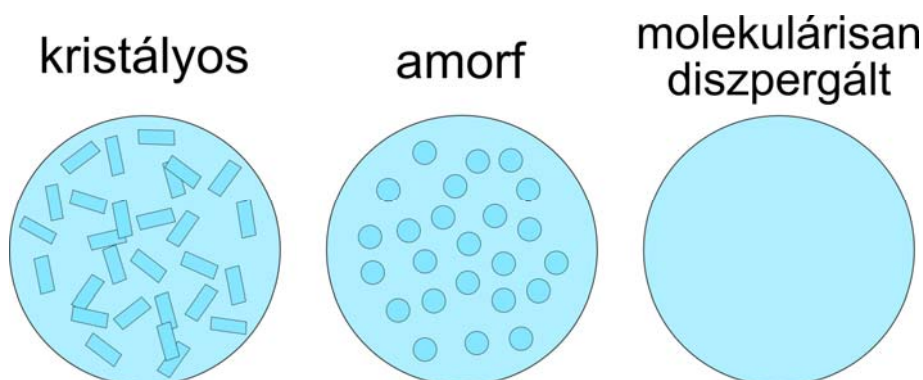
A kristályos hordozók viszont termodinamikai stabilitásuk miatt az amorf állapotú hordozókhoz képest jellemzően lassabban oldódnak, lassítva ezzel a hatóanyag leadást.

Amorf anyagok alkalmazásával kiküszöbölhetők a kristályos hordozó okozta hátrányok. A második generációs szilárd diszperziók általában amorf polimerekkel készülnek.

Az amorf hordozós polimer alapú és a hatóanyagot amorf formában tartalmazó szilárd diszperziók a polimer és a hatóanyag közötti molekuláris kölcsönhatások mértéke szerint tovább csoportosíthatók [16].

- Az amorf szilárd oldatok esetén a hatóanyag molekuláris szinten van elosztatva a mátrixban. (4. ábra jobb szélső kör)
- Amorf szilárd szuszpenziókban a hatóanyag amorf klaszterekben van jelen a polimer hordozóban két fázist alkotva, így mind a hordozó és mind az abban elosztatott amorf állapotú részek üvegesedési átmenete mérhető. (4. ábra középső kör)
- A harmadik típus az első kettő eset keveréke, amikor egy a hatóanyagot molekulárisan diszpergálva tartalmazó fázis és magát az amorf hatóanyagot tartalmazó fázis különül el. (4. ábra középső körének szintén megfeleltethető)

Az összetevők között fellépő kölcsönhatásokon túl az előállítási módszer is befolyásolja a kialakuló amorf szilárd diszperzió minőségét.



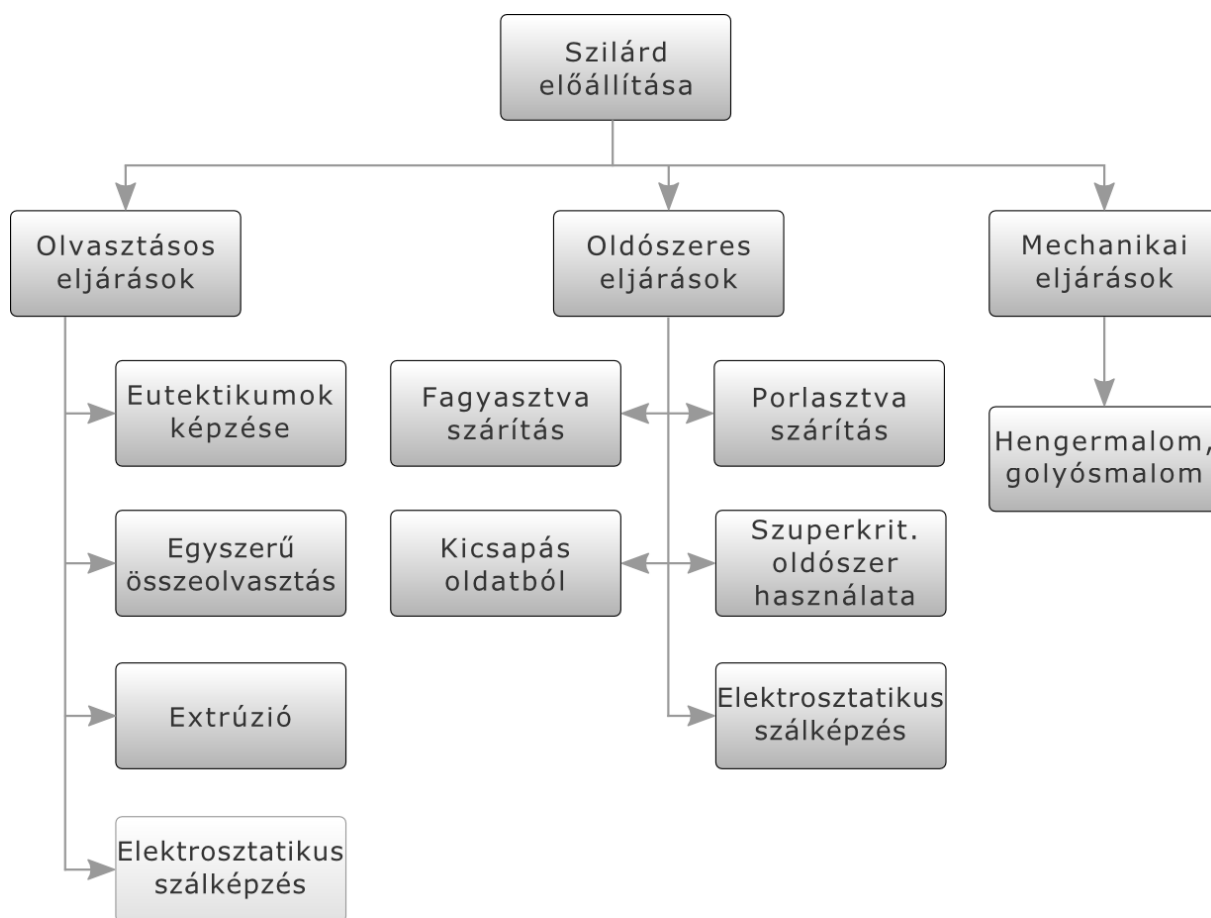
4. ábra A hatóanyag lehetséges állapotai a szilárd diszperziókban

A harmadik generációs szilárd diszperziók a felületaktív anyagok alkalmazásának előnyeit használják ki, ugyanis segítségükkel tovább javítható a hatóanyag leadási profil, és ezen keresztül a biohasznosulás. A felületaktív anyagok jelenléte vizes oldásnál megakadályozhatja a hatóanyag kicsapódását, illetve a finom kristályszemcsék agglomerációját [5]. Ezt felhasználva a vízben rosszul oldódó 17-ösztrodiol kioldódási sebességét tablettából többszörösre növelték felületaktív anyagok, mint polioxiglicerid (Gellucire 44/14), vagy szaharóz monopalmítát észter (Sucroester WE15) és különböző hidrofil polimerek mellett [17].

2.2.2 Szilárd diszperziók előállítása

A szilárd diszperziók előállítására használható módszerek többsége két nagy csoportba sorolható. Az első csoport az olvasztásos eljárásokat foglalja magába, a második csoport pedig az oldószer felhasználásával történő módszereket. A harmadik, kisebb csoport a

mechanikai eljárásokat foglalja magába, ahol fűtés és oldószer alkalmazása nélkül érik el a hatóanyag és a hordozó mátrix megfelelő szintű keveredését.



5. ábra Szilárd diszperziók fontosabb előállítási módszerei

2.2.2.1 Olvasztásos eljárások

Eutektikumok képzése

Az olvasztásos eljárások úttörői a korábban említett Sekiguchi és Obi voltak, akik szilárd eutektikumokat állítottak elő a hordozó és a hatóanyag együttes megolvasztását követő lehűtéssel [14], [15].

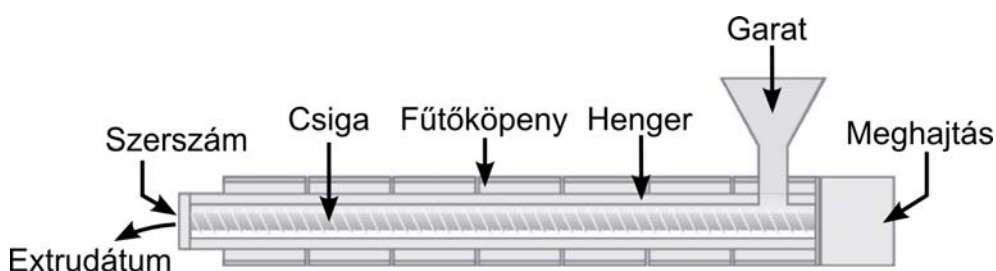
Egyszerű összeolvasztás

Polimerekkel történő összeolvasztással már tetszőleges hatóanyag-mátrix arányokkal lehetett kísérletezni. Az olvasztásos eljárás több irányban fejlődött tovább, leginkább a lehűtés sebességén próbáltak gyorsítani a hatóanyag kikristályosodásának elkerülésére [18], erre a

célra a jeges hűtéstől a folyékony nitrogénes bemeztetésig több módszer alakult ki. A megszilárdult terméket a további felhasználásnak megfelelően porítani kell. A klasszikus olvasztásos módszereket azonban csak bizonyos korlátozásokkal lehet alkalmazni. A megolvasztás során alkalmazott magas hőmérséklet könnyen a hatóanyag degradációjához, vagy elpárolgásához vezethet. A nem megfelelő mértékű elegyedés a hatóanyag kikristályosodását eredményezheti a lehűtés során [18]. Nagy viszkozitású polimer olvadékokban a hatóanyag tökéletes elkeverése szintén nehezen oldható meg.

Extrúzió

A klasszikus olvasztásos eljárások hátrányai a manapság egyre népszerűbb extrúziós technológiákkal elkerülhetők. Az extrúzió műanyagtermékek és egyes élelmiszerek folyamatos előállítására szolgáló eljárás, amely elterjedően van a gyógyszeriparban is. Az intenzív keverés, a fellépő nyíróerők, és az így megvalósítható alacsonyabb üzemi hőmérsékletek egyszerre eredményezik a hőterhelés csökkenését és a hatóanyag közel tökéletes eloszlását az extrudátumban. Az extrúzió nagy előnye, hogy beilleszthető a folyamatos gyártásba, és a méretnövelés könnyen kivitelezhető. A gyógyszeripari felhasználása a lehetőségek tárházát nyitotta meg az adott területen dolgozó szakemberek számára: granulátumok, pelleték, tabletták, implantátumok, sőt szemészeti terápiás rendszerek gyártásában is alkalmazható technológiáról van szó. Az elterjedt csigás extruderek egy vagy két csigával ömlesztik meg a betáplált por és/vagy granulátum formájú komponenseket, majd nyomják át a készülék végén lévő nyíláson (szerszám). (6. ábra)



6. ábra Egy egycsigás extruder vázlatos rajza

A módosított hatóanyag leadású készítmények előállítását extrúziós módszerekkel sok kutató vizsgálta. Már 1969-ben előállítottak cellulóz-acetát-ftalát tartalmú pelletéket extrúzióval, ahol a hatóanyag kioldódásának sebességét vizsgálták a pelleték geometriájának függvényében [19], azonban intenzívebb kutatásról csak a '80-as évek végétől beszélhetünk. Kezdetben nyújtott kioldódású készítmények előállításával kísérleteztek [20], [21], [22], [23].

Mcginity és Koleng állított elő gyorsított hatóanyag leadású granulátumokat állítottak elő extrúzióval polietilén-glikol (PEG 6000) hordozóval [24].

Hülsmann és társai 17-ösztrodiol hemihidrát hatóanyaggal érték el kioldódás gyorsítást, extrúziót követően tablettákat préseltek. A polimer mátrixok PEG 6000, PVP, vinilpirrolidon-vinilacetát kopolimer (Kollidon® VA 64) voltak, segédanyagként polioxilglicerid (Gelucire 44/14), vagy szaharóz monopalmitát észter (Sucroester WE 15) szolgált. Sucroester WE 15-tel (40%) és 10% hatóanyaggal 30-szorosára nőtt a hatóanyag kioldódási sebessége tablettából. [17]

A ciklodextrinek komplexképző és szolubilizáló tulajdonságait felhasználva számos kutatás irányul rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulásának javítására [25]. Extrúziós úton előállított β -ciklodextrin és szulfobutiléter- β -ciklodextrin hordozókkal komplexált ketoprofént (BCS II.) állítottak elő. A szulfobutil csoporttal módosított ciklodextrinnel számottevően gyorsabb hatóanyag kioldódást érték el a tiszta hatóanyaghoz és a módosítatlan β -ciklodextrinhez képest [26].

Szuperkritikus állapotban lévő CO_2 alkalmazásával ($T_c = 304.15 \text{ K}$, $P_c = 7.38 \text{ MPa}$), mint egyfajta oldószerrel alacsonyabb hőmérsékletű extrúzió valósítható meg. A szén-dioxid nem mérgező, kémiaiilag inert és olcsó, a folyamat végén távozik a termékből, így elkerülhető az egyéb lágyítószer negatív hatása a végtermékben (pl. szerkezet terhelése). Eudragit E PO kationos kopolimer hordozóval carvedilol hatóanyagot extrudáltak szuperkritikus CO_2 alkalmazásával és nélküle. A szuperkritikus CO_2 -vel gyorsabb hatóanyag leadású terméket kaptak a felhabosodó termék nagyobb felületének köszönhetően [27].

Elektrosztatikus szálképzés olvadékból

Az olvadékból történő elektrosztatikus szálképzés új módszer szilárd diszperziók előállítására, pontosabban azok morfológiájának kialakítására (5. ábra bal alsó halványított rubrikája). Az eljárás során a polimer-hatóanyag olvadékból nagyfeszültségű elektromos erőter hatására vékony szál képződik. A homogén olvadék előállítására összeolvasztást vagy extrúziót szükséges alkalmazni, ebből lehet elvégezni a szálképzési lépést. Emiatt az olvadékból történő elektrosztatikus szálképzés csak abban az értelemben tekinthető önálló módszernek szilárd diszperziók előállítására, hogy a szálképzés következtében kialakuló nagy fajlagos felület egyben gyors lehűlést jelent, megakadályozva ezzel a hatóanyag esetleges kikristályosodását.

A módszerről az *Elektrosztatikus szálképzés* című fejezet és annak *Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés* című alfejezete ad leírást (15. oldal ill. 19. oldal).

2.2.2.2 Oldószeres eljárások

Az oldószeres eljárások családja az elnevezésnek megfelelően olyan módszereket foglal magába, amelyek során először a hordozó és a hatóanyag valamilyen oldószerben történő oldása, ezt követően pedig az oldószer eltávolítása történik meg. Az oldószer kiválasztásánál figyelembe kell venni annak toxicitási jellemzőit, így lehetőleg kerülendő például a kloroform, a diklórmétán vagy a dimetilformamid szilárd diszperziók előállításához történő felhasználása [28].

Az összetevők oldása akadályba ütközik, ha valamelyik közülük rosszul oldódik az adott oldószerben. Ugyan az elkészült híg oldat bepárlással töményíthető, de ez a megoldás jelentős mennyiségű oldószer eltávolítását igényli. Növelhető a hatóanyag oldhatósága felületaktív- vagy komplexáló szerekkel (pl. ciklodextrinek), azonban jelenlétük a kapott szilárd diszperzió fizikai-kémiai és biológia tulajdonságait jelentős mértékben befolyásolhatja.

Az oldószeres eljárások abból a szempontból kedvezőek, hogy a hatóanyagot feloldva megszűnik annak kristályos szerkezete, így az oldószer megfelelően gyors eltávolítása során várhatóan nem alakul ki ismét kristályos fázis. Azonban túl magas szárítási hőmérsékleten a hatóanyag molekulák mobilitása megnövekszik, nem kívánt kristályosodást okozva ezzel.

Az oldószer eltávolítására több módszer kínálkozik. Gyakran vákuumot alkalmaznak a folyamat meggyorsítására.

Porlasztva szárítás

A porlasztva szárítás során a kapott oldatot vagy akár szuszpenziót meleg levegőbe porlasztva előáll a szilárd diszperzió. A cseppek kis mérete, azaz nagy fajlagos felülete teszi lehetővé a gyors bepárlást (a Kelvin egyenletnek megfelelően, 7. oldal). A cseppméret változtatásával szabályozható a kapott szemcsék nagysága.

Egy kísérletben 100 mg progeszteront oldottak 800 ml 50-50%-os etanol-víz elegyben különböző mennyiségű szubsztituált polivinilalkohol mennyiségek mellett (több szubsztituáltsági fok, trietilénlikol-monoetiléter szubsztituens). A hatóanyagot először tiszta alkoholban oldották fel, majd hozzáadták a vizet. A szilárd diszperzió végleges formáját porlasztva szárítással állították elő [29].

Fagyasztva szárítás

A fagyasztva szárítási eljárás azon alapszik, hogy megfelelő oldószerben (legjobb a *terc*-butil-alkohol) feloldva mind a hatóanyagot, mind a polimert, a kapott oldatot lefagyasztják (akár folyékony nitrogénben), és a fagyott oldatból az oldószer a liofilizáló berendezésben elszublimál. A fagyasztva szárítás előnyei a minimális hőterhelés, valamint a hatóanyag kikristályosodásának alacsony veszélye, ugyanis a rendszer végig fagyott állapotban van.

A porlasztva szárítást kombinálták a liofilizálással, amikor folyékony nitrogénbe porlasztották a diazepám *terc*-butil-alkoholos és a hordozó (PVP és inulin (utóbbi egy természetben előforduló poliszacharid)) vizes oldatának elegyét, majd a nitrogén elpárolgása után megkezdték a fagyasztva szárítást [16].

