

KONTROLLÁLT STABILITÁSÚ POLIMER NANO- ÉS BIOKOMPOZITOK KIFEJLESZTÉSE ÉS ELLENŐRZÖTT GYÁRTÁSTECHNOLÓGIÁJA

OTKA kutatómunka zárójelentése

Tartalom

1. A munka célja és megvalósulása
2. A munka eredményeinek ismertetése
 - 2.1. Szintetikus polimer és lágyított biopoimer alapú nano-struktúrák előállítása
 - 2.2. A szerkezet módosítása és a stabilitásváltozások nyomon követése
 - 2.2.1. Nanokompozitok stabilitásának vizsgálatát elősegítő analitikai fejlesztések
 - 2.2.2. A stabilitás - szerkezet korreláció vizsgálata
 - 2.3. A fejlesztési eredmények alkalmazása
 - 2.3.1. Nanostruktúrák előállítása és alkalmazása
 - 2.3.2. Alkalmazástechnikai kísérletek a bio-nanomedicina területén
 - 2.3.3. Gyógyszerkészítmények szerkezetének stabilizálása extrúziós technológiával
 - 2.3.4. Új gyártásközeli analitikai módszerek alkalmazása
 - 2.3.5. Új reaktív égésgátlási módszerek alkalmazása
 - 2.4. A technológia szabályozása, optimalása
 - 2.4.1. Szabályozott gyártás reaktorban polimer segédanyagok segítségével
 - 2.4.2. Szabályozott gyártás extrúderben
3. A munka eredményeinek összegzése

1. A munka célja és megvalósulása

A munka általános célja, összetett polimer (nano)rendszerek gyártástechnológiájának, szerkezetének és stabilitási jellemzőinek szabályozásával elérhető hatások vizsgálata, valamint a megfigyelt összefüggések felhasználásával elérhető alkalmazástechnikai előnyök realizálása gyógyszerrendszerek és égésgátló polimerek példáján.

Ezen belül a pályázatban különös hangsúlyt helyeztünk a következőkre:

- nanorészecskék stabilitásra és funkcionális tulajdonságokra gyakorolt hatásának javítása,
- nanostrurált gyógyszerek és égégátolt polimerek stabilitással kapcsolatos jellemzőinek befolyásolása,
- nanokompozitok megbízható előállítás in-line szenzor-alapú szabályozással.

E főbb célok realizálása során kapott eredmények közül a következőket emeljük ki:

- kontrollált szálképzési technikával **nanoszálakat állítottunk elő**, amelyekkel új gyógyszerformák kialakítását realizáltuk és kísérleteket kezdtünk meg a nanoszálak égégátolásban történő hasznosítására is,
- szabályozott **miniextrúzióval és szuperkritikus extrúzióval** terjesztettük ki a **fázisszerkezet-stabilitás összefüggések** vizsgálatának eredményeit **amorf gyógyszer-készítmények szerkezeti stabilitásának biztosítására**,
- az ipari léptékű gyártás előkészítését szolgáló **kemometriai**, valamint az alkalmazástechnikai lehetőségek vizsgálata a **biogyógyszerészeti és égégátlási** eredményekkel bővült,
- új anyagok kontrollált gyártástechnológiáinak elősegítése szabályozott reaktor, kétcsigás extrúder és polimer segédanyagok alkalmazásával valósult meg **in-line detektálásra alkalmazható analitikai módszerek** fejlesztésének eredményeként,
- a projekt kezdetén meglévő (EU pályázatokon alapuló) nemzetközi kooperáció a projekt megvalósítása során jelentősen bővült, számos PhD, TDK és diplomamunka kapcsolódott a projekthez és egy gyógyszer technológiai tankönyv írása kezdődött meg a SOTE Gyógyszerészkarával együttműködve.

A teljesítés során több előre nem látható akadály merült fel, például egyik kulcsrésztevő (Anna Péter) súlyos, életveszélyes betegsége, megnövekedett oktatási terhelések és átszervezések. Mindezek miatt a projekt lezárására fél év hosszabbítás után került sor.

A beszámolóban azokat a közleményeket, amelyeket a tárgyalt témakörben, a projekt időszakában publikáltunk (vagy folyamatban van megjelenésük) zárójelben rövidített, dőlt betűs formában tüntettük fel. Részletes bibliográfiai adataik a projekt publikációs jegyzékében található.

2. A munka eredményeinek ismertetése

A munka realizálása során válaszokat kerestünk a pályázat bevezető részében megfogalmazott kérdésekre: Hogyan találhatunk szabályozott és gazdaságos módszereket nanostruktúrák előállítására? Hogyan lehet a morfológiát és a funkcionális tulajdonságokat szabályozni? Hogyan lehet az aktív komponensek (morfológiai, hidrolitikus, stb.) stabilitását kedvező irányba befolyásolni? Hogyan a kedvező változásokat kombinálni? Hogyan lehet szabályozni a gyártás paramétereit, a szerkezet és az adalékok hatását az optimális céltulajdonságok biztosítása érdekében?

2.1. Szintetikus polimer és lágyított biopolimer alapú nano-struktúrák előállítása

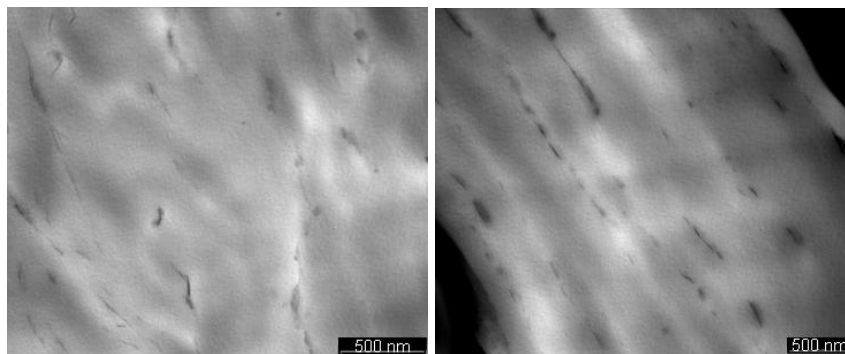
Polimer mátrixú nanostruktúrák jelentőségét először a gépjárműipari kompozitok esetében ismerték fel, majd alkalmazásuk kiterjedt számos egyéb területre is, mint pl. a csomagolástechnika, elektronika, szenzorika, az égésgátlás és az orvostudomány. A gyógyszeripar - a biztonságra törekedve - utolsóként kezdte meg a nanostruktúrák (nanogyógyszerek) kifejlesztését és bevezetését, így - támaszkodva a korábbi tapasztalatokra - gyors eredményeket realizálhat. Polimer mátrixú nanokompozitokat és gyógyszerhatóanyag-polimer nanostruktúrákat eddig a legtöbb esetben szakaszos technológiával állítottak elő. Ismert eljárás pl. a polimerizációs úton történő nanokompozit előállítás, az oldószeres közegből történő hatóanyag nanodiszperziókészítés, stb. E rendszerek szerkezetét utólag off-line módszerekkel, pl. transzmissziós elektronmikroszkóppal (TEM), ill. röntgendiffrakcióval (XRD) vizsgálják.

Munkánk során érdeklődésünk a gyógyszeriparban még szokatlan, de technológiailag előnyösebb folytonos technológiák – pl. extrúzió (EX), elektrosztatikus nanoszálképzés (ES) – és a valós idejű szabályozásra alkalmas analitikai módszerek felé irányult (*Marosi-MG, Nagy-MG*). Azáltal, hogy a szemcseméret végső beállítását (pl. nanonizálást) és a hatóanyag morfológiájának szabályozását (pl. amorfizálást) a segédanyagok jelenlétében egy jól szabályozott folytonos berendezésben realizáljuk, a szerkezet tervezésének és stabilizálásának szabadsági foka megnő és a technológia gazdaságossága javul (*Marosi-EPL2012*).

Kísérleteink során kg-os mennyiségű granulátum előállítására Collin ZK 25 T, néhány g-os anyagmennyiséghez a Haake Rheomax CTW5 MiniLab kétesigás laboratóriumi extrúdert használtuk.