Szuperkritikus oldószer használata

A szuperkritikus állapotban lévő CO₂ igen kíméletes és gyors technikák alkalmazását teszi lehetővé. Mivel a hatóanyag és a mátrix oldhatósága a szuperkritikus CO₂-ben jellemzően nagyon alacsony, szerves oldószer alkalmazása válik szükségessé, amelyet a szuperkritikus CO₂ párhuzamos porlasztás közben kiold. Így jártak el egy vizsgálatban, amelyben a rossz vízoldhatóságú carbamazepin és PEG 4000 szilárd diszperzióját állították elő acetonos oldatból szuperkritikus CO₂ alkalmazásával. [30]

Kicsapás oldatból

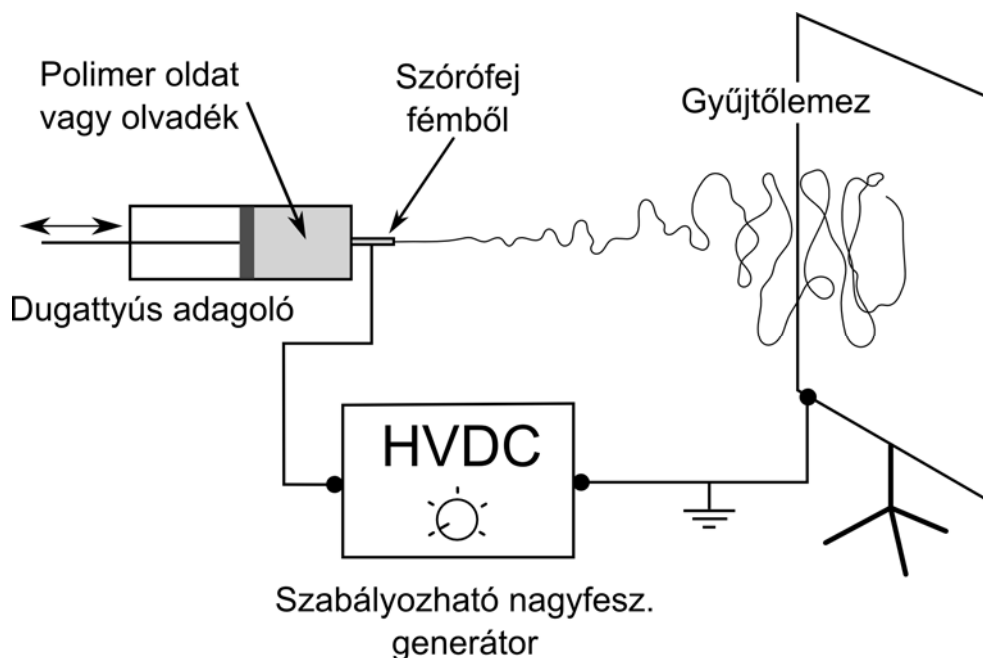
A hatóanyag és mátrix oldatból az oldószer eltávolításán kívül egyéb úton is leválaszthatók szemcsék. Állandó keverés mellett valamilyen kicsapószer alkalmazva a hatóanyag és a hordozó oldhatósága egyaránt leromlik, és együttesen kiválnak az oldatból. Ezzel a módszerrel nifedipin hatóanyag tartalmú mikrorészecskéket állítottak elő etilcellulóz és Eudragit RL (kationos polimer) acetonos oldatából, a kicsapószer víz volt lassan csepegtetve [31].

Oldószeres elektrosztatikus szálképzés

Az olvadékból történő elektrosztatikus szálképzéssel ellentétben az oldószeres változat önálló módszernek tekinthető szilárd diszperziók előállítására. A kis átmérőjű szálak nagy fajlagos felülete következtében az oldószer gyorsan elpárolog, a kapott termék azonnal felhasználható. A módszerről az *Elektrosztatikus szálképzés* című fejezet és annak *Oldószeres elektrosztatikus szálképzés* című alfejezete ad bővebb leírást (15. oldal ill. 17. oldal).

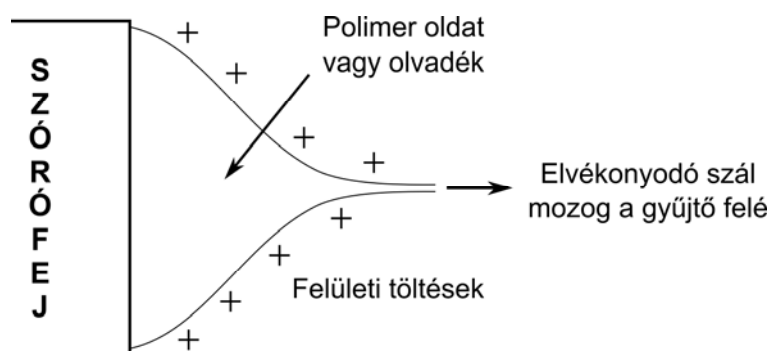
2.3 Elektrosztatikus szálképzés

Az elektrosztatikus szálképzéses eljárások alatt az elnevezésnek megfelelően az elektrosztatikus erők felhasználásával történő szálképzést értjük. A hétköznapi szóhasználatban azonban még elterjedtebb a kifejezés angol változata, az „electrospinning”, melyben a „spinning” a szálképzésre utal („spin” = fon, sodor [szálat], sző [hálót]). Az elektrosztatikus szálképzés és a vele azonos alapokon nyugvó elektrosztatikus porlasztás módszereit már az 1900-as évek elején leírták. Az elektrosztatikus porlasztáshoz képest az elektrosztatikus szálképzés sokkal lassabban fejlődött. Előbbit ma tömegspektroszkópokban, tintasugaras nyomtatókban és egyéb helyeken használják, az elektrosztatikus szálképzés területének fejlődése viszont csak az utóbbi két évtizedben gyorsult fel számottevően [32][33].



7. ábra Az elektrosztatikus szálképzés alapberendezésének sematikus ábrája

Az elektrosztatikus szálképzés viszonylag egyszerűen kivitelezhető. A szálképzéshez a polimer oldat vagy olvadékot magas elektromos potenciálra kapcsoljuk, és egy fémes csővégen, szórófejen („nozzle”) keresztül adagoljuk a potenciálkülönbség hatására kialakuló nagy térerősségű elektromos erőterbe. Az alkalmazott feszültség általában 5-30 kV nagyságú, de akár a 100 kV-ot is elérheti. A szórófej és a gyűjtőlemez távolságát alulról behatárolja a képződő nem kívánt elektromos ív, túl messze helyezett gyűjtő esetén pedig a térerősség (kVcm^{-1}) lecsökkenése a szálkilépés elmaradásához vezet. Az így lejátszódó szálképzés bonyolult mechanizmusában kitüntetett szerepe van a szórófej végén megjelenő ún. Taylor-kúpnak (8. ábra), amelyben a folyadékcsepp felületén megjelenő töltések taszítóereje (Coulomb erő) tart egyensúlyt a folyadék felületi feszültségéből és rugalmasságából adódó erőkkel. A nagy felületi töltéssűrűség miatt egy bizonyos határ felett a kónikus alakú csepp hegyéből egy folyadéksugár lép ki, és tart a földelt gyűjtőlemez felé, közben gyorsul, vékonyodik. Eközben az oldószer jelentős része elpárolog, vagy olvadék alkalmazása esetén a szál a kihűlés miatt megszilárdul. A szórófejtől távolabb a fellépő instabilitások miatt a sugár oldalirányban kimozdulva spirálszerű pályán mozog, bizonyos esetekben akár cseppekre szakadhat. A szálak végleges átmérői tipikusan a 100 nm – pár tíz μm tartományba esnek, olvadék esetén jellemző a mikrométer feletti szálátmérő. A folyadéksugár mozgásának és paramétereinek modellezése komoly matematikai és fizikai háttértudást igényel [32].



8. ábra A szórófejnél kialakuló Taylor-kúp vázlata

Az elektrosztatikus szálképzéssel a polimer szálakon kívül előállíthatók kompozit- és kerámia szálak, továbbá üreges, és mag-héj szerkezetű elemek is. Ezek alkalmazása a katalitikus hordozóktól [34] a félvezetők előállításán [35] és a szövetépítésen [36] keresztül még rengeteg lehetőséget rejt magában.

Gyógyszeripari jelentősége azoknak a szálaknak van, amelyek nyújtott vagy gyorsított hatóanyag leadású készítményként kihasználják az eljárás során képződő hatalmas fajlagos felületet. A témában azonban kevés irodalmat találni a szilárd diszperziók előállítására alkalmas egyéb technológiákhoz képest, ennek fő oka az elektrosztatikus szálképzés alacsony ismertsége a gyógyszer technológia területén.

2.3.1 Oldószeres elektrosztatikus szálképzés

Az oldószeres elektrosztatikus szálképzés során keletkező nagy fajlagos felületű szálak gyorsított vagy nyújtott hatóanyag leadású készítmények alapjául szolgálhat. A fajlagos felületen túl nagy előny, hogy az oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel pillanatszerű száradás valósítható meg hőstressz nélkül, ezért akár érzékeny biohatóanyagok (probiotikumok, peptidek és fehérjék) formálása is lehetővé válik a biológiai aktivitás megtartása mellett.

A legelső elektrosztatikus szálképzéssel készült gyógyszer hordozó rendszert bemutató publikáció lényege a tetraciklin-hidroklorid kioldódásának lassítása volt [37]. Ebben a kutatásban szálakat és öntött filmeket készítettek politejsav (PLA), viniletilén-vinilacetát kopolimer (PEVA) és a két polimer 50-50%-os keverékének felhasználásával. Az oldószer kloroform volt. Az 5% hatóanyagot tartalmazó termékek közül az 5 napos kioldódási kísérlet során a PEVA hordozójú szálhúzott mintákból oldódott ki a legtöbb hatóanyag (60% 5 nap alatt) és egyben ez biztosította a legegyszerűsebb sebességű hatóanyag leadást is.

A gyors hatóanyag leadásra való első törekvéseiről Verreck és társai cikkében olvashatunk [10]. Verreck feltételezte, hogy az elektrosztatikus szálképzéssel előállított szálak nagy fajlagos felülete lényeges sebességnövekedést eredményezhet a kioldódás során. Az itakonazol nevű gombaölő hatóanyag és hidroxipropil-metilcellulóz szilárd diszperzióját állították elő elektrosztatikus szálképzéssel, extrúzióval és öntött film készítésével. Elektrosztatikus szálképzésnél az alkalmazott oldószer etanol-diklórometán 40-60 m/m%-os elegye volt. A 20%-os és a 40%-os hatóanyag tartalmú minták esetén a hatóanyag teljes mennyisége felszabadult mind az örvölt extrudátumból, az örvölt öntött filmből és az elektrosztatikus szálhúzott anyagból a kioldódás során, azonban a szálak esetén meglepetésre alacsonyabb sebességgel. A szálakat zselatin kapszulába töltve közelítőleg hatszor lassabb, egyenletes sebességű kioldódási profilt mértek, teljes hatóanyag leadással.

Yu kutatócsoportja fejlesztett gyors kioldódású rendszereket oldószeres elektrosztatikus szálképzés felhasználásával. Az acetaminofen vízoldhatósága 12,8 g/l 20°C-on [39], ennek a hatóanyagnak a PVP K90-el alkotott szilárd diszperzióját állították elő többek között oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel (oldószerként etanolt használtak). Sikerült elérni, hogy az első két percben a hatóanyag 90%-a kioldódjon a nanoszálakból [38].

A BME SZKT kutatócsoportja jó eredményt kapott a spironolakton nevű szterán vázas hatóanyaggal készített szálakkal Soluplus hordozó mellett. A spironolakton oldhatósága az acetaminofenhez képest majdnem három nagyságrenddel kisebb (28 mg/l, [40]) [41].

Ugyanez a kutatócsoport vízben jól oldódó hatóanyaggal ultragyors hatóanyag leadású nanoszálakat is készített. A donepezil-hidroklorid és polivinil-alkohol (PVA) mátrix felhasználásával víz oldószerből állították elő a szálakat elektrosztatikus szálképzéssel. A 16,7%-os és a 33,3%-os hatóanyag tartalmú minták kioldódási ideje egyaránt jóval 30 másodperc alatt volt [42].

Kollagén és kollagén-szerű peptidek oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel történő formulálását leíró szabadalomban marha szérum albumin (BSA) és politejsav-glikolsav (PLGA) szerves oldószeres oldatából képeztek szálakat és mérték az albumin kioldódást [43]. Qi és társai ugyanúgy marha szérum albumin kioldódását szabályozták emulzió alapú elektrosztatikus szálképzéssel. Szérum albumin tartalmú Ca-alginát mikrokapszulákat készítettek, majd poli-L-tejsav mátrixszal szálakat állítottak elő, végső soron lassítva ezzel a hatóanyag leadást [44].

DNS tartalmú poli-D,L-tejsav – polietilén-glikol kopolimer (PLA-PEG) és politejsav-glikolsav (PLGA) keverék mátrixú nanoszálakat állítottak elő elektrosztatikus szálképzéssel Luu és

társai. Ezekből a szálakból 20 nap alatt 70-80%-nyi polinukleotid szabadult fel, emellett az örökítőanyag gyakorlatilag teljesen működőképes maradt [45].

Az oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel akár baktérium tartalmú szálak is előállíthatóak úgy, hogy az életképes egyedek száma nem csökken jelentős mértékben. Egy ilyen kísérlet kereteiben polivinilalkohol – víz rendszerből készítettek baktérium (*E. coli* és *Staphylococcus albus*) és különböző vírus (T4, T7, λ) tartalmú szálakat. Amennyiben a mintákat 4 °C vagy annál hidegebb hőmérsékleten tartották, a baktériumok és vírusok akár hónapokig életképesek maradtak nagyobb veszteség nélkül [46].

2.3.2 Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés

Az olvadékból való elektrosztatikus szálképzés az oldószeres módszerhez képest kevésbé elterjedt módszer, melynek oka a polimer olvadék előállításához szükséges fűtés kialakításának komoly kihívása. Az olvadékos szálképzés esetén azonban nem kell számolni az oldószeres szálképzés során felmerülő számos hátrányos tényezőkkel, úgymint a maradék oldószer jelenléte, az elpárolgó oldószer kezelése, a kialakuló robbanásveszély illetve annak megelőzéséhez szükséges beruházások. Szövetépítés és egyéb orvosi alkalmazások esetén különösen fontos, hogy ne legyen jelen a sejtekre toxikus oldószermaradvány [50].

Amíg az oldószeres elektrosztatikus szálképzést szabadalmi bejelentésében J. F. Cooley már 1899-ben leírta [51], az olvadékból történő elektrosztatikus szálképzésről az első dokumentált leírás csak 1936-ban került nyilvánosságra Charles Norton szabadalmi bejelentésének nyomán [52]. Az olvadék alapú technológiáról az első tudományos publikáció csak mintegy fél évszázaddal később jelent meg, Larrondo és Manley 1981-es cikkében polipropilén- (PP) és polietilén (PE) olvadék volt a vizsgált polimer [53].

A szakirodalomban fellelhető kisszámú publikációt az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzésről Hutmacher és Dalton foglalta össze, egyben részletes leírást adtak a módszer tulajdonságairól [54]. Ebből kiderül, hogy idáig vízben nem, vagy csak rosszul oldódó polimerek olvadékát használták szálak előállítására ilyen módon. Gyógyszerészeti célra alkalmas polimerekkel több kutatócsoport is végzett kísérleteket, többnyire szövetépítés céljára (2. táblázat). Ezek a polimerek gyógyszerhordozó rendszerek mátrixául is szolgálhatnak, különösen az alacsonyabb hőmérsékleten olvadó típusok (PCL, PEG).

A gyógyszertechnológiában nem, vagy csak ritkán használt polimerek olvadékából elektrosztatikusan előállított szálak ugyanúgy használhatóak lehetnek szövetépítésre, vagy

mechanikai erősítésre (3. táblázat). Wang például PMMA szálakat állított elő oldószeres- és olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel, majd összehasonlította azok mechanikai tulajdonságait. Az eredmények azt mutatták, hogy olvadékból nagyobb rugalmassági modulusú szálak készültek.

A táblázatokból az is kiderül, hogy viszonylagos egyszerűsége miatt az olvadékadagoló berendezések fűtése az esetek jelentős részében elektromos úton történik. Bonyolultabb kivitelezni azt, amikor fűtőközeget alkalmaznak (olaj, víz). A lézersugár alkalmazása pontszerű melegítést tesz lehetővé, azonban a besugárzott pontban vagy vonalban a pillanatnyi hőmérséklet nehézkesen mérhető [56].

2. Táblázat Gyógyszerhordozó rendszerhez alkalmazható polimerek olvasztásos elektrosztatikus szálképzéssel

<i>Polimer</i>	<i>Alkalmazott hőmérséklet</i>	<i>Fűtés típusa</i>	<i>Hiv.</i>
Politejsav (PLA)	185-255°C	Elektromos	[47]
Poli(tejsav-glikolsav) (PLGA)	210°C	Olajkeringetés	[48]
Polikaprolakton (PCL)	90°C	Vízkeringetés	[49]
PEG-PCL blokk kopolimer (PEG-b-PCL)	60-90°C	Vízkeringetés	[50]

3. Táblázat Egyéb polimerek, melyekből szálakat képeztek olvadékból elektrosztatikus úton

<i>Polimer</i>	<i>Alkalmazott hőmérséklet</i>	<i>Fűtés típusa</i>	<i>Hiv.</i>
Polietilén (PE)	200-220°C	Elektromos	[53]
Polipropilén (PP)	200-220°C	Elektromos	[53]
Poli(etilén-tereftalát) PET	NA	Lézersugár	[56]
Poli(metil-metakrilát) (PMMA)	210°C	Olajkeringetés	[57]
Termoplasztikus poliuretán (TPU)	225-243°C	Elektromos	[59]

A méretnövelés lehetősége szintén előnynek tekinthető az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzésnél. Mivel az olvadékképzés esetén nincs szükség a polimer és egyéb komponensek (pl. hatóanyag) feloldására a szerves oldószerben, kisebb átalakításokkal extrúderrel folyamatos termelés valósítható meg [55]. Az aacheni RWTH Egyetemen kifejlesztett 64 szűrőfejes berendezéssel sikerült $18 \text{ m}^2\text{h}^{-1}$ -s termelékenységgel szubmikronos PP szálakból álló szűrőközeget előállítani [54].

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel előállított szálak nagy fajlagos felülete alkalmassá teszi a módszert gyorsított vagy nyújtott hatóanyag leadású rendszerek létrehozására, ahogyan már az oldószeres elektrosztatikus szálképzést már alkalmazzák erre a célra. Az új módszer számos technológiai előnnyel rendelkezik, ezért a gyógyszer technológiai alkalmazás kutatása ígéretes feladatnak ígérkezik. Az eljárást a gyógyszeriparban már alkalmazott extrúzióval ötvözve egyaránt versenytársa lehet az oldószeres elektrosztatikus szálképzésnek és az önmagában használt extrúzióknak.

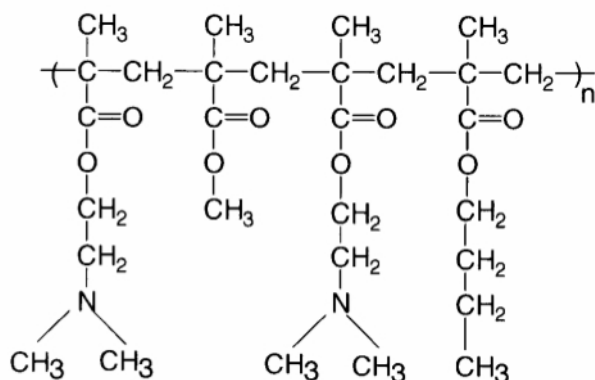
3. Anyagok és módszerek

3.1 Felhasznált anyagok

A kísérletekhez felhasznált anyagok az alábbi felsorolásban tekinthetők meg.

Polimer mátrixok

1. Eudragit® E PO (Evonik Industries AG, Németország), kationos kopolimer dimetilaminoetil-metakrilát (50%), butil-metakrilát (25%) és metil-metakrilát (25%) egységekből, pH = 5 alatt vízdoldható, ennél lúgosabb kémhatás esetén duzzad, átlagos molekulatömege 47000 Da



6. ábra Eudragit E PO láncában a főbb monomeregységek

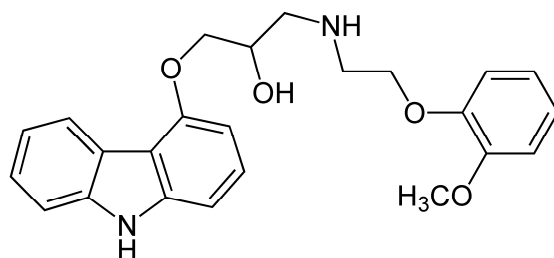
2. Polietilénlikol (PEG 6000), $M_{\text{átl}} = 6000$ Da, jó vízdoldhatóságú kristályos polimer

Oldószerek:

Az oldószeres elektrosztatikus szálhúzáshoz felhasznált oldószer a kereskedelmi forgalomban kapható absz. etanol volt. Az extrúziós kísérletek minden esetben oldószermentes környezetben történtek.