A nanostrukturák kialakítására kétféle módszert alkalmaztunk:

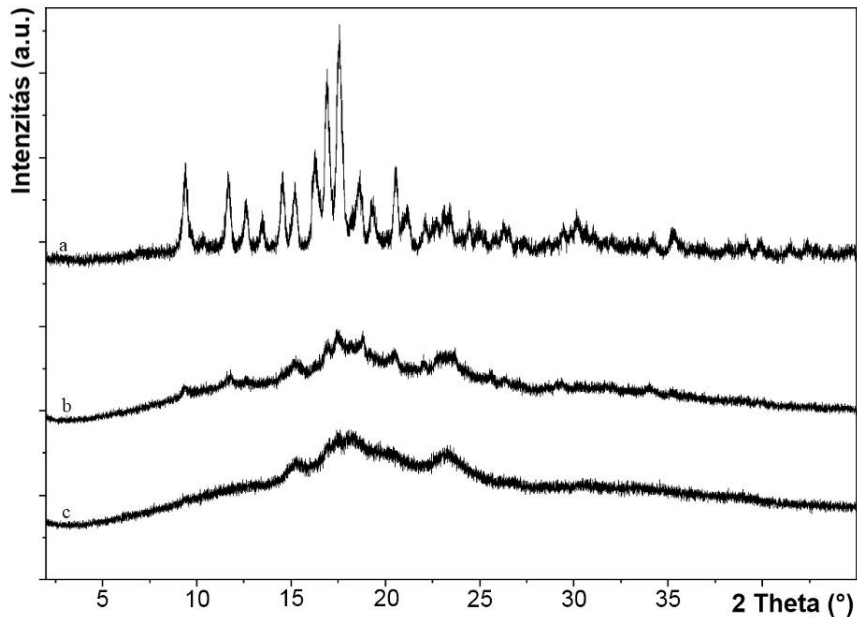
- Diszpergálásos (top down) módszerrel történt agyagásványok (pl. montmorillonit, sepiolit, szén nanocsövek) eloszlása a polimer mátrixban (amit főként égésgátolt polimer rendszerekben alkalmaztunk). Az eredmények egy részét a polimerek stabilitására specializált (*Bodzay-PDST*) folyóiratban publikáltuk, további (a BME Polimertechnika Tanszékkal közösen született) eredmények pedig anyagtudományi folyóiratokban jelentek meg (*Kostakova-MatLett*, *Szebényi- Radiation Physics and Chemistry*).
- Az in situ nanorészecske kialakítás (bottom up) módszerével reaktív tenzid jelenlétében történt nano-Mg(OH)₂ szintézise (1. ábra), gyógyszerhatóanyag (spironolakton) és ciklodextrin komplexálása, hatóanyag-polimer üvegszerű kolloid szilárd diszperzió, valamint nanoréteg (segédanyag-hordozó felületén történő) kialakítása. Ezek példaként szolgálnak a reaktív-extrúziós gyógyszer technológia és a hatóanyag-(nano)segédanyag kapcsolat stabilizáló hatásának megismerésére.



1. ábra A előállított nano-Mg(OH)₂ lemezek (átmérő ~5 nm)

Nanostrukturák létrehozásával gyógyszerhatóanyagok kristályosodása befolyásolható. Amennyiben sikerül a termodinamikailag instabil amorf állapotot stabilizálni, akkor ezáltal a rossz biohasznosulású hatóanyagok farmakológiai jellemzői jelentősen

javíthatók. E kutatási iránynak ezért elméleti, orvosi és iparjogvédelmi szempontból egyaránt nagy jelentősége van. Munkánk során a diuretikumként, vérnyomáscsökkentőként, ill. hormon-modell molekulaként alkalmazott spironolakton (SPIR):hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPCD) adduktumok kialakításának célja is elsősorban a hatóanyag amorfizálása volt.