Hatóanyag:

A kísérletek során kivétel nélkül a carvedilol nevű gyógyszer hatóanyagot alkalmaztam, mint modell vegyületet (Sigma-Aldrich, Magyarország). Ez a hatóanyag vérnyomáscsökkentőként funkcionál, alacsony vízdoldhatósága (0,1M HCl-ben 89 mg/l, desztillált vízben 1 mg/l, [58]) miatt egyéb rosszul oldódó anyagok mintájául is használható. Olvadáspontja 117 °C [59].



7. ábra A carvedilol molekulaképlete

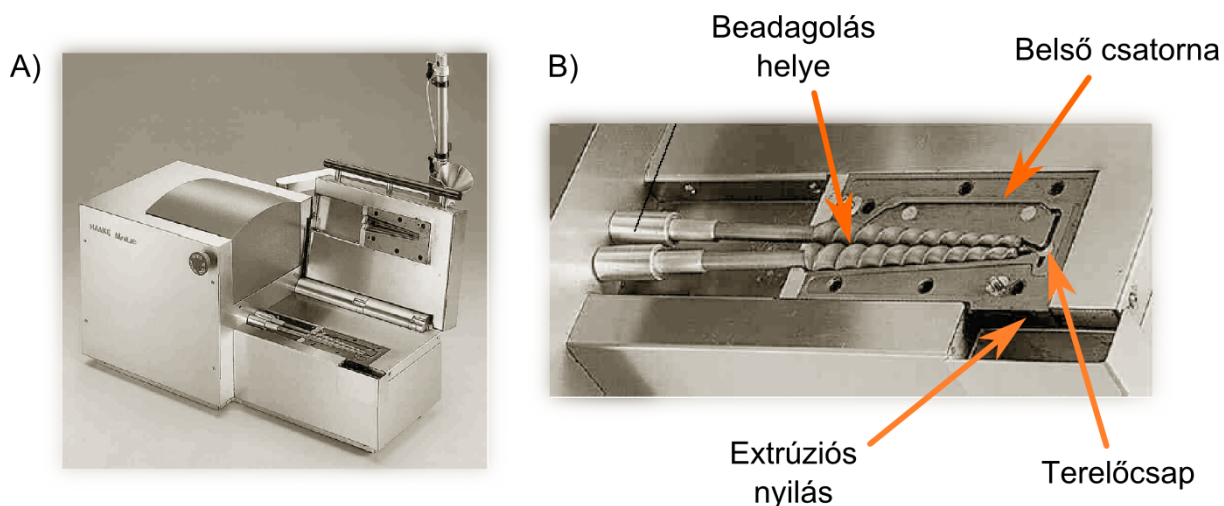
3.2 Kísérleti módszerek

3.2.1 Szilárd diszperziók előállítása

Extrúziós módszer

A munkám során elvégzett extrúziós kísérleteket egy MiniLab HAAKE Rheomex CTW5 típusú laboratóriumi mini-extruderen végeztem. (8. ábra A.)

A készülékhez már 5-8 grammnyi anyag elég, így igen alacsony az extrudálási kísérletek anyagigénye. Lehetőség van továbbá az ömledék keringetésére, amellyel tetszőleges nagyságú tartózkodási idő állítható be. A 8. ábra B részén látható a felnyitott extrúderház, és a fontosabb részek benyilazva. A belső csatorna szolgál az ömledék keringetésére, ezt a funkciót a terelőcsap átváltásával lehet ki- és bekapcsolni. Kialakítása folytán a készülék tisztítása viszonylag egyszerűen elvégezhető.



8. ábra MiniLab HAAKE Rheomex CTW5 típusú Laboratóriumi mini-extruder

Az extrudátumok előállítása 20 fordulat/perces csiga fordulatszámmon történt, a garatba kézi betáplálással adagoltam a polimer ill. polimer keverék és a modell hatóanyag (carvedilol) előzetesen homogenizált fizikai keverékét. A tisztán Eudragit E PO mátrixú extrudátum előállítása során a beállított hőmérséklet mindig 130 °C volt. Amennyiben az Eudragit E PO mellé PEG 6000 is került, minden esetben 110 °C-on végeztem az extrúziót. Az extrudátumok alakjuk szerint 2-3 mm átmérőjű kör keresztmetszetű hengeres testek, amelyeket kioldódás vizsgálat végzése esetén őrltem.

Szálak előállítása oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel

Az oldószeres elektrosztatikus szálképzési eljárás első lépéseként a polimert és a hatóanyagot tartalmazó oldatot kell előállítani. Amennyiben egy új polimert használunk szálképzésre, akkor először a polimer koncentrációjának fokozatos növelése mellett szálhúzási kísérletekkel kell megtalálni a megfelelő polimer koncentrációt. A kapott szilárd termék ellenőrzéséhez nagy segítséget nyújt az optikai mikroszkópos vizsgálat, mert ezzel gyorsan vizsgálható a szálak morfológiája.

A szálhúzási kísérletek során az oldószer etanol volt az EMEA által kiadott irányelveket figyelembe véve [28]. A hordozó és a hatóanyag feloldásához szükséges mennyiségű alkoholt egy üvegcsébe automata pipettával kimértem, a szükséges mennyiségű polimert egyszerre vagy részenként adagoltam az oldószerbe, Eudragit E PO esetén ez 2 g-ot jelentett 8 ml etanolban. Az oldódási folyamat meggyorsítása kisméretű keverőmaggal és mágneses keverővel történhet, valamint enyhe melegítéssel, közben az oldószer elpárolgásának és az

oldat töményedésének elkerülésére mindenképpen kupakkal le kell zárni az edénykét. A polimer feloldódása után a carvedilol por is hozzáadható a viszkózus és ragadós oldathoz.

A szálhúzási eljáráshoz a polimert és a hatóanyagot tartalmazó oldatot egy 10 ml-es műanyagfecskendőbe felszívtam egy ~0,5 m-es szilikon csövön keresztül, melynek az oldatba lógó végén egy ~0,5 mm belső átmérőjű fém szórófej volt rögzítve, utóbbi egy Schlick porlasztófejből lett kisserelve. A fecskendőt egy SEP 10S Plus típusú automatikus fecskendő adagolóba illesztve megoldható az állandó térfogatáramú adagolás. A fém szórófej vízszintes irányban van rögzítve és galvanikusan érintkezik a NT-35 típusú (MA2000, Nagykanizsa, 70VA, 10-35 kV) szabályozható nagyfeszültségű egyenáramú generátor pozitív kivezetésével. A generátor negatív kivezetése, amely egyben földelve is van, a szórófejjel szembeállított és attól mintegy 12-15 cm távolságra lévő függőleges helyzetű gyűjtőlemezre van kapcsolva. A gyűjtőlemez általában alumínium fóliával van borítva, ezen gyűjtve a terméket egyben a tárolás is megoldható. A jellemző adagolási sebesség 6-8 ml/h, az alkalmazott feszültség pedig 25-30 kV volt.

Szálak előállítás olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel

Az olvadékból történő elektrosztatikus szálképzéshez a saját magam által tervezett és megépített szálképző berendezést alkalmaztam. A készülék egymaga képes a hőmérsékletet szabályozni, valamint az állandó térfogatáramú adagolást biztosítani. A berendezés részletes bemutatása a 4.1-es fejezetben olvasható.

A folyamat első lépése a dugattyús adagoló hengerének feltöltése (12. ábra, 34. oldal), melyhez a pár milliméteresre felaprított extrudált termékeket használtam, amelyből már akár 0,5 g-nyi mennyiség is elegendő. A henger lezárása és a készülék összeszerelése után a henger hőmérsékletét (T_B) a szálképezni kívánt polimer üvegesedési hőmérséklete felé kell állítani, majd beállítani egy alacsony térfogatáramú adagolást (0,5 ml/h). Ekkor a szórófejet még nem szabad fűteni, így a motor nem is nyomhat ki anyagot a szórófej kapillárisán keresztül. A kialakuló nyomás hatására a polimer szemcsék összepréselődnek, a közöttük lévő levegő a dugattyú és a henger fala között távozni tud. A motor akadozását tapasztalva a henger hőmérséklete lassan az adagolási hőmérsékletre emelhető, közben a dugattyúval folyamatosan nyomás alatt tartva az ömledéket. Az adagolási hőmérséklet minden esetben az extrúziós előállítás során alkalmazott hőmérséklettel egyezett meg: tisztán Eudragit E PO mátrix esetén 130 °C, Eudragit E PO és PEG 6000 keverékei esetén pedig 110 °C. Levegőbuborékok esetén az olvadék akadozva lép ki a szórófej kapillárisának nyílásán,

jelentősen lerontva a szálátmérő homogenitását. A buborékmentesítés végéhez közeledve a szórófej fűtését kell elindítani, bizonyos hőfok felett megindul a polimer olvadék árama. A szórófej hőmérsékletét (T_A) és a térfogatáram nagyságát a véglegesnek szánt értékre állítva a rendszer készen áll a szálképzésre, a nagyfeszültség bekapcsolható.

A szálak gyűjtésére szánt fém gyűjtőlemez a szórófejtől 10 cm távolságra függőleges helyzetben helyezkedett el. A nagyfeszültség előállítására használt NT-35 típusú (MA2000, Nagykanizsa, 70VA, 10-35 kV) szabályozható nagyfeszültségű egyenáramú generátor pozitív kivezetése a gyűjtőlemezre volt kapcsolva, míg a negatív kivezetés – a föld – az adagoló fém szórófejére volt kötve. A gyűjtőn összegyűlt nem szőtt szövedék eltávolításával a szálas termék a kívánt célra felhasználható.

3.2.2 Optikai mikroszkópos vizsgálat

Az optikai mikroszkópos vizsgálatot elsősorban az elektrosztatikus szálképzésnél a szálak morfológiai vizsgálatához alkalmaztam, ehhez a Horiba Jobin Yvon cég által gyártott Labram típusú Raman berendezés részét képező Olympus BX-40 optikai mikroszkópot használtam. A szálakról 10x-es, 50x-es és 100x-es objektívvel készültek digitális fotók. Az optikai mikroszkópos vizsgálat különösebb minta előkészítést nem igényel, történhet üveg tárgylemezen alsó vagy felső megvilágítással, vagy a szálgyűjtésre használt alumínium fólián felső tárgylemez megvilágítással. A léptékarány felhasználásával becslést adhatunk a szálak átmérőjére is, azonban erre a célra sokkal alkalmasabb a SEM a nagyobb felbontás és sokkal jobb mélységélességének köszönhetően.

3.2.3 Elektronmikroszkópos vizsgálat (SEM)

A SEM vizsgálatokat JEOL JSM-6380LA típusú pásztázó elektronmikroszkóppal végeztem 15 ill. 30kV gyorsító feszültség és 10 mm-es mintatávolság mellett nagy vákuumban. A vizsgált mintákat kétoldalú szén-ragasztóval réz tuskókhoz rögzítettem, majd JEOL 1200 típusú berendezéssel aranyoztam, a töltődés elkerülése érdekében. Több nagyításban készítettem felvételeket, amelyeket lehetőség szerint kiegészítettem a készülék kezelőszoftverének felhasználásával a mintán látható részletek jellemző méreteivel (pl. szálak átmérője).

3.2.4 Kioldódás vizsgálatok

A kioldódási vizsgálatok egy Erweka DT6 típusú kioldó készülékkel történtek (USP II berendezés, Erweka, Heisenstamm, Németország). A keverő fordulatszáma kivétel nélkül 50 fordulat/perc volt. A kioldó közeg 900 ml 0,1 mol/dm³ koncentrációjú sósav oldat volt, 37±0,5 °C-os víz temperáló közegben.

A kioldódási vizsgálatra bemért minták tömege mindig annyi volt, hogy benne a carvedilol dózisa lehetőleg 12,5 mg legyen, 20% hatóanyag tartalom esetén ez 62,5 mg bemérési tömeget jelent. 900 ml sósav oldat esetén az elérhető maximális koncentráció 13,9 mg/L (= 12,5 mg/0,9 L).

A mintavétel időpontjai a minták jószolt kioldódási sebességének megfelelően alakultak. A gyors kioldódás miatt a mérés csak 20 percig tartott (kivéve a hatóanyag és az extrudátum oldódásának mérése, ott telítési koncentrációig), az első 2,5 percben félpercenként, majd az 5. perc után 5 percenkénti 5 ml mintavétel, a kivett mennyiség pótlása nélkül.

A kioldódás követését Hewlett Packard 8452A típusú UV-VIS spektrofotométerrel végeztem, a meghatározáshoz használt hullámhosszon az abszorbanciát hígítással mindig 0.6-0.7-es érték alá beállítva. A carvedilolnak négy jellemző elnyelési csúcsa van a spektrumban ($\lambda_1=242$ nm, $\lambda_2=286$ nm, $\lambda_3=320$, $\lambda_4=332$ nm), melyekkel nem fed át sem a PEG 6000, sem az Eudragit E PO elnyelése az oldatban. Az elnyelési csúcsok közül mind a négyből koncentrációt számoltam a kimért kalibrációs egyenesek felhasználásával, majd a jó egyezések miatt a legnagyobb moláris abszorbanciájú $\lambda_1=242$ nm csúcsból számított értéket vittem tovább.

3.2.5 Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

A DSC vizsgálatokat Setaram DSC92 típusú berendezéssel végeztem. A bemért minták tömege 10-15 mg között változott, 100 mg-os nyitott alumínium tégelyben. A vizsgálat -30°C és 300°C közötti hőmérséklet-tartományban, 1,6 bar nitrogén atmoszférában, 10°C/perc fűtési sebesség mellett történt. A -30 °C-os hőmérsékletet egy speciális fém burával oldottam meg, melynek tartályába folyékony nitrogént öntöttem minden mérés előtt. A túlzott lehűlés elkerülése érdekében a programot -30 °C alatt pár fokkal el kell indítani. A folyékony nitrogénes hűtésre a minták alacsony hőmérsékleten lejátszódó üvegesedési átmenetének vizsgálata miatt volt szükség.

3.2.6 Röntgendiffrakció (XRD)

A por-röntgendiffrakciós mérés során a mintát, amely formája szerint lehet por, őrlemény, hengeres extrudátum, stb., egy fémtokkal ellátott szilícium lapkára egyenletesen elrendezve vittem fel. A fémtok szerepe a Si lapka pozícionálása a detektor és a sugárforrás között, tisztítás céljára szétszedhető.

A készülék, annak jellemzői és a mérés paraméterei: X'PERT PRO MPD (Multi Purpose Diffractometer), PANalytical. 128 csatorna (2° ot mér egyszerre). 15 mm széles a röntgennyaláb. $U_{cső} = 40$ kV; $I_{cső} = 30$ mA; Sugárzás: Cu K_α ; $\lambda = 1,5406$ Å; Szűrő: $K\beta$ (Ni); Mérési tartomány: $2\theta = 4^\circ - 40^\circ$; Lépésköz: 0,0167 mm; Mérési idő lépésenként: 15 sec.

3.2.7 Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)

A méréseket Bruker Tensor 37 típusú (Ettlingen, Németország) DTGS detektorral felszerelt Fourier-transzformációs infravörös spektrométeren végeztem. A vizsgálandó anyagok porát KBr-dal 200 bar nyomással pasztilláztam (Camilla OL95, Manfredi, Torinó, Olaszország). A spektrumokon az abszorbanancia-hullámszám összefüggést ábrázoltam. A spektrumokat 400-4000 cm^{-1} tartományban vettem föl, 4 cm^{-1} felbontás és 16-szoros pásztázás mellett. Kiértékelő program: OPUS 5.5.

3.2.8 Reológiai vizsgálat

A reológiai vizsgálatokat AR 2000 típusú reométeren végeztem (TA Instruments, New Castle, USA). A mérések 40 mm átmérőjű rozsdamentes forgó tányér (felső) és teflon bevonatú Peltier modul (alsó) között történtek 170°C -ről 120°C -ra hűtés közben ($5^\circ\text{C}/\text{min}$), 750 mikrométeres réssel. Ezzel az elrendezéssel kétféle módon is mértem (23. ábra, 45. o). Az első a folyamatos forgatás módszere volt, ahol a mozgó tányér állandó 0,5 rad/s szögsebességgel forgott a mérés ideje alatt. A másik mérési módszernek az oszcillációs beállítást alkalmaztam, ahol a mozgó tányér 1 Hz-es frekvenciával 1000 μNm állandó nyomaték tartása mellett rezgett.

4. Kísérleti eredmények

A szakirodalmi áttekintés alapján elmondható, hogy az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés egy kevésbé vizsgált eljárás szálak oldószermentes úton történő előállítására. A témában fellelhető kevés publikáció közül egy sem alkalmazza gyógyszerhordozó rendszerként az előállított szálakat. Tekintve, hogy az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel adott a lehetőség az extrúzió intenzív homogenizáló hatásának és az elektrosztatikus szálképzés által kialakítható nagy fajlagos felületnek, mint előnyös tulajdonságoknak az ötvözésére, a módszer gyógyszertechnológiai alkalmazása ígéretes jövő elé néz.

A kísérleti eredmények bemutatása során először ismertetem az általam tervezett és megépített olvadék alapú elektrosztatikus szálképző berendezés felépítését, az építés során szerzett fontosabb tapasztalatokat. Ezt követően az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés alkalmazása során összegyűlt kutatási eredményeket összegzem, és összehasonlító elemzést mutatok be az olvadék alapú és oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel és az extrúziós módszerrel előállított termékek között.

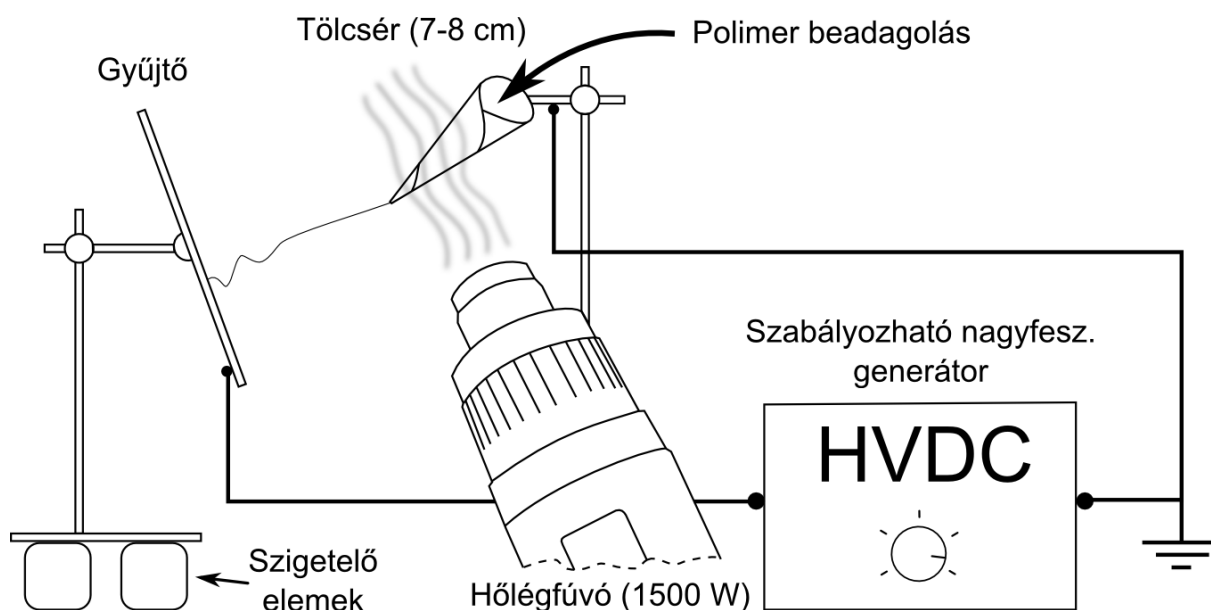
4.1 Az olvadékadagoló berendezés kifejlesztése

A célkitűzésben leírtaknak megfelelően egy olyan készülék építésébe fogtam, mellyel olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés valósítható meg elsősorban gyógyszerkészítmények előállítására. A következő alfejezetekben bemutatásra kerül a koncepció megszületése és a végleges készülék részei, azok működése.

4.1.1 Előkísérletek az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés viszonylag egyszerű módszerekkel is kivitelezhető. Az eljárás kipróbálásához a 9. ábrán látható kísérleti összeállítást használtam. Ezzel a módszerrel sikerült polimerek olvadékából szálakat képezni. A tesztelendő polimert a 0,3 mm vastag alumínium lemezből hajtogatott, 7-8 cm hosszú tölcserbe beadagolva, majd egy elektromos hőlégfúvóval melegítve a gravitáció hatására kifolyó olvadék a nagyfeszültségű elektromos erőterben szálakat húz. A földelt pólus az oldószeres változattal

ellentétben nem a gyűjtőre, hanem az adagoló hegyre, azaz a tölcsérre van kapcsolva. A gyűjtőn lévő nagy potenciál miatt a fém állványzatot műanyag szigetelő testekkel meg kellett emelni a szikrázás elkerüléséhez. A polaritás felcserélésre azért volt szükség, mert a hőlégfúvó fém vége érintésvédelmi okokból szintén földpotenciálon van, ezért túl közel tartva a nagyfeszültségen lévő alkatrészek közelében elektromos ív keletkezhet, amely a beépített biztonsági áramkörök miatt a tápegység leállítását eredményezi.



9. ábra Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés megvalósítása hőlégfúvóval melegített tölcsérrel

A kapott eredmények igen biztatóak voltak az eljárás alapelvének alkalmazhatóságát tekintve. Több, a gyógyszertechnológiában használt polimerből sikerült szálakat képezni (különböző molekulatömegű PEG-ek, Lutrol polimerek, Eudragit E PO carvedilollal alkotott szilárd diszperziója). Azonban olyan tapasztalatokat is szereztem, amelyek a szálképző kísérleti elrendezés továbbfejlesztésére ösztönöztek. A hőlégfúvóval melegített fémtölcsér elrendezés hátrányai az alábbiak:

- A polimer olvadékok nagy viszkozitásuk miatt a gravitáció hatására nem vagy lassan folynak ki. A tölcsér vízszinteshez mért szögének változtatása sem nyújt kielégítő megoldást.
- Amennyiben a polimer kifolyik, nem ismert annak térfogatárama, ami a viszkozitás (amely a hőmérséklettől függ) és a tölcsérben lévő anyag hidrosztatikai nyomása függvényében folyamatosan változik.

- Az előbb említett jelenség miatt a viszkozitás csökkentése érdekében könnyen túlmelegíthetjük az olvadékot. Emiatt előfordulhat, hogy a polimer szálképzésre alkalmatlanná válik. Bekövetkezhet a polimer és a hatóanyag degradációja.
- Nem szabályozható pontosan az olvadék hőmérséklete az egyszerű kialakítás és a meleg levegő áramlásának nehéz reprodukálhatósága miatt (a kézben tartott hőlégfúvó elmozdulhat).
- A levegőáram zavarhatja, vagy éppen segítheti a tölcsér hegyén keletkező szál formálódását. A kapott nem szőtt szövetek morfológiájának kiértékelése így nem egyértelmű.

A felsorolt hátrányok alapján a fejlesztendő szálképző berendezésnek az alábbi képességek kialakítását vettem tervbe:

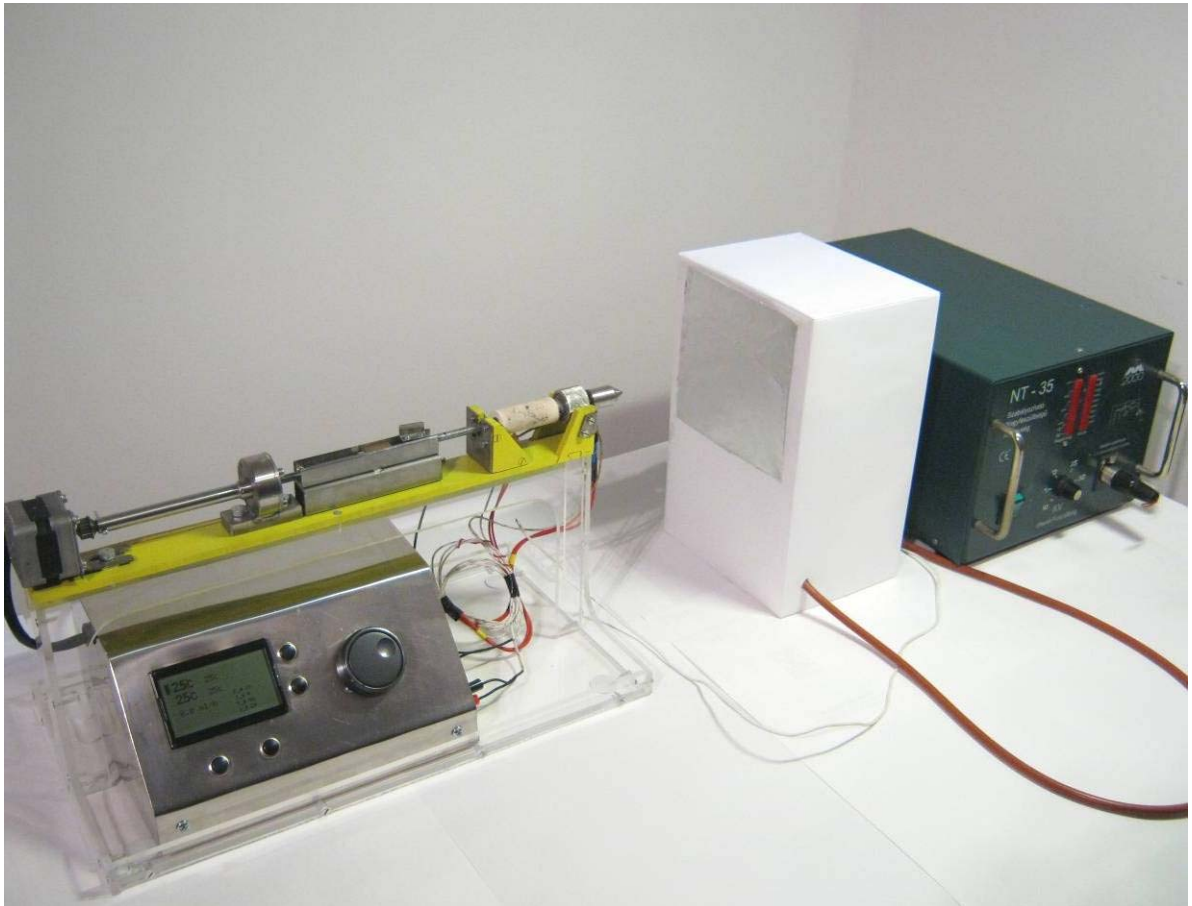
- Hőmérséklet monitorozása.
- Hőmérséklet szabályozása.
- Térfogatáram ismerete az adagolási paraméterek (fordulatszám vagy léptetési idő, stb.) átszámításából.
- A hatóanyag és a polimer bomlásának elkerülése érdekében több zónás fűtőrendszer.
- A szálképzést elősegítő felépítés (szórófej kialakítás, váz).

4.1.2 A megtervezett és megépített berendezés

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképző berendezést az előző alfejezetben részletezett célkitűzések alapján építettem meg (10. ábra). A készülék szerkezetileg négy fő egységből áll:

- az elektronikai alkatrészeket tartalmazó ház fém burkolattal
- adagoló szerkezet mechanikája
- fűtőelemek és hőmérők
- az előző három egységet hordozó átlátszó polimetil-metakrilát (PMMA) műanyagból és szálerősített hőálló polimer gyanta lapokból (sárgára festett rész) felépített állványzat

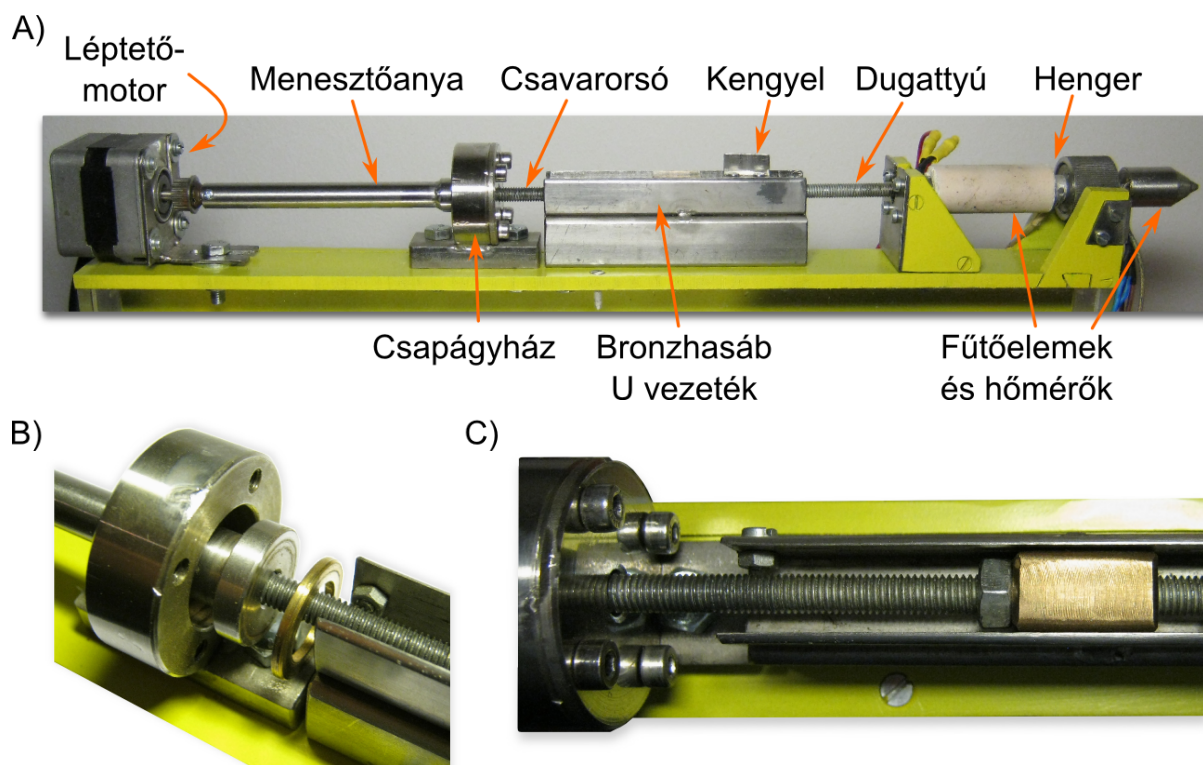
Az egységeken keresztül mutatom be a készülék felépítését és működését. A készülék legfontosabb része a központi vezérlő panel („központi egység”), mely az összes többi rész működését felügyeli és irányítja, ezért ez külön kerül bemutatásra.



10. ábra Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképző berendezés fotója

4.1.3 Adagolóberendezés kialakítása

A megolvasztott polimer adagolása térfogat kiszorításos elven működik, egy dugattyú tolja ki a hengerből maga előtt az olvadékot (anyaguk rozsdamentes acél). A dugattyú tengelyirányú előtolását az alkalmazott léptetőmotor forgó mozgásából egy csavarorsós menesztőanya biztosítja. A dugattyú nem kívánatos elfordulása ellen egy a csavarorsóra kontraanyával rögzített bronzhasábot alkalmaztam (11. ábra C.), amely U alakú vezetékben fut. A motor védelme érdekében a csavaranyát axiális siklócsapágy tartja (11. ábra B.), nélküle a motor csapágyazásának kellene felvennie a dugattyú olvadékra kifejtett nyomóerejét.

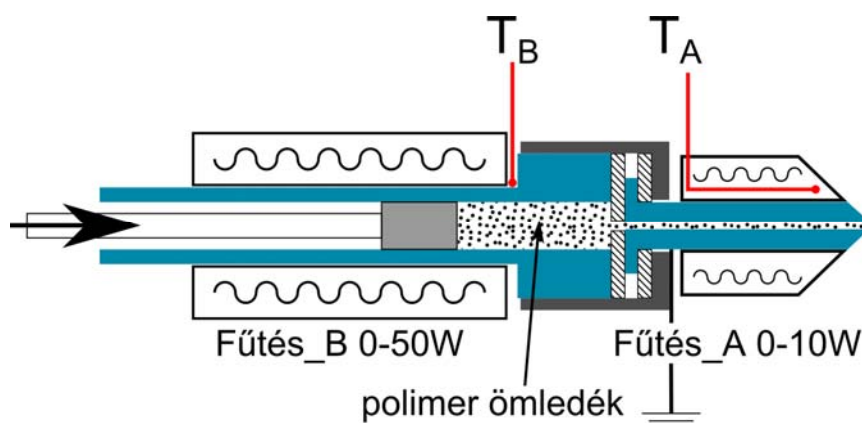


11. ábra A) a teljes adagolómechanika, B) a bronzgyűrűs siklócsapágyazás, C) a csavarorsóra rögzített bronzhasáb elfordulás ellen

A motorként egy elektromos írógépből bontott léptetőmotort alkalmaztam (unipoláris típus), mely egy teljes fordulatot 200 lépesben képes megtenni. A motor léptetéséhez a négy külön vezérelhető tekercsén felváltva kell kapcsolni a feszültséget. Ez azt jelenti, hogy a fordulatszámot nem szükséges visszacsatolással mérni és szabályozni, elegendő csupán számított időközönként kapcsolni a soron következő tekercsét a motornak.

A dugattyút és a csavarorsót egy kengyel köti össze. A dugattyú átmérője 6 mm, a henger belső fala dörzsárazást kapott a jó tömítettség érdekében (12. ábra). Tekintve, hogy a csavarorsó menetemelkedése 1 mm (M6), a motor egy lépésére $1 \text{ mm}/200 = 0,005 \text{ mm}$ -t mozdulhat el a dugattyú, amely elméletben $1,4 \cdot 10^{-4} \text{ ml}$ térfogatú olvadék kipréselését jelenti, ez a térfogatáram rendkívül finom állítását teszi lehetővé.

Az alkalmazott szerkezeti megoldásokat a gyakori alapanyag változtatás és a tisztítási igény teszi indokolttá. A kis dugattyú átmérő és a szórófej kapillárisának (ld. következő alfejezet) kis térfogata miatt igen kevés anyagból (0,5 g-tól), nagyon kis veszteséggel lehet szálképzést végezni a készülékkel.



12. ábra A dugattyús adagoló sémája, a fűtőelemekkel és a hőmérők elhelyezésével

4.1.4 Fűtési rendszer kialakítása

Az adagoló két fűtési zónával rendelkezik (12. ábra). A hengert egy alacsonyabb adagolási hőmérsékleten (T_B) tartja egy kerámia fűtőtekercs, melynek teljesítménye szoftveresen 50W-ban van maximálva (névleges maximum teljesítménye 75W). A hőstressz minimalizálásában a szórófejnek (13. ábra) kettős szerepe van. Egyrészt egyedi fűtést kapott (közel 10 W maximált teljesítménnyel, névleges maximum teljesítménye 20W), így nem a teljes polimer mennyiség van állandóan a szálképzés hőmérsékletén (T_A). Másrészt a szórófejben egy 1 mm átmérőjű és 45 mm hosszú rozsdamentes kapilláris lett kialakítva, amely 2 ml/h-s térfogatárammal számolva mindössze ~64 másodperces tartózkodási időt jelent. A kisméretű kapilláris biztosítja, hogy a nem kipréselhető anyag mennyisége, azaz a veszteség elhanyagolható legyen. A K-típusú termoelemeket igyekeztem a lehető legközelebb elhelyezni az ömledékhez, hogy a hőmérsékletmérés hibája kicsi legyen.



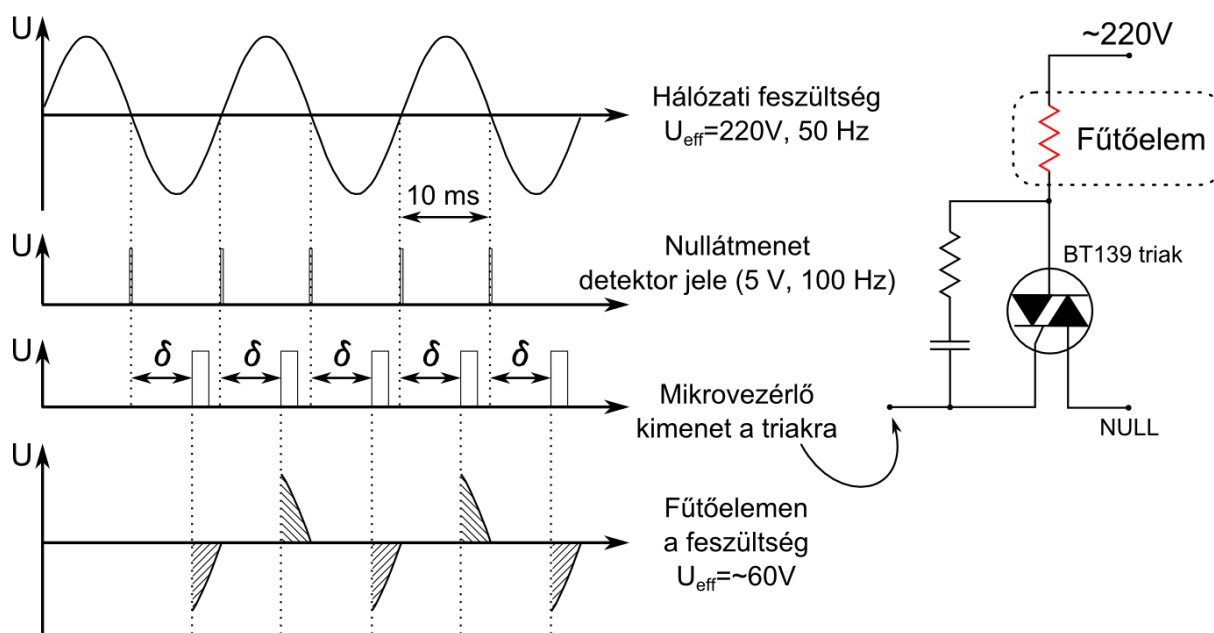
13. ábra A kapillárist tartalmazó szórófej és a fűtőegység

A fűtőelemek teljesítményének szabályozásához olyan elektronikus egységet építettem, amely fázishasításos elven működik. A készüléket hálózati feszültség táplálja, a megfelelő

érintésvédelmi intézkedések mellett. Ez a kapcsolástípus a triak (kapcsolóelem) azon tulajdonságát használja ki, hogy az a begyújtás után csak addig vezeti az áramot, ameddig az áramerősség nullára nem csökken a sorba kötött fogyasztón, ez az ún. nullátmenetkor következik be (14. ábra). Ezért az 50 Hz-es hálózati feszültség minden 10 ms-os fél hulláma alkalmával a triakot be kell gyújtani.