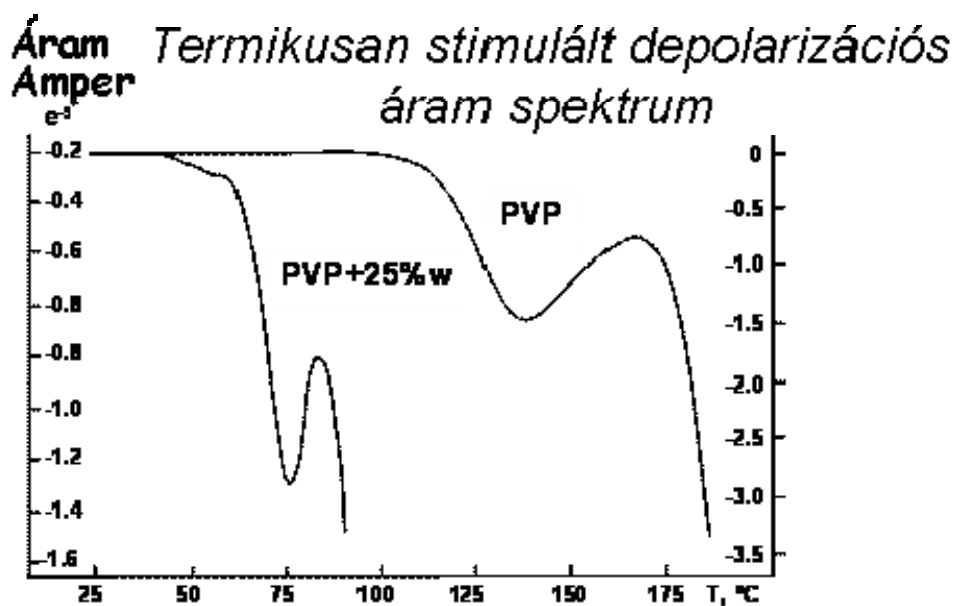


2. ábra, A kiindulási kristályos spironolaktonnak (a), az extrudátum összetételével megegyező fizikai keverék (b) és 5 m/m% szorbitot tartalmazó extrudátum (c) röntgen-diffraktogramja

A Spironolakton modellhatóanyag esetében a két-csigás extrúder intenzív nyíróhatása tette lehetővé a hatóanyag in-situ komplexálását (ciklodextrinnel) valamint a 2. ábrán látható amorfizálását (*Nagy-MG, Patyi-Acta Pharmaceut*).

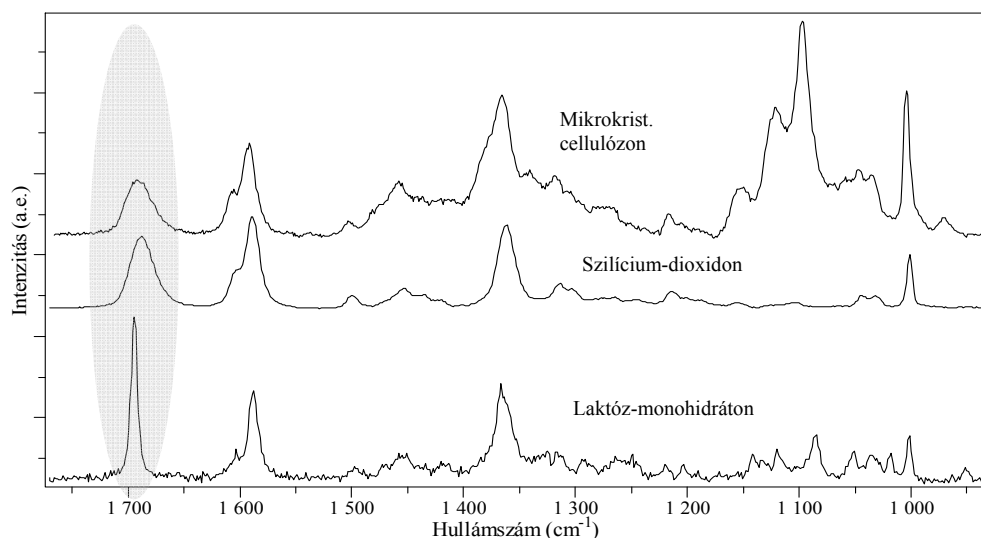
Egy hatóanyag morfológiai stabilitását, ill. instabilitását jelentősen befolyásolhatja a polimer segédanyagokkal kialakuló kölcsönhatása. E kölcsönhatás ugyanis módosítja a molekulák mozgékonyosságát. Az amorf állapot stabilizálása érdekében a hatóanyag nanodiszperzióját üvegszerű állapotban levő polimerben kell kialakítani, ahol a szegmensmozgás hiánya stabilizáló tényezőként hat. Az üvegesedési hőmérséklet (T_g) lecsökkenése szobahőmérséklet közelébe, vagy az alá azonban a polimer szegmensmozgásainak megindulásához, s ezáltal a stabilitás megszűnéséhez vezethet. Az

üvegesedési hőmérsékletnél meginduló szegmensmozgások nyomon követésére a termikusan stimulált depolarizációs árammérés (TSC) módszerét alkalmaztuk, amit TSC II (Setaram) berendezésben valósítottunk meg (fűtési sebesség: 7°C/min, polarizációs feszültség: 100 V/mm). A vizsgálatok 3. ábrán látható eredményei azt igazolták, hogy a levegőből felvett nedvesség lágyító hatása következtében a szegmensmozgás visszaszorításához az összetétel megfelelő megválasztása és az kétcsigás extrúziós technológia intenzív nyíróhatása szükséges. Ily módon a spironolakton amorf állapota tartósan stabilizálható.



3. ábra Polivinil pirrolidon (PVP) Tg csúcsának eltolódása víz adszorpció következtében termikusan stimulált depolarizációs áram (TSC) vizsgálata során

A hatóanyag morfológiai stabilitásának megváltozását kiváltó határfelületi kölcsönhatások korai felismerése rendkívül fontos, mert ezzel a költséges és időigényes stabilitásvizsgálatok lerövidíthetők, továbbá lehetőség nyílik a gyógyszerfejlesztés időszükségletének lecsökkentésére. Ennek megvalósítása érdekében szol-gél technológiával előállított nano-SiO₂, mikrokristályos cellulóz, illetve laktóz monohidrát felületén a hatóanyag vékony rétegét alakítottuk ki oly módon, hogy azt vizes oldat formájában a hordozók felületére porlasztottuk. A hatóanyagmorfológia meghatározására Raman mikroszkópos vizsgálatokat végeztünk melynek eredményei a 4. ábrán láthatók.



4. ábra nano-SiO₂, mikrokristályos cellulóz, és laktóz monohidrát felületére felvitt hatóanyag spektruma

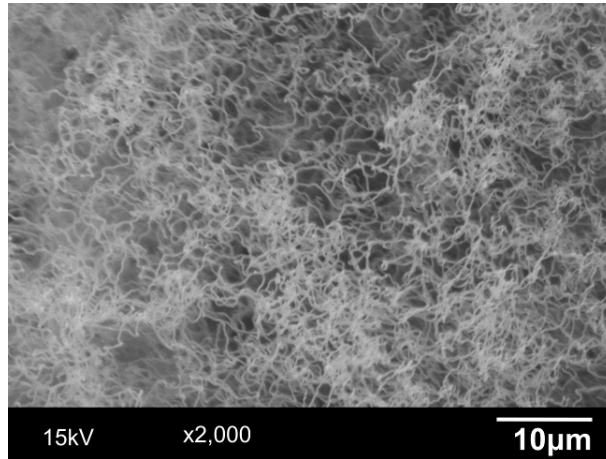
A 4. ábrán kiemelt spektrumrészlet jól mutatja, hogy a nano-SiO₂ és a mikrokristályos cellulóz a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan kristályosodást gátló adalékként hatnak, míg a laktóz monohidrát felületi rétegében a kristályos forma stabilizálódott.

Egy korábbi (polietilén reverzibilis térhálósítására irányuló) szabadalmunk ¹ gyógyszer technológiai adaptációjaként olyan prodrug-jellegű gyógyszerformák szintézisét kezdtük meg, amelyek az alkalmazott segédanyagok egyikével reverzibilis kötést alakítanak ki, majd az alkalmazás során pH-függő programozott fragmentációval - ártalmatlan SiO₂ képződése mellett - teszik szabaddá a hatóanyagot. Ez a gyors hatóanyagleadást biztosító reaktív gyógyszer technológiai megoldás ma még ismeretlen a gyógyszeriparban.

Az égésgátlás területén jelentős áttörést hozhatnak azok a foszfor csoportokkal funkcionizált szilikát nanostruktúrák (pl. nanoszálak), amelyeket szol-gél technológiával elsőként állítottunk elő. Az adalék olyan termikusan bontható kötések tartalmaz, amelyek felnyílását a tűzhatás hőmérséklete (trigger signal) indukálja. Az égésgátló hatású foszforvegyület így a megfelelő időben és a megfelelő helyen (programozottan) szabadítható fel. *(E módszer találmányi bejelentése előkészületben van.)*

¹ P. Anna, G. Bertalan, G. Marosi, A. Szép, G. Bánhegyi, FURUKAWA ELECTRIC Technológiai Intézet, Recyclable crosslinked polymers with saturated main chain and thermally reversible urethane crosslink points Hungarian Patent: 75 338/SZE, Hungary

Szén mikro- és nanocsöveket (CNT) új, egy lépéses eljárással - oldószermentes, környezetbarát módon - polimer hulladék pirolízisével szintetizáltunk.