A mikrovezérlő érzékeli a nullátmenetet, majd elindít egy időzítőt, amely a δ időzítés (0 és 10 ms között) lejártakor a triakot egy pár ms-os impulzussal begyújtja, így a fűtőelemen áram folyik a következő nullátmenetig. Látható, hogy nagyobb fűtési teljesítményhez δ -t csökkenteni kell. A fűtés intenzitás arányos a görbe alatti területtel.

A két fűtőelemhez két triakot (BT139) építettem be, melyeket a mikrovezérlő MOC3021 optotriakokkal hajt meg. Az optotriakok teljes galvanikus leválasztást tesznek lehetővé a kisfeszültségű rész és a hálózati feszültségen működő rész között.



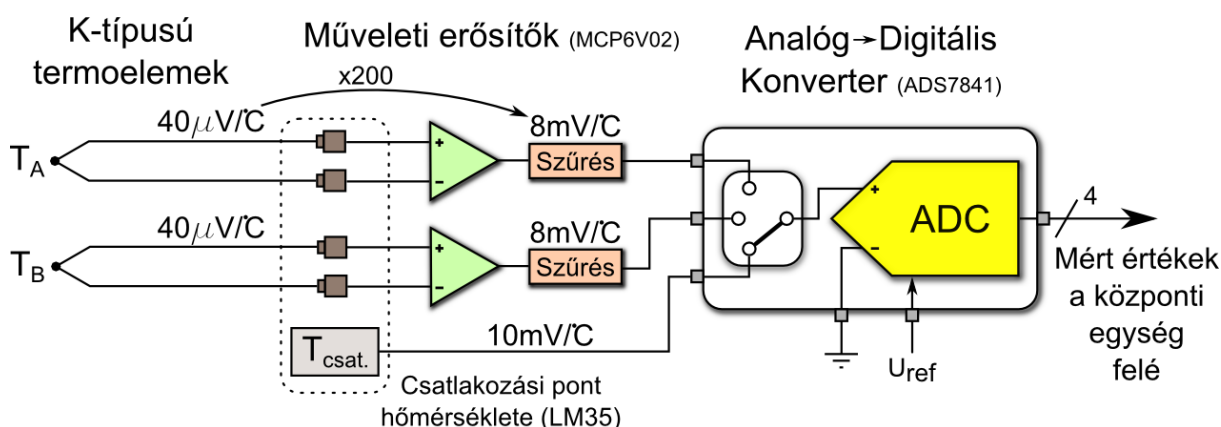
14. ábra Teljesítményszabályozás: a triakkal történő fázishasítás bemutatása és az alapkapsolás

4.1.5 A hőmérséklet mérése

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés műveletének legfontosabb paramétere a szálképzés hőmérséklete. A hőmérséklet méréséhez K-típusú (kromel-alumel) termoelemeket alkalmaztam, mely egy kereskedelemben hozzáférhető, viszonylag egyszerű kapcsolástechnikával üzemeltethető szenzor. Emellett az alkalmazási hőmérséklettartományban lineáris termofeszültség–hőmérséklet függvénnel rendelkezik,

azaz nincs szükség korrekciós számításokra. Szükség van viszont a termoelemek csatlakozójának hőmérsékletét mérni, hogy ne csak hőmérséklet különbségeket mérjen a hőmérő, hanem abszolút adatokat szolgáltatson.

A hőmérő panel kapcsolásának sémája a 15. ábrán látható. A kialakított két hőmérsékleti zóna miatt két termoelem fogadására lett tervezve az áramkör. A műveleti erősítő a $40\ \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ -os kimenetet 200-szorosára növeli, ezzel azonban a zaj is nagyobb lesz, így mindenképpen szükséges a jel szűrése. A több bemenetű analóg-digitális konverter (ADC) összehasonlítja a referencia feszültséggel ($U_{\text{ref}} = 2,5\ \text{V}$) a termoelem jelét, ezt egy digitális értékké alakítja 0 és 4095 között (az ADS7841 típusú ADC 12 bit felbontású, $2^{12}=4096$). A központi vezérlő panel mikrokontrollere is rendelkezik egy 10 bites analóg-digitális konverter perifériával, azonban a jobb zavartűrés és a nagyobb felbontás érdekében szükség volt az ADS7841 alkalmazására. A csatlakozási pont hőmérsékletét mérő $10\ \text{mV}/^\circ\text{C}$ kimenetű hőmérő IC-ből származó adatot is felhasználva a központi kontroller kiszámolja a tényleges hőmérsékletet (T_A vagy T_B).



15. ábra A készülék hőmérő részének elektromos kapcsolási sémája

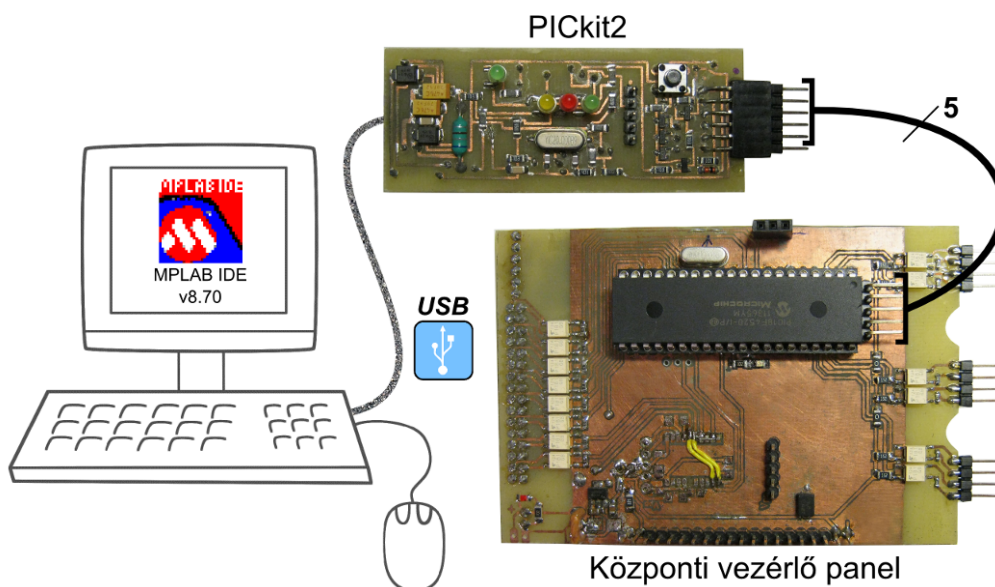
A linearitás ellenőrzésére egy egyszerű kalibrációt végeztem. Mágneses keverőn kevertetett és melegített olajfürdőbe merített hőmérő higanyzsákjához rögzítettem mindkettő termoelem hegyét és $4\text{-}5\ ^\circ\text{C}/\text{min}$ sebességgel 200°C -ig melegítettem, közben $2\text{-}4\ ^\circ\text{C}$ -onként leolvastam a hőmérsékleteket (egyenként 77 mérési pont). Az illesztett egyenesek tökéletesen megfelelnek a mérési igényeknek ($R^2=0,99992$ ill. $R^2=0,99995$). A mérési tartomány felső határának kijelölt $200\ ^\circ\text{C}$ gyógyszeripari célokra elegendő, az elektronika végkitérése $\sim 340\ ^\circ\text{C}$ -nál következik be, szobahőmérséklet körüli csatlakozási pont hőmérséklet esetén. A felépítésből adódóan a csatlakozási pontnál kisebb hőmérséklet nem tud értelmezni az elektronika, erre nincs is szükség a felhasználás során.

4.1.6 A központi vezérlő egység

A készülék „agya” a központi vezérlő panel, mely a fém burkolatú házba van beépítve, közvetlenül a monokróm LCD kijelző alatt. Az áramkör egy Microchip gyártmányú 8 bites PIC[®] mikrokontrolleren alapul, típusa PIC18F4520. Ez a 40 lábú vezérlő 32 kbyte programmemóriával (a program „itt fut”, és nem a RAM-ban, mint a számítógépeknél) és 1536 byte adatmemóriával (RAM) van ellátva.

A fejlesztés során komoly problémát okozott az elektrosztatikus szálképzést kísérő, a nagyfeszültségnek betudható rendkívül zajos környezet, amely akár a kontroller meghibásodását, jobb esetben csak leállását okozhatja. Emiatt a panel tervezésekor az összes kimenetet és bemenetet optocsatolókkal leválasztottam, így fémesen nem érintkezik a kontroller a zavarforrással, továbbá kétrétegű nyomtatott áramköri lapot készítettem, utóbbi fokozott zavarvédelmet biztosít. A tápellátást túlfeszültség elleni védelemmel láttam el szupresszor diódával.

A mikrovezérlőbe új programok betöltését (16. ábra) az USB-n keresztül kommunikáló szintén Microchip fejlesztésű PICKit2[®] programozó hardverrel végeztem. Mivel a gyártó közzétette a programozó megépítéséhez szükséges dokumentációt, [61] alapján saját kezűleg utánépített PICKit2[®]-t használtam.

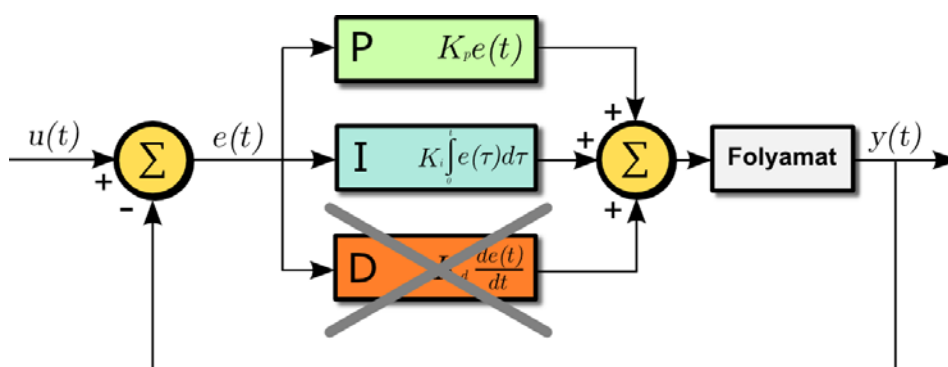


16. ábra A központi vezérlő panel programozása PICKit2-n keresztül

A teljes vezérlést lebonyolító program megírása a PIC mikrokontrollerekhez készített ingyenes MPLAB v8.70 fejlesztőkörnyezetben készült. A programozáshoz a felsőbb szintű C nyelvet választottam. A mikrovezérlőbe betölthető forráskódot C nyelvből generáló fordító az ingyenes Microchip C18[®] Student Edition volt. A 18F mikrovezérlő család és a C nyelv

megismerésében nagy segítségemre volt a mikrovezérlő adatlapja és egyéb tananyagok [62], [63], [64]. A működőképes program 14 kbyte memóriát foglal (44%-os foglaltság) és mintegy 400 byte RAM-ot használ (26%-os foglaltság). A program részletes bemutatása a nagy méret miatt nem lehetséges, a kontroller által elvégzett feladatokat a 18. ábrán foglaltam össze. A mikrovezérlő elvégzi a hőmérési feladatokat, adatokat küld a kijelző rész felé, hőmérséklet/ teljesítményszabályozáshoz szükséges számításokat és időzítéseket végez, vezérli a motort, figyeli a vezérlőfelületet (gombok).

A hőmérséklet szabályozása PI szabályozókkal történik (17. ábra). A proporcionális tag a hibával arányos teljesítményt jelent, az integrál tag pedig fokozatosan növeli a teljesítményt, eltüntetve ezzel a P tagból eredő maradékeltérést. PID szabályozót is lehetett volna alkalmazni, azonban a differenciáló tag a zajt is felerősítené, emellett a számításigény is jelentősen megnövekedne. A PI szabályozó behangolása tapasztalati úton történt. Először a P tagot növeltem annyira, hogy a maradékeltérés elég kicsi legyen, de ugrásválasz esetén ne lendüljön túl jelentősen a hőmérséklet. Az I tag beállításakor a maradék eltérés megszűntetése mellett figyelni kellett a hőmérsékletjel lengésének gyors csillapítására, mivel a túl nagy I tag instabillá teheti a szabályozókört. A szabályozó kör pontos behangoláshoz (pl. Ziegler-Nichols szerint) szükség volna a hőmérsékletjel időfüggvényének tárolására és elemzésére.



17. ábra PI szabályozó blokkvázlata, $u(t)$ az alapjel, $e(t)$ a hiba, $y(t)$ a szabályozott jellemző

A fő mikrovezérlő mellett egy másik mikrovezérlő is helyett kapott a panelon (PIC18F2520, a 18F4520 28 lábú testvére). Erre azért volt szükség, mert a fő kontroller időzítési feladatai mellett az LCD kijelző nem működtethető. A második, köztes vezérlő az általam kifejlesztett, a fő mikrovezérlő időzítési feladatait nem zavaró kommunikációs protokollal kapja az adatokat az LCD-re történő kiíratáshoz.

A mikrovezérlők világa adta rengeteg lehetőség folytán a rendszer fejlesztése nem állt meg. Színes LCD kijelzővel és érintőfelülettel kiválthatóak lennének a gombok és a köztes LCD

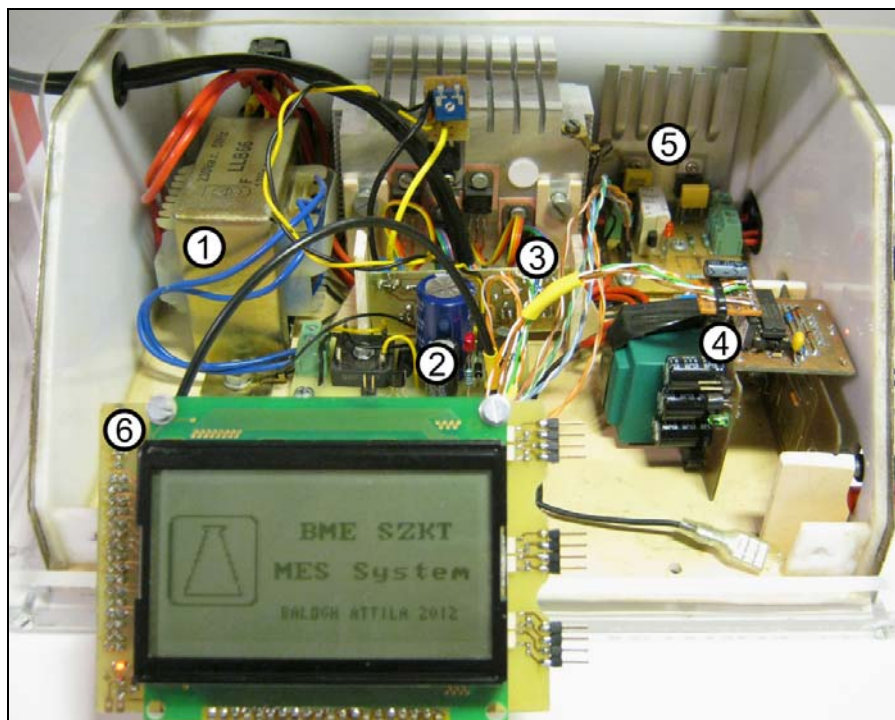
vezérlő PIC alkalmazása. Olcsó Bluetooth panel beépítésével telefonnal lehetne irányítani a készüléket, mellyel távirányíthatóvá válna a rendszer és így a nagyfeszültség miatti elektrosztatikus feltöltődés is elkerülhetővé válna. Telefon helyett számítógép beiktatásával pedig az irányítás mellett az adatgyűjtés és elemzés lenne megoldható.



18. ábra A központi vezérlés legfontosabb feladatai és a megvalósításra váró lehetőségek

A 19. ábrán a készüléket felépítő áramköri elemek műszerdobozban történő elhelyezését mutatom be. Az egy vagy két oldalas nyomtatott áramköri lapokat ún. vasalásos technikával készítettem, ahol a lézernyomtatóval kinyomtatott áramkört festék formájában vasalóval olvasztottam a rézbevonatú lemezre, majd a festékkel nem fedett részeket vas-klorid oldatban lemarattam. A nyomtatott áramköröket a Sprint Layout nevű tervezőprogrammal terveztem.

- 1) 12V 2A-es hálózati transzformátor.
- 2) Feszültség stabilizátor rész, 5V-os törpefeszültség előállítása.
- 3) Léptetőmotor kapcsoló tranzisztorai a nagy hűtőbordára rögzítve.
- 4) Hőmérsékletmérő modul külön tápforrással a zajok ellen.
- 5) Triakok a kisebbik hűtőbordára rögzítve és egy kétkörös relé, amely a hálózati feszültséget kapcsolja rá a fűtőelemekre, és hiba bekövetkezésekor lekapcsolja azt.
- 6) Központi vezérlő egység és az LCD kijelző, amely összeszerelt állapotban az előlapra van rögzítve, jobb oldalon a szabad tűkesor az előlapi gombokhoz kapcsolódik.



19. ábra A központi vezérlés házának belső nézete

4.2 Az előállított szilárd diszperziók vizsgálata

Kutatómunkám során az Eudragit E PO polimert alkalmaztam gyógyszer tartalmú szilárd diszperziók előállítására, vizsgáltam továbbá a kis molekulatömegű PEG 6000 jelenlétének hatását a szilárd diszperziók tulajdonságaira. A PEG 6000 adagolásakor a célom az volt, hogy ezzel az olvadt állapotban kis viszkozitású polimerrel egyrészt alacsonyabb hőmérsékleten állítsak elő jó minőségű szálakat, másrészt a PEG hidrofíl tulajdonságát kihasználva kedvezőbb kioldódási paramétereket érjek el, a polietilén-glikol tartalmú szilárd diszperziókat leíró publikációkhoz hasonlóan [17], [24], [30].

Az 4. táblázatban látható az elkészített Eudragit E PO alapú 20% carvedilolt és adott esetben PEG 6000-et tartalmazó szilárd diszperziók listája. A 5. táblázatban ugyanezeknek a mintáknak a fő előállítási paraméterei, valamint a kioldódásnál fontos szerepet játszó számított fajlagos felület szerepelnek. A morfológiai vizsgálatokon túl az elkészített szilárd diszperziókban a hatóanyag kristályossági fokát vizsgáltam (DSC, FTIR, XRD), valamint kioldódási kísérleteket végeztem el.