5. ábra Szén nanocsövek (CNT) válogatott polimerhulladék CO₂ lézerrel végzett pirolízis (7,5W; 1p) utáni SEM felvételén

A körülmények, pl. összetétel, lézerteljesítmény, atmoszféra, stb. szisztematikus változtatásával meghatároztuk a módszer alkalmazásának optimális körülményeit. Az így előállított, 5. ábrán látható, termék mérsékelt homogenitása és tisztasága elektronikai alkalmazást nem tesz lehetővé, de égégátolt polimerek szinergetikus komponenseként jól használható (*Bodzay-PhDdisszertáció*).

2.2. A szerkezet módosítása és a stabilitásváltozások nyomon követése

A nanorészecskék alkalmazása módosítás nélkül sok esetben nem biztosítja a várt kedvező hatást. A módosítás optimális megvalósítása kontrollált körülményeket igényel. A technológiai és analitikai fejlesztések ezért párhuzamosan folytak.

2.2.1. Nanokompozitok stabilitásának vizsgálatát elősegítő analitikai fejlesztések

Az összetett rendszerek fejlesztése, azok fázishatárreégeinek tervszerű módosítása csak érzékeny analitikai módszerek alkalmazásával realizálható, ezért két könyvfejezetben összegeztük a rendelkezésre álló korszerű felületvizsgálati és termoanalitikai módszereket (*Marosi-Interfaces in Multiphase Polymer Systems, Handbook of Multiphase Polymer Systems, Marosi-Thermal Analysis of Multiphase Polymer Systems,*

Handbook of Multiphase Polymer Systems). A fázishatárretek jellemzésére végzett felületanalízissel, korrelációt kerestünk a morfológiai és a stabilitási jellemzők között (*Marosi-Fire Retardancy CRC, Vajna-Acta Pharmaceut, Robák-Mat.Sci.Forum*). A szintetikus és biopolimer rendszerek előállítása és tárolása, ill. használata során fellépő (a stabilitást meghatározó) **fizikai-kémiai átalakulások jobb megértését szolgáló vizsgálati módszerek** közül a spektroszkópai módszerek, pl. FTIR, Raman, XPS; SIMS, bizonyultak a legeredményesebbnek. Az FTIR és a Raman spektrometria különösen előnyös, mert ezek különböző továbbfejlesztett változatai a szilárd- és gázfázis érzékeny on-line detektálására egyaránt alkalmasak. A komponensek elrendeződése, lokális morfológiája és a kémiai/fizikai stabilitás közötti összefüggések meghatározását LabRam típusú diszperziós Raman mikroszkóppal (Jobin Yvon Horiba, frekvencia-kettőzött Nd:YAG lézer 532 nm) felvett pontspektrumok és kémiai térképek kemometriai feldolgozása tette lehetővé.

E módszerrel határoztuk meg több esetben a felületmódosítás és fáziskölcsönhatások hatását a stabilitásra (*Vajna-JPBA, Vajna-OWMJ, Anna-Fire and Polymers ACS*), így vizsgáltuk többek között nem reaktív és reaktív határretegmodosítás hatását kompozitokban és szorbit segédanyag stabilizáló hatását amorf spironolakton (SPIR):hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPCD) adduktumok kialakítása során. Meghatároztuk továbbá szervesetlen komponensekbe zárt gázfázis összetételét (*Berkesi-JRS*), biokompozitok gyártási eljárástól függő szerkezetét (*Vajna-JPBA*), valamint másodlagos nyersanyagként felhasználható polimerhulladékok összetételét (*Vajna-MKF*). Megállapítottuk, hogy egy adott polimorf módosulat szerkezetének off-line röntgendiffrakciós meghatározása az on-line spektrometriás meghatározásokkal jól korrelációba hozható, ami a módosítás kontrolljának fontos kiindulási alapját jelenti (*Szabó-MKL*).

Az analitikai vizsgálatok eredményeiből kinyerhető információt matematikai modellezések (kvantumkémiai számítások és többváltozós statisztika módszerek) segítségével sokszorosára sikerült növelni. (*Billes-SA, Vajna-MKF, Vajna-MKL, Vajna-OWMJ, Unsalan-SA, Billes-MolBiomolSpect*). A kvantumkémiai számításokkal az egyes sávokhoz tartozó rezgési átmenetek egzakt meghatározását (*Billes-SA, Unsalan-SA*) a többváltozós statisztika alkalmazásával pedig szerkezeti különbségek feltárását sikerült

megoldani (*Vajna-MKF*). Kémiai térképek kvantitatív elemzéséhez - azaz a komponensek eloszlásának és a fellépő kölcsönhatások meghatározásához összetett rendszerekben - a többváltozós statisztika módszereinek alkalmazása nagy segítséget nyújtott. Mivel az ismert, ill. újabban publikált kemometriai módszerek összehasonlító elemzésére összetett rendszerek analízisében még került sor, eltérő technológiával készült gyógyszerkészítmények példáján elsőként állítottunk össze egy alkalmazhatósági sort a gyógyszerek (pl. nanogyógyszerek) fejlesztése során alkalmazható többváltozós statisztikai módszerekből (*Vajna-MKL*), amelyek a generikus fejlesztés, az eltarthatóság-javítás és a hamisítványellenőrzés céljaira egyaránt jól használhatók (*Vajna-Acta Pharmaceut*, *Vajna-JPBA*). A szerkezet-stabilitás összefüggés feltárására hatóanyagot tartalmazó nanostruktúrákat ciklodextrin származékok esetében a többváltozós görbefulonással kombinált Raman térképezés bizonyult a legalkalmasabb módszernek. Annak érdekében, hogy megértsük, hogy e komplex rendszerek kialakítása hogyan befolyásolja a bezárt hatóanyag stabilitását, kiterjedt szerkezetvizsgálatokat végeztünk. A széleskörű összehasonlítás eredményeként kiválasztottuk azt a kombinációt, amely a hatóanyag teljes komplexálását biztosítja. A szerkezet-stabilitás összefüggés vizsgálat eredményeit egy átfogó közleményben ismertettük (*Vajna JPBA*), valamint az eredményekből díjnyertes OTDK és TDK munkák készültek (*Farkas István, OTDK Kémiai és Vegyipari Szekció Pécs, 2011*).

A különböző módon feldolgozott, összetett szerkezetű gyógyszerrendszerek fázishatárreégeinek szerkezetében megmutatkozó eltérések vizsgálata nemcsak ismeretlen gyógyszerek azonosítását és minor komponenseinek kimutatását teszi lehetővé, hanem ezáltal mód nyílik gyorsított stabilitási tesztek kidolgozására is. Ez utóbbihoz még a kemometriai módszerek további tökéletesítése szükséges, de részletes kidolgozásuk óriási gazdasági előnnyel járna. A hiperspektrális képelemzésen alapuló összetétel és szerkezetazonosítási módszerek Imipramin hatóanyagot tartalmazó tabletták vizsgálatára alkalmazott eredményeiről egy jelentős analitikai folyóiratban számoltunk be (*Vajna-Anal. Chim. Acta*), valamint a témakörben egy díjnyertes TDK dolgozat készült (*Farkas Attila, BME VBK 2011*).

Igazoltuk továbbá, hogy a gyógyszerekkel analóg módon ismeretlen összetételű polimer hulladékok azonosítására is alkalmazhatók a kiválasztott kemometriai módszerek (*Vajna-OWMJ, Vajna-EPL*).