4. Táblázat Az elkészített és elemzett minták előállítási eljárásai és összetétele
(EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

Minta	Előállítási módszer	EPO (m/m%)	CAR (m/m%)	PEG6000 (m/m%)
EPO+20%CAR EX	Extrúzió	80	20	-
EPO+20%CAR SES	Oldószeres ES	80	20	-
EPO+20%CAR MES	Olvadék alapú ES	80	20	-
EPO+10%PEG+20%CAR MES	Olvadék alapú ES	70	20	10
EPO+20%PEG+20%CAR MES	Olvadék alapú ES	60	20	20

5. Táblázat A minták jellemző fő paraméterei, jellemző méretük és fajlagos felületük

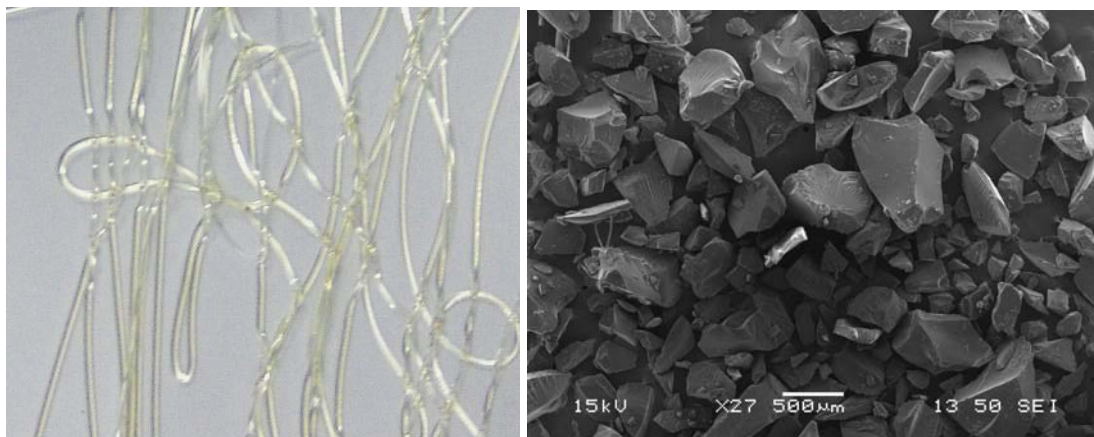
Minta	Előállítási hőmérséklet	Térfogatáram (ml/h)	Jellemző méret (μm)	Fajlagos felület (m ² /g)
EPO+20%CAR EX	130 °C	46	250	0,018 ^a
EPO+20%CAR SES	25 °C	6	0,7	4,4
EPO+20%CAR MES	155 °C	2	20-30	0,1-0,15
EPO+10%PEG+20%CAR MES	155 °C	2	20-30	0,1-0,15
EPO+20%PEG+20%CAR MES	160 °C	2	20-30	0,1-0,15

^a – Extrudátum őrlmény esetén a fajlagos felület gömb alakú szemcsékre számolva

4.3 Morfológiai vizsgálatok

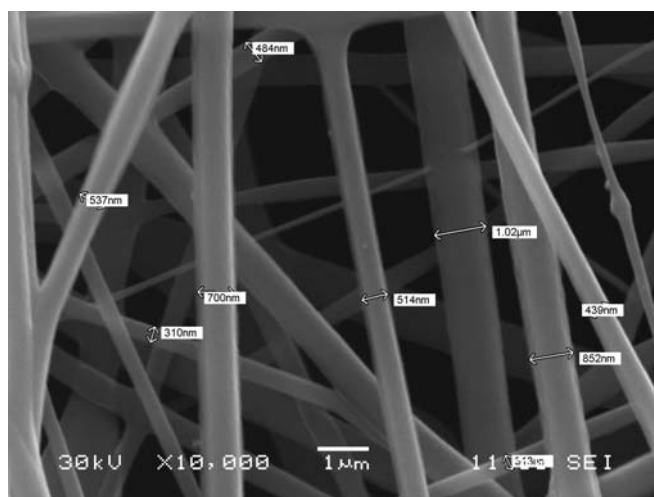
A szilárd diszperziók morfológiája nagyban befolyásolja a hatóanyag leadás sebességét, a nagyobb fajlagos felület gyorsabb hatóanyag leadást tud biztosítani (ld. Noyes-Whitney egyenlet, 6. oldal).

Az elkészített minták közül az EPO+20%CAR EX extrudátum őrlményről (20. ábra), valamint a szálas termékekről készültek elektronmikroszkópos fotók. Az extrudátum őrlmény széles szemcseátmérő eloszlással rendelkezik, nehéz pontos becslést adni a fajlagos felületről, de az mindenképpen jelentősen kisebb a többi szál formájú termék fajlagos felületénél.



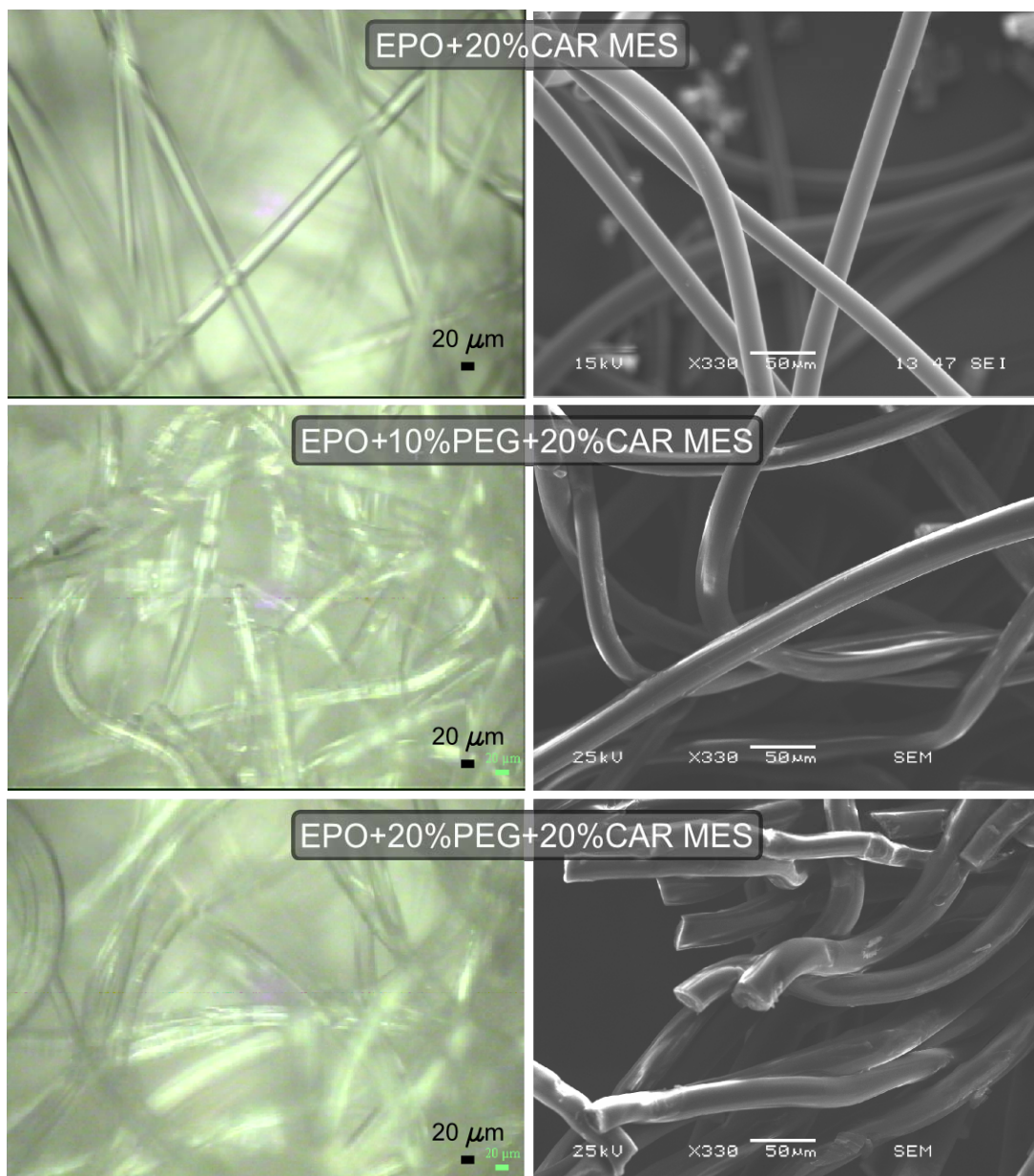
20. ábra Az EPO+20%CAR EX nyers extrudátum fotója és ugyanezen anyag őrleményének pásztázó elektronmikroszkópos képe 27-szeres nagyításban

Az oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel készült EPO+20%CAR SES szálak óriási fajlagos felülettel rendelkeznek a szubmikronos szálátmérő miatt, különösen az őrlemény extrudátumhoz képest ez jelentős felületnövekedés.



21. ábra Az EPO+20%CAR SES minta elektronmikroszkópos képe 10000-szeres nagyításban

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak nagyobb átmérőjűek az oldószeres módszerrel készült szálaknál, azonban még így is finom szövédékről van szó. A szálátmérő 20-30 µm körüli mindhárom esetben. A 10% és 20% PEG6000 jelenléte az EPO mellett látszólag nem befolyásolja a szálak morfológiáját (22. ábra).



22. ábra Olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak optikai mikroszkópos és pásztázó elektronmikroszkópos képei

4.4 Olvadékból történő szálképzés vizsgálata

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzésnél az anyag összetétele mellett a hőmérséklet, a térfogatáram, a távolság és a feszültség nagysága a kézben tartható tényezők.

Az olvadékból történő szálképzésnél nem csak a térerősség, hanem a távolság önmaga is kritikus lehet a szálvékonyító instabil zóna helyzete és hossza miatt. Az instabilitás, azaz a szálak spirális pályán történő mozgása, olvadék esetén gyakran csak a gyűjtő előtt alakul ki (9. ábrán (30. o) így látszik a szál), kis távolság vagy nagy viszkozitás esetén pedig nincs is jelen. A szükségszerűen távolabbra helyezett gyűjtő miatt minél nagyobb feszültséget

igyekeztem beállítani, az alkalmazott 30 kV az NT-35 típusú készülék közel legnagyobb feszültségű kimenete. Ide tartozik még, hogy az adagoló szórófej kialakítása és környezete sem semleges a szálképzés minőségét tekintve. Az általam épített készülék ezért kapott nem vezető, műanyagból készült vázat, mert így az elektromos térben a térerősség vektorok olyan irányúak, hogy a szál kilépését segítsék elő. A készülék korábbi, rozsdamentes acélból készült váza érzékelhetően gyengébb szálképzést tett lehetővé, mert azzal a szórófej hegyénél nem tudott akkora térerősség kialakulni.

A térfogatáram a szálmorfológia szempontjából tapasztalatom szerint viszonylag kis hatású faktor. A törekvésem minél nagyobb térfogatáram alkalmazása volt a termelékenységek fokozása érdekében. A 0,5 ml/h és a 2 ml/h térfogatáram tartományban nem fedeztem fel nagy eltéréseket a szálak minőségében, ezért 2 ml/h-t alkalmaztam összetételtől függetlenül. Nagyobb térfogatáram (6 ml/h) megvastagítja a szálakat, mivel a szálképző hatás nem képes a szórófejnél kialakuló Taylor-kúpból elvonni elég gyorsan anyagot, így a folyamatos utánpótlás miatt akár centiméteresre nő a kúp hossza, közben lehűl az olvadék. Megnövekedett viszkozitás mellett, és a gyűjtő közelebbi helyzete miatt vastag szálak alakulnak ki.

Három összetétel mellett vizsgáltam a hőmérséklet szálképzésre gyakorolt hatását (6. táblázat), a kapott eredményeket pedig összehasonlítottam a reológiai mérések során kapott adatokkal.

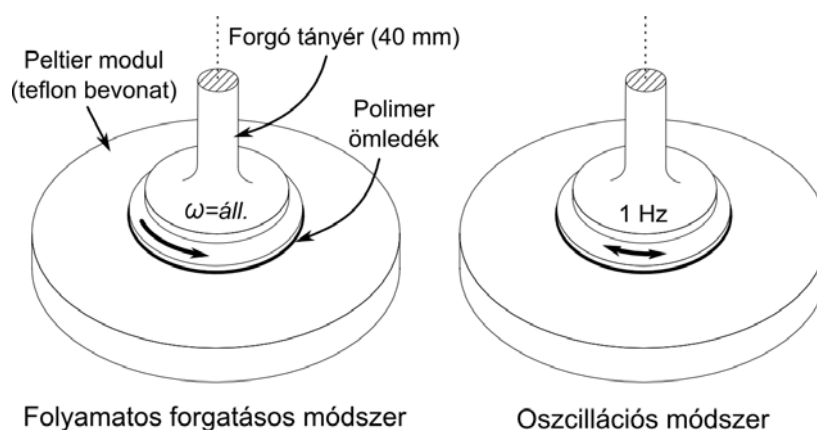
6. Táblázat A hőmérséklet szálképzésre való hatása a három különböző polimer rendszer esetén

Minta	130 °C	140 °C	150 °C	160 °C
EPO+20%CAR MES	-	vastag szálak	vékony szálak	vékony szálak
EPO+10%PEG+20%CAR MES	-	vastag szálak	vékony szálak	vékony szálak
EPO+20%PEG+20%CAR MES	-	-	vastag szálak	vékony szálak

A táblázatban a vastag szálak szemmel is jól elkülöníthető, 50 µm vagy a feletti szálakat jelentenek, a vékony szálak pedig a 20 µm közeli finom szövedéket. Amíg 130 - 140 °C –os hőmérsékleten nem nagyon lehetett szálakat készíteni, 150 °C körül már minden összetételnél sikerült.

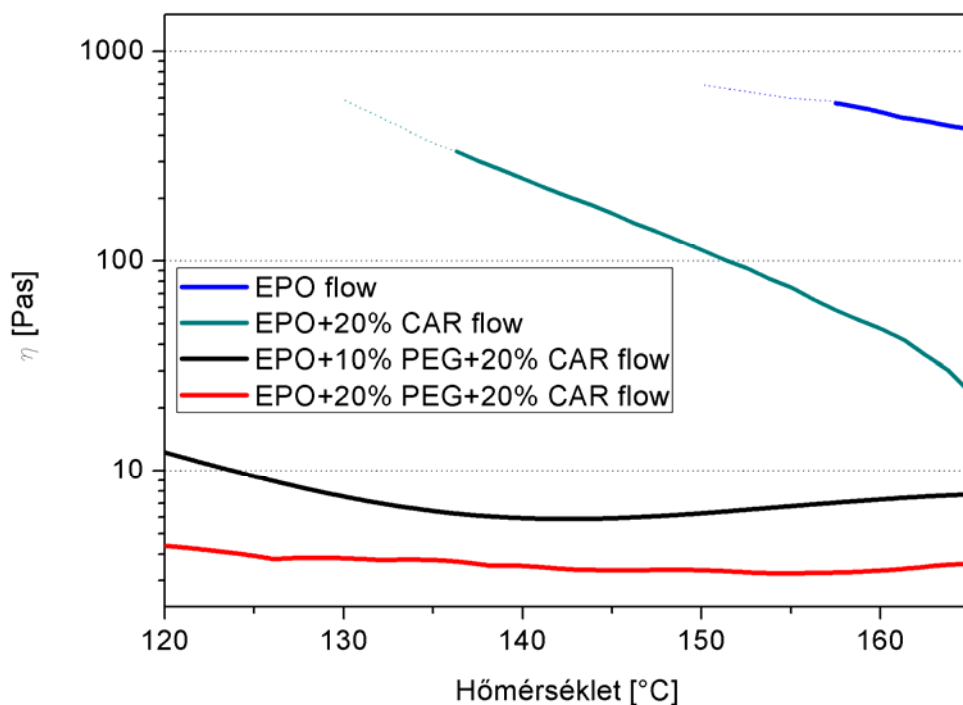
A szilárd diszperziók extrúzióval történő előállításakor azt tapasztaltam, hogy PEG 6000 adagolásával jóval kedvezőbb körülmények között valósítható meg az eljárás, mert amíg PEG 6000 nélkül 130 °C-on üzemeltettem az extrúdert, PEG 6000 mellett csupán 110 °C-ra volt

szükség az extrudátum előállításához. A szálképzésnél ezzel szemben nagyobb hőmérsékletet kellett beállítanom a PEG tartalom növekedtével, hogy az elvárt vékony szálak jöjjenek létre. Az EPO+10%PEG+20%CAR MES és az EPO+20%CAR MES minták esetén 155 °C-os szórófej hőmérsékletet alkalmaztam, az EPO+20%PEG+20%CAR MES mintánál 160 °C-ot. Az ellentmondás feloldására és a jelenség tanulmányozása érdekében reológiai vizsgálatokat végeztem folyamatos forgatás módszerével állandó szögsebességet beállítva és oszcillációs módszerrel, Peltier modulós fűtéssel 170 °C-ról 120 °C-ra hűtve az olvadékot (23. ábra).



23. ábra Reológiai vizsgálat, lap-lap konfiguráció két mérési módszere

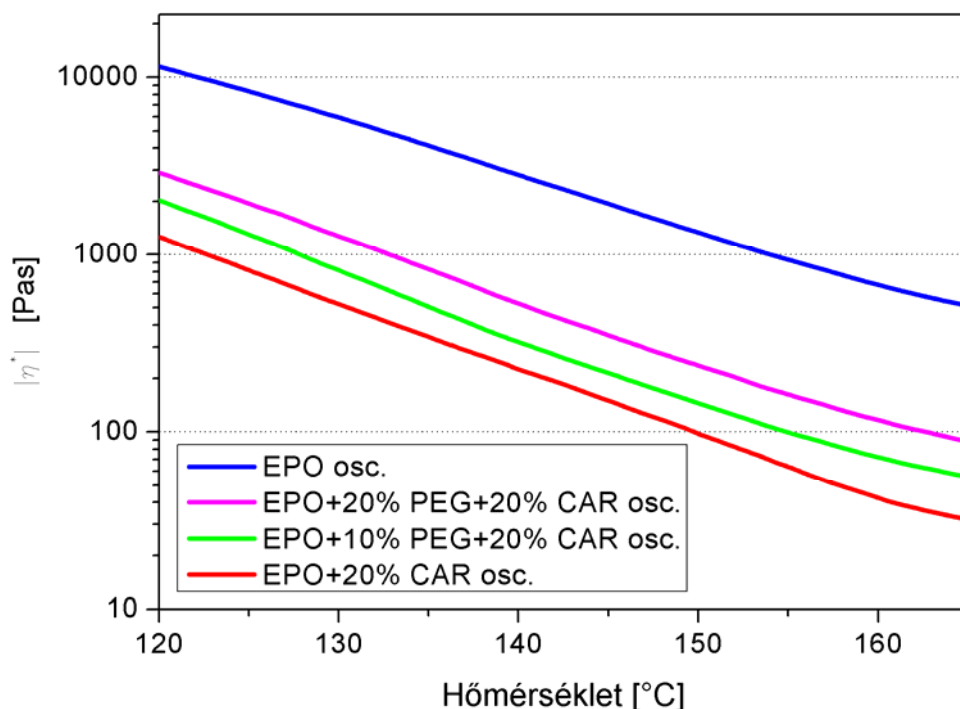
A 24. ábrán láthatók a folyamatos forgatással végzett reológiai mérésekből kapott viszkozitás görbék. Mivel a tiszta Eudragit E PO és az EPO+20%CAR összetétel esetében a viszkozitás annyira megnőtt a hőmérséklet csökkenésével, hogy a teflon bevonaton el-elcsúszott a polimer, ezért a görbéket csak részben tudtam kiértékelni. Az EPO+10%PEG+20%CAR és az EPO+20%PEG+20%CAR forgatással nagyon alacsony, 10 Pas alatti viszkozításokat mutatott kis hőmérsékletfüggéssel. Ennek magyarázata az lehet, hogy a folyamatosan forgó tányér nyírása megszünteti a makromolekulák láncai között kialakult intermolekuláris kölcsönhatásokat, melyekben a carvedilol is részt vehet a polimer láncok között H-hidas kapcsolóként. Továbbá jelentősen segítheti a kismolekulás carvedilol és az önmagában kis olvadék viszkozitást mutató PEG a lényegesen nagyobb polimer molekulák elmozdulását, hiszen ezeken a hőmérsékleteken önmagában mindkettő folyadék halmazállapotú és összesen 30 ill. 40%-ban vannak jelen az olvadékban. Az extrúderben lejátszódó intenzív keverést a nyíróerő alkalmazásával a folyamatos forgatás módszere jól modellezi, így igazolható az alacsonyabb extrúziós hőmérséklet.



24. ábra A tiszta Eudragit E PO és a hatóanyagtartalmú szilárd diszperziók viszkozitása a hőmérséklet függvényében folyamatos forgatás módszerrel mérve (flow)
 (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

Az oszcillációs módszerrel a teljes tartományban értékelhető viszkozitás-hőmérséklet görbéket mértem (pontosabban komplex viszkozitás hossza ($|\eta^*|$)-hőmérséklet görbék) (25. ábra), melyeket logaritmikus skálán ábrázolva egyeneseket kaptam. Ennél a módszernél a kis relatív megnyúlások miatt nem alakul ki csúszás a polimer és a tányér között. A mérések során azt az eredményt kaptam, hogy a tiszta EPO polimerhez képest mindhárom MES mintának kisebb a viszkozitása, azonban itt az EPO+20%CAR adta a legkisebb viszkozításokat a folyamatos forgatásos módszernél mértekkel éppen ellentétesen. Ennél nagyobb volt a viszkozitás a PEG 6000 tartalmú mintákban, a PEG 6000 tartalom növelése 10%-ról 20%-ra a mért viszkozitás növekedését jelentette. A szálképzés hőmérsékletfüggés vizsgálata során tapasztalt egyértelmű tendenciákat, miszerint nagyobb PEG koncentráció a vékony szálak előállításához nagyobb hőmérsékletet von maga után, az oszcillációs viszkozitásmérés támasztja alá.

Mivel az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés méretnövelésére az extrúzió kitűnő megoldásnak ígérkezik, a nyíróerők hatására bekövetkező viszkozitás csökkenés igen előnyös lehet, a szálképzési hőmérséklet pedig várhatóan jelentősen csökkenthető.



25. ábra A tiszta Eudragit® E PO és a hatóanyagtartalmú szilárd diszperziók viszkozitása a hőmérséklet függvényében oszcillációs módszerrel mérve (osc.)
 (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

4.5 Elkészített szilárd diszperziók analitikai elemzése

4.5.1 Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

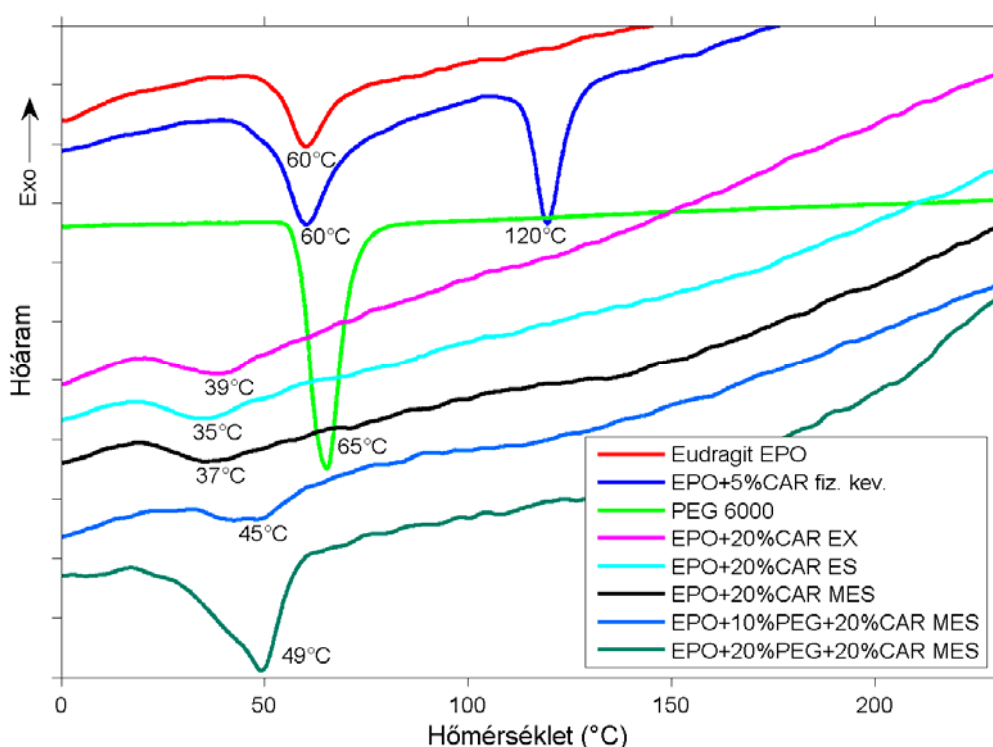
A hatóanyag kristályossági fokának vizsgálatát és egyben az amorfizáció mértékét DSC mérésekkel vizsgáltam. Nagyobb fokú amorfizáció feltételezhető akkor, ha a szilárd diszperzió üvegesedési hőmérséklete kisebb, mivel ez a hatóanyag polimer molekulák közötti jobb keveredést jelent, amely a polimer lánc-lánc kölcsönhatások intenzitásának csökkentését vonja maga után.

Az EPO+20%CAR összetételnél az extrudátum, az oldószeres szálak és az olvadékból készült szálak DSC görbéjét is felvettem összehasonlítási alapul. A carvedilol endoterm olvadási csúcsát nem lehet felfedezni, amely az extrúziós módszer és az oldószeres elektrosztatikus szálképzés kiváló amorfizáló képességének tudható be. Az üvegesedési átmenethez leolvasott hőmérséklet az oldószeres mintánál a legalacsonyabb (35 °C), a szálképződés közben bekövetkező pillanatszerű bepárlódás szilárd oldatot eredményez. Az extrudátum esetében

39 °C az üvegesedési hőmérséklet, az olvadékból készült EPO+20%CAR szálak az extrudátumnál alacsonyabb értéket mutatnak (37 °C), feltételezhetően a felmelegítést követő gyors lehűlés miatt a carvedilol molekulák jobb eloszlása alakult ki.

A 10% PEG 6000 tartalmú olvadékból készült szálak esetén az üvegesedési hőmérsékletre 45 °C körüli érték adódik. A 20% PEG 6000-et tartalmazó szálaknál a 49 °C-hoz tartozó csúcs inkább a kristályos PEG fázis megolvadásához tartozik, mintsem az üvegesedési átmenethez. Ebből arra lehet következtetni, hogy az Eudragit E PO csak korlátozott mennyiségben tudott molekuláris szinten elegyedni a PEG-gel, valamint nem tudta azt teljesen amorf formában stabilizálni. A hatóanyag olvadási csúcsát ezeknél a mintáknál sem lehet felfedezni.

A szilárd diszperziókat további analitikai módszereknek vettem alá a hatóanyag állapotának pontosabb meghatározásáért.



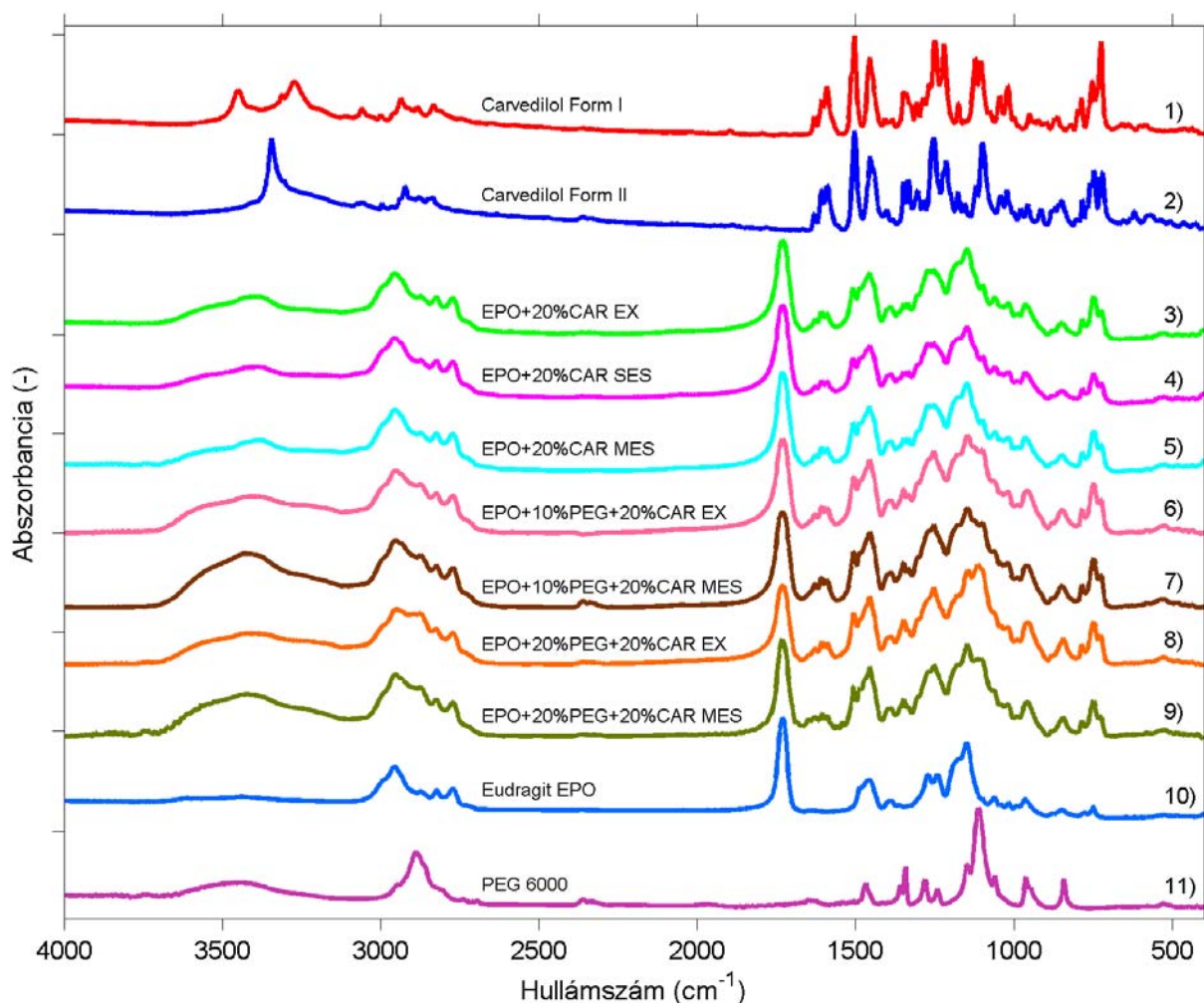
26. ábra A tiszta polimerek, EPO és CAR fizikai keverék és az elkészített szilárd diszperziók DSC görbéi (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szájképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

4.5.2 Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)

Az elkészített szilárd diszperziókban a komponensek fizikai- és kémiai állapotát FTIR spektroszkópiával vizsgáltam (27. ábra). Az extrudált (EX) és az elektrosztatikus szálképzéssel előállított szálak (SES és MES) spektrumában az összetevők csúcsai jelennek meg, nem látni nyomokat az esetleges bomlási folyamatokra.

A carvedilol amorf állapotát támasztja alá, hogy a hatóanyag polimorfjaira jellemző 3300 cm^{-1} körül jelentkező intenzív csúcsok (Form I: 3250 cm^{-1} és 3450 cm^{-1} , Form II: 3340 cm^{-1}) az előállított szilárd diszperzióknál csak egy széles sávként jelentkeznek. A csúcsszélesedés oka, hogy a polimerben rendezetlenül elhelyezkedő carvedilol molekulák a mátrixszal sokféle kölcsönhatást képesek kialakítani, ezért a kristályos fázissal ellentétben, ahol a molekulák rendezetten helyezkednek el, a rezgések energiája szélesebb eloszlást mutat [65].

A $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ -es tartomány az O-H és az N-H vegyértékrezgésekhez tartozik, a mintában jelen lévő víz elnyelése ebben a régióban mutatkozik meg leginkább. A hidrofil PEG 6000 tartalmú szálak (7. és 9. spektrum) a megnövekedett fajlagos felület miatt nagyobb mennyiségű vizet tudtak felvenni a környezetből, így az ugyanolyan összetételű, ám kisebb felületű extrudátumokhoz képest (6. és 8.) nagyobb elnyelés tapasztalható az O-H vegyértékrezgés tartományában. A tisztán Eudragit E PO mátrixú szilárd diszperziók víztartalma elhanyagolható (ezt a polimert többek között nedvességgzáró bevonatok létrehozására használják), így a kérdéses tartományban csak a carvedilol kiszélesedő csúcsa jelenik meg.

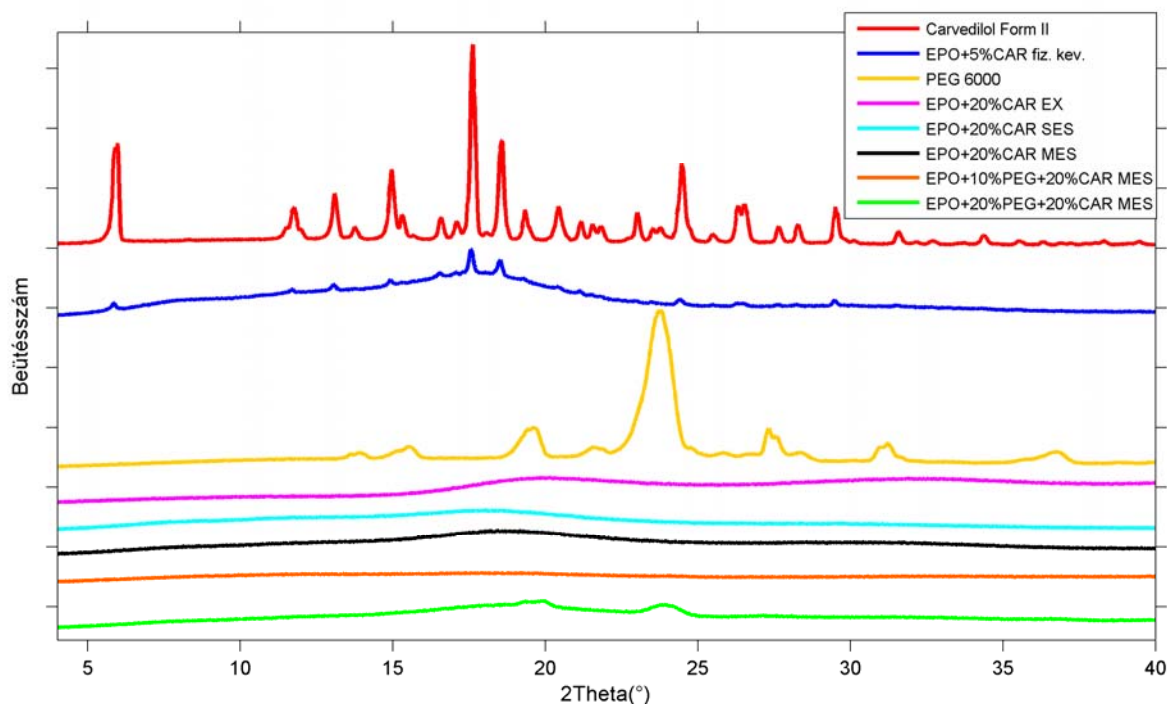


27. ábra A modellhatóanyag polimorf módosulatainak, az elkészített szilárd diszperzióknak és a tiszta polimereknek az FTIR spektrumai (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

4.5.3 Röntgendiffrakciós mérések (XRD)

A hatóanyag amorf állapotának további megerősítéséhez por-röntgendiffrakciós mérést végeztem (28. ábra). Amíg az EPO+5%CAR fizikai keverék esetén látszanak a carvedilol kristályok (stabilabb Form II) éles diffrakciós csúcsai, az EPO+20%CAR szilárd diszperzióknál (EX, SES, MES) nincs nyoma ezeknek. A 10% PEG 6000-et tartalmazó minta esetében nem csak a hatóanyag, hanem a PEG 6000 diffrakciós csúcsai sem látszódnak, a DSC mérés alapján levont következtetések megállják a helyüket, miszerint a 45 °C-os endoterm csúcs (pontosabban alapvonal eltolódás) az üvegesedési átmenethez tartozik. A 20% PEG 6000 részarány mellett már felfedezhető kristályos fázis nyoma, a $2\theta = 20^\circ$ és a $2\theta = 24^\circ$

körüli PEG 6000-re jellemző széles diffrakciós csúcsok jelen vannak a diffraktogramban, a carvedilol csúcsai azonban nem. Az EPO+20%PEG+20%CAR DSC görbájén a 49 °C-ra tolódott csúcs tehát valóban a PEG 6000 olvadásából származik elsősorban.



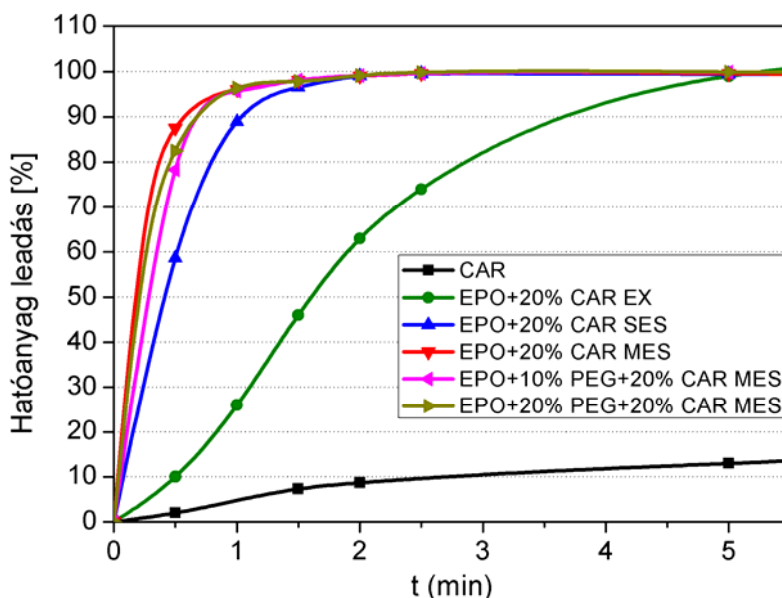
28. ábra A tiszta hatóanyag, a tiszta polimerek, az EPO+5%CAR fizikai keverék és az elkészített szilárd diszperziók röntgendiffraktogramja (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

4.5.4 Kioldódási vizsgálatok

A különböző minták hatóanyag leadása és a tiszta kristályos hatóanyag kioldódási görbéje a 29. ábrán látható. Látható, hogy polimer hordozóval lényegesen nagyobb kioldódási sebességek voltak elérhetőek, mint a tiszta hatóanyag esetén. Az elért jelentős kioldódás gyorsítás a következőknek tudható be. 1) Az Eudragit E PO kationos kopolimer (képlet: 22. o) csak 5-ös pH alatt vihető oldatba, ekkor viszont a dimetil-amino oldalláncok protonálódása következtében a láncon belüli és láncok között kialakuló taszító Coulomb-erők hatására gyors oldódás játszódik le. 2) Az amorf állapotban lévő hatóanyag a polimerrel együtt gyorsan az oldatba kerül, mert az amorf formának köszönhetően nincs szükség a kristályrács energia leküzdésére, amely lassú oldódást jelentene. Ez egyben megerősíti az analitikai vizsgálatok során kapott bizonyítékokat a hatóanyag amorf állapotára.

Az őrölt extrudátumból a teljes hatóanyag mennyiség 5 perc alatt kioldódik, ebben az időpontban a kristályos hatóanyag mindössze nyolcada oldódott csak fel. Ennél is gyorsabb kioldódást produkált az oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel készült szál minta (EPO+20%CAR SES), az óriási fajlagos felületnek köszönhetően az első 30 másodpercben oldatba került a hatóanyag fele, egy percen belül pedig több mint 85%-a. A olvadékból készült szálak további kioldódási sebesség növekedést mutattak. A PEG 6000 jelenléte szignifikánsan nem változtatja a kioldódás sebességét, a nagyon gyors hatóanyag leadás jellemzi ezeket a mintákat is. Egyedül a fél perces mérési pontban vannak kisebb különbségek, ez a mérés indításakor tapasztalható keveredés különbségeknél is betudható. Az olvadékból készült szálak kioldódási sebesség növekedése arra utal, hogy az oldószeres szálképzéssel készült szálak sűrű nem szőtt szövédéke a kioldó közeg nem tud elég gyorsan bejutni, amelyet fokoz a carvedilol hidrofóbizáló hatása. A lazán elhelyezkedő olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak kioldó közeg hozzáférhetőségét tekintve előnyben van a szubmikronos szövédékkal szemben.

A fajlagos felülettel összevetve a kezdeti kioldódási sebességet, azt kaptam, hogy MES és EX mintáknál arányos a két mennyiség, a SES szálakra viszont nem érvényes a Noyes-Whitney egyenlettel magyarázható összefüggés a korábbi magyarázat miatt. MES szálak: 1000-1500 cm²/g és 160-170 %/min sebesség, EX őrlemény: 180 cm²/g és 20 %/min, a két mennyiség hányadosa mindkettő esetben 9 körüli érték.



29. ábra A tiszta kristályos hatóanyag és az elkészített szilárd diszperziók kioldódási görbéi (12.5mg CAR dózis, 900 ml 0,1M HCl, USP II lapátos kioldó készülék, 50 rpm, 37°C, 3 mérés) (EPO = Eudragit® E PO, CAR = carvedilol, PEG = PEG 6000, EX = Extrúzió, ES = Elektrosztatikus szálképzés, SES = Oldószeres ES (Solvent-based ES), MES = Olvadék alapú ES (Melt ES))

5. Összefoglalás

A TDK munkám során az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés gyógyszer technológiai alkalmazásával foglalkoztam. Az előkísérletek tapasztalatai alapján megterveztem és kifejlesztettem egy új, jól szabályozható olvadékadagoló berendezést, mellyel Eudragit E PO polimeren alapuló carvedilol tartalmú nem szőtt szövedékeket állítottam elő. Összehasonlító elemzést végeztem az Eudragit E PO–carvedilol összetételű szilárd diszperziókkal, amelyeket extrúzióval, oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel és olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel készítettem. Az Eudragit E PO mellett lágyítóként kívántam alkalmazni a PEG 6000-et, vizsgáltam az extrúziós folyamatra és olvadék alapú elektrosztatikus szálképzésre való hatását. Megállapítottam, hogy folyamatos nyírás mellett jelentős lágyító hatás érhető el a polietilén glikollal, lecsökkentve ezzel az extrúziós előállítás hőmérsékletét. Ennek valamelyest ellentmondó eredményt kaptam az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés során, ahol csak valamivel magasabb hőmérsékleten tudtam jó minőségű szálakat képezni a PEG tartalmú mintákból. Ezt a jelenséget oszcillációs viszkozitásméréssel értelmeztem. Azt találtam, hogy oszcillációs mérésnél PEG mellett nagyobb viszkozitások mérhetők a PEG-et nem tartalmazó mintához képest, ezt intermolekuláris kölcsönhatásokkal stabilizált molekuláris struktúra kialakulásával magyaráztam, amely nagyobb nyírás hatására megszűnik. Az oszcillációs méréssel az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéshez kapható kiértékelhető információ, a folyamatos forgatásos mérési elv az extrúziót modellezi megfelelően. A tiszta kristályos hatóanyaghoz képest a szilárd diszperziókkal jelentős hatóanyag leadás sebesség növekedés volt elérhető, amelyek az Eudragit E PO savas közegben való jó oldódásával, és hatóanyag különböző analitikai módszerekkel (DSC, FTIR, XRD) igazolt amorfizálódásával magyarázható. A leggyorsabb kioldódást az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzéssel készült nem szőtt szövedékek esetében mértem, ez a viselkedés a lazán elhelyezkedő szálak jó oldószer hozzáférhetőségének köszönhető.

Az olvadék alapú elektrosztatikus szálképzés egy kevésbé kutatott, de ígéretes jövő elé néző megoldás hatóanyag tartalmú ultrafinom szálak oldószermentes előállítására. Az olvadékból történő szálképzés méretnöveléséhez tökéletesen megfelel az extrúzió, így az eljárás beilleszthető a folyamatos üzemű gyártási technológiai sorába, ami megfelel a modern gyógyszer technológia fő irányelveinek.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném megköszönni Marosi György és Nagy Zsombor témavezetőimnek, hogy munkám során mindenben segítettek, támogattak, szakmai tanácsokkal, építő kritikákkal láttak el, és a bennem felmerülő kérdésekre készségesen válaszoltak. Köszönettel tartozom Farkas Attilának, Igricz Tamásnak, Vertetics Zoltánnak, valamint a tanszéki kutatócsoport többi tagjának a TDK-dolgozatom elkészítéséhez nyújtott segítségért, a BME Polimertechnika Tanszéknek a SEM mérési lehetőségért. Köszönöm Mezősi Istvánnak és a Mediroll Orvostechnikai Kft. dolgozóinak a gépészeti feladatok lelkiismeretes elvégzésében nyújtott segítséget. Köszönöm a közreműködést az elektronikai résszel kapcsolatban Tardi Sándornak és Csontos Istvánnak. Köszönet illeti Cserny Istvánt a kiváló programozói oktatóanyag megalkotásáért. Külön köszönetet érdemel Bodnár Gábor, akihez bármikor fordulhattam kérdéseimmel és problémáimmal, és Nazsa László barátom, aki mindenben azonnal segített, ha tudott.

Végül, de nem utolsó sorban ezúton is köszönöm tanárain lelkiismeretes munkáját és a családom támogatását.

6. Irodalomjegyzék

- [1] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 23, **1997**, 3-25
- [2] C. A. Lipinski, Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 44(1), **2000**, 235-249
- [3] G. M. Keserű, G. M. Makara, Hit discovery and hit-to-lead approaches, *Drug Discov. Today*, 11, **2006**, 741-748
- [4] K. I. Kaitin, Deconstructing the drug development process: the new face of innovation, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 87, 2010, 356-361
- [5] C. W. Pouton, Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 29, **2006**, 278–287
- [6] C. Leuner, J. Dressman, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, **2000**, 47-60
- [7] D. Thassu, M. Deleers, Y. Pathak, Nanoparticulate Drug Delivery Systems, *Drugs Pharm. Sci.*, 166, **2007**
- [8] A. A. Noyes, W. R. Whitney, The rate of solution of solid substances in their own solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, 19, **1897**, 930-934
- [9] J. E. Kipp, The role of solid nanoparticle technology in the parenteral delivery of poorly water-soluble drugs, *Int. J. Pharm.*, 284, **2004**, 109–122
- [10] G. Verreck, I. Chun, J. Peeters, J. Rosenblatt, M. E. Brewster, Preparation and Characterization of Nanofibers Containing Amorphous Drug Dispersions Generated by Electrostatic Spinning, *Pharm. Res.*, 20(5), **2003**
- [11] K. Dhirendra, S. Lewis, N. Udupa, K. Atin, Solid dispersions: A review, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22(2), **2009. 04.**, 234-246
- [12] R. Chokshi, H. Zia, Hot-Melt Extrusion Technique: A Review, *Iran. J. Pharm. Res.*, 3, **2004**, 3-16
- [13] T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today*, 12(23/24), **2007**

- [14] K. Sekiguchi, N. Obi, Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.*, 9., **1961**, 866-872
- [15] K. Sekiguchi, N. Obi, Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II., Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, 12., **1964**, 134-144
- [16] D. J. van Drooge, W. L. J. Hinrichs, M. R. Visser, H. W. Frijlink, Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques, *Int. J. Pharm.*, 310., **2006**, 220-229
- [17] S. Hülsmann, S. Backensfeld, S. Keitel, R. Bodmeier, Melt extrusion- an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17-estradiol hemihydrate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49., **2000**, 237-242
- [18] T. Save, P. Venkitachalam, Studies on solid dispersions of nifedipine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(15), **1992**, 1663-1679
- [19] E. G. Rippie, J. R. Johnson, Regulation of dissolution rate by pellet geometry, *J. Pharm. Sci.*, 58., **1969**, 428-431
- [20] R. Mank, H. Kala, M. Richter, Darstellng wirkstoffhaltiger extrusionformlings auf der basis von thermoplasten, Teil 2, Untersuchungen zur optimierung der Wirkstofffreigabe, *Pharmazie*, 45., **1990**, 592- 593
- [21] N. Follonier, E. Doelker, E. T. Cole, Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique loading for the production of polymer based pellets for sustained release capsules containing high loading of freely soluble drugs, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 20., **1994**, 1323-1339
- [22] N. Follonier, E. Doelker, E. T. Cole, Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained-release pellets prepared using polymeric material, *J. Control. Release*, 36., **1995**, 342-250
- [23] F. Zhang, J. W. McGinity, Properties of sustained release tablets prepared by hot-melt extrusion, *Pharm. Develop. Tech.*, 14., **1998**, 242-250
- [24] J. W. McGinity, J. J. Koleng, Preparation and evaluation of rapid-release granules using novel hot-melt extrusion technique, 16th Pharmaceutical technology Conference, Athens, **1997**, 2: 153
- [25] J. S. Valentino, R. A. Rajewski, Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation, *Pharm. Res.*, 14(5), **1997**

- [26] M. Fukuda, D. A. Miller, N. A. Peppas, J. W. McGinity, Influence of sulfobutyl ether-cyclodextrin (Captisol®) on the dissolution properties of a poorly soluble drug from extrudates prepared by hot-melt extrusion, *Int. J. Pharm.*, 350, **2008**, 188–196
- [27] J. G. Lyons, M. Hallinan, J. E. Kennedy, D. M. Devine, L. M. Geever, P. Blackie, C. L. Higginbotham, Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process, *Int. J. Pharm.*, 329, **2007**, 62–71
- [28] European Medicines Agency, ICH Topic Q3C (R5), Impurities: Guideline for residual solvents, **2011. 03.**, EMA/CHMP/ICH/82260/2006
- [29] I. Orienti, F. Bigucci, B. Luppi, T. Cerchiaraa, G. Zuccari, P. Giunchedi, V. Zecchi, Polyvinylalcohol substituted with triethyleneglycolmonoethylether as a new material for preparation of solid dispersions of hydrophobic drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54, **2002**, 229–233
- [30] M. Moneghini, I. Kikic, D. Voinovich, B. Perissutti, J. Filipović-Grcić, Processing of carbamazepine-PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterisation, and in vitro dissolution, *Int. J. Pharm.*, 222(1), **2001**, 129-38
- [31] J. Huang, R. J. Wigent, C. M. Bentzley, J. B. Schwartz, Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery: Effect of drug loading on release kinetics, *Int. J. Pharm.*, 319, **2006**, 44–54
- [32] G. C. Rutledge, S. V. Fridrikh, Formation of fibers by electrospinning, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 59, **2007**, 1384–1391
- [33] D. Li, Y. Xia, Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?, *Adv. Mater.*, 16, **2004**, 1151-1170
- [34] M. M. Demir, M. A. Gulgun, Y. Z. Menciloglu, B. Erman, Palladium Nanoparticles by Electrospinning from Poly(acrylonitrile-co-acrylic acid) PdCl₂ Solutions. Relations between Preparation Conditions, Particle Size, and Catalytic Activity, *Macromolecules*, 37, **2004**, 1787-1792
- [35] N. J. Pinto, R. González, A. T. Johnson, A. G. MacDiarmid, Electrospun hybrid organic/inorganic semiconductor Schottky nanodiode, *Appl. Phys. Lett.*, 89, **2006**
- [36] H. Jin, J. Chen, V. Karageorgiou, G. H. Altman, D. L. Kaplan, Human bone marrow stromal cell responses on electrospun silk fibroin mats, *Biomaterials*, 25, **2004**, 1039–1047

- [37] E. Kenawy, G. L. Bowlin, K. Mansfield, J. Layman, D. G. Simpson, E. H. Sanders, G. E. Wnek, Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend, *J. Control. Release*, 81, **2002**, 57–64
- [38] D. Yu, C. Branford-White, K. White, X. Li, L. Zhu, Dissolution Improvement of Electrospun Nanofiber-Based Solid Dispersions for Acetaminophen, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 11(2), **2010**
- [39] R. A. Granberg, A. C. Rasmuson, Solubility of Paracetamol in Pure Solvents, *J. Chem. Eng. Data*, 44, **1999**, 1391-1395
- [40] G. Patyi, A. Bódis, I. Antal, B. Vajna, Zs. K. Nagy, G. Marosi, Thermal and spectroscopic analysis of inclusion complex of spironolactone prepared by evaporation and hot melt methods, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 102, **2010**, 349–355
- [41] Zs. K. Nagy, A. Balogh, B. Vajna, A. Farkas, Á. Kramarics, G. Marosi, Comparison of electrospun and extruded Soluplus®-based solid dosage forms of improved dissolution, *J. Pharm. Sci.*, 101, **2011**, 322-332
- [42] Zs. K. Nagy, K. Nyúl, I. Wagner, K. Molnár, G. Marosi, Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl, *Express Polym. Lett.*, 4(12), **2010**, 763–772
- [43] A. Fertala, F. Ko, Collagen or collagen-like peptide containing polymeric matrices, Patent US 6,753,311 B2, **2004**
- [44] H. Qi, P. Hu, J. Xu, A. Wang., Encapsulation of drug reservoirs in fibers by emulsion electrospinning: morphology characterization and preliminary release assessment, *Biomacromolecules*, 7, **2006**, 2327-2330
- [45] Y. K. Luu, K. Kim, B. S. Hsiao, B. Chu, M. Hadjiargyrou, Development of a nanostructured DNA delivery scaffold via electrospinning of PLGA and PLA–PEG block copolymers, *J. Control. Release*, 89(2), **2003**, 341-353
- [46] W. Salalha, J. Kuhn, Y. Dror, E. Zussman, Encapsulation of bacteria and viruses in electrospun nanofibres, *Nanotechnology*, 17, **2006**, 4675-4681
- [47] H. Zhou, T. B. Green, Y. L. Joo, The thermal effects on electrospinning of polylactic acid melts, *Polymer*, 47, **2006**, 7497-7505
- [48] S. J. Kim, D. H. Jang, W. H. Park, B-M. Min, Fabrication and characterization of 3-dimensional PLGA nanofiber/microfiber composite scaffolds, *Polymer*, 51, **2010**, 1320-1327

- [49] N. Detta, T. D. Brown, F. K. Edin, K. Albrecht, F. Chiellini, E. Chiellini, P. D. Dalton, D. W. Hutmacher, Melt electrospinning of polycaprolactone and its blends with poly(ethylene glycol), *Polymer International*, 59, **2010**, 1558-1562
- [50] P. D. Dalton, J. Lleixà Calvet, A. Mourran, D. Klee, M. Möller, Melt electrospinning of poly-(ethylene glycol-block-epsilon-caprolactone), *Biotechnol. J.*, 1(9), **2006**, 998-1006
- [51] J. F. Cooley, Apparatus for electrically dispersing fluids, Patent US 692,631, **1899**
- [52] C. L. Norton, Method of and apparatus for producing fibrous or filamentary material, Patent US 2,048,651, **1933**
- [53] L. Larrondo, R. St. J. Manley, Electrostatic fiber spinning from polymer melts. I. Experimental observations on fiber formation and properties, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, 19(6), **1981**, 909-920
- [54] D. W. Hutmacher, P. D. Dalton, Melt Electrospinning, *Chem. Asian J.*, 6, **2011**, 44-56
- [55] J. Lyons, C. Li, F. Ko, Melt-electrospinning part I: processing parameters and geometric properties, *Polymer*, 45, **2004**, 7597-7603
- [56] N. Ogata, N. Shimada, S. Yamaguchi, K. Nakane, T. Ogihara, Melt-electrospinnig of poly(ethylene terephtalate) and polyalirate, *J. Appl. Polym. Sci.*, 105, **2007**, 1127-1132
- [57] X. Wang, Z. Huang, Melt-electrospinning of PMMA, *Chin. J. Polym. Sci.*, 28(1), **2010**, 45-53
- [58] R. Shah, S. Patel, H. Patel, S. Pandley, S. Shah, D. Shah, Development and validation of dissolution method for carvedilol compression-coated tablets, *Braz. J. Pharm. Sci.*, 47(4), **2011**, 899-906
- [59] S. B. Mitchell, J. E. Sanders, A unique device for controlled electrospinning, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 78(1), **2006**, 110-120
- [60] U. Ubaidulla, M. V. S. Reddy, K. Ruckmani, F. J. Ahmad, R. K. Khar, Transdermal therapeutic system of carvedilol: Effect of hydrophilic and hydrophobic matrix on in vitro and in vivo characteristics, *AAPS PharmSciTech*, 8, **2007**, 13-20
- [61] http://www.hobbielektronika.hu/cikkek/pickit2_klon_epitese.html
- [62] <http://ww1.microchip.com/downloads/en/devicedoc/39631e.pdf>
PIC18F4520 adatlap
- [63] <http://esca.atomki.hu/PIC18/circuit.html> - Cserny István internetes oktatóanyaga

- [64] Kónya László - Kopják József: PIC Mikrovezérlők alkalmazástechnikája, PIC programozás C nyelven (harmadik, bővített kiadás)
- [65] V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar A. A. Ambike, K. R. Mahadik, A. Paradkar, Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug, Powder Technol., 167, **2006**, 20-25