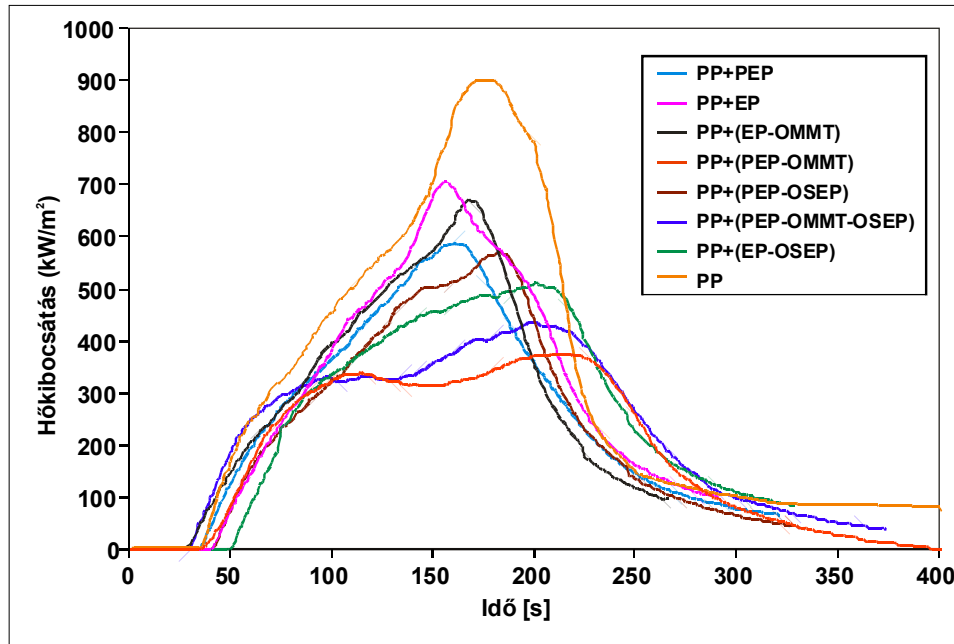
2.2.2. A stabilitás - szerkezet korreláció vizsgálata

A határrétegmódosítás általános elméleti törvényszerűségeit és stratégiai irányait, valamint az morfológiai és a stabilitási jellemzők között - az ismertett analitikai és matematikai módszerekkel - megfigyelt összefüggéseket összegezve ismertettük magyar nyelven röviden (*Nagy-MG*) egy angol könyvfejezetben pedig részletesen kifejtve (*Marosi-Interfaces in Multiphase Polymer Systems, Handbook of Multiphase Polymer Systems*). A projekt megvalósítása során feltárt - s a gyógyszerstabilitás szabályozását szolgáló - határréteg módosítási lehetőségeket két további közleményben ismertettük (*Pataki H. és mtsi., Acta Pharmaceutica Hungarica, Pataki-Eur J Pharm Sci*).

Az összetett polimer rendszerek esetében a **stabilitást befolyásoló tényezők** között a fajlagos felület és a fáziskölcsönhatások szerepének elemzése alapján terveztük meg nanostruktúrált, égésgátló hatású, valamint gyógyszerhatóanyagot leadó bevonatok működésének szabályozását, azaz a kialakuló réteg szerkezetét és a hatás beindulását meghatározó paraméterek kézbe tartását (*Bodzey-PDST, Patyi-JTAC*). Ugyanis a stabilitás tartós megőrzésére, majd a bomlás tervezett beindulására egy eseményindító (trigger) jel hatására a gyógyszer technológia és az égésgátlás területén egyaránt szükség van. A stabilizáló segédanyagok kiválasztását (pl. foszforilezett epoxigyanta az égésgátló polimerek, ill. ciklodextrin a gyógyszerkészítmények esetében), majd a bomlás hőmérsékletváltozás (égésgátlás esetében), ill. pH-változás (gyógyszerformálás esetében) hatására történő programozott beindulását mindkét technológia esetében a hatékonyság és a biztonság növelésére sikerült felhasználni (*Marosfői-PhDdisszertáció, Toldy-EPL, Bodzey-PDST, Patyi-JTAC*).

Égésgátló adalékok hatékonyságnövelésében részletesen vizsgáltuk e tényezők szerepét, valamint a legalkalmasabb határrétegmódosítási módszer megtalálásának lehetőségét (*Marosi-Recent Advances BCC 2009, Marosi-Fire Retardancy CRC 2009*). Megállapítottuk, hogy nanorészecskék körül reaktív határrétegmódosítással kialakított foszfortartalmú határréteggel poliolefinok égésgátoltsága az önkioltó fokozatig növelhető

oly módon, hogy egyúttal az égésgátló hatású töltőanyagok mennyisége is néhány %-ra redukálható (6. ábra).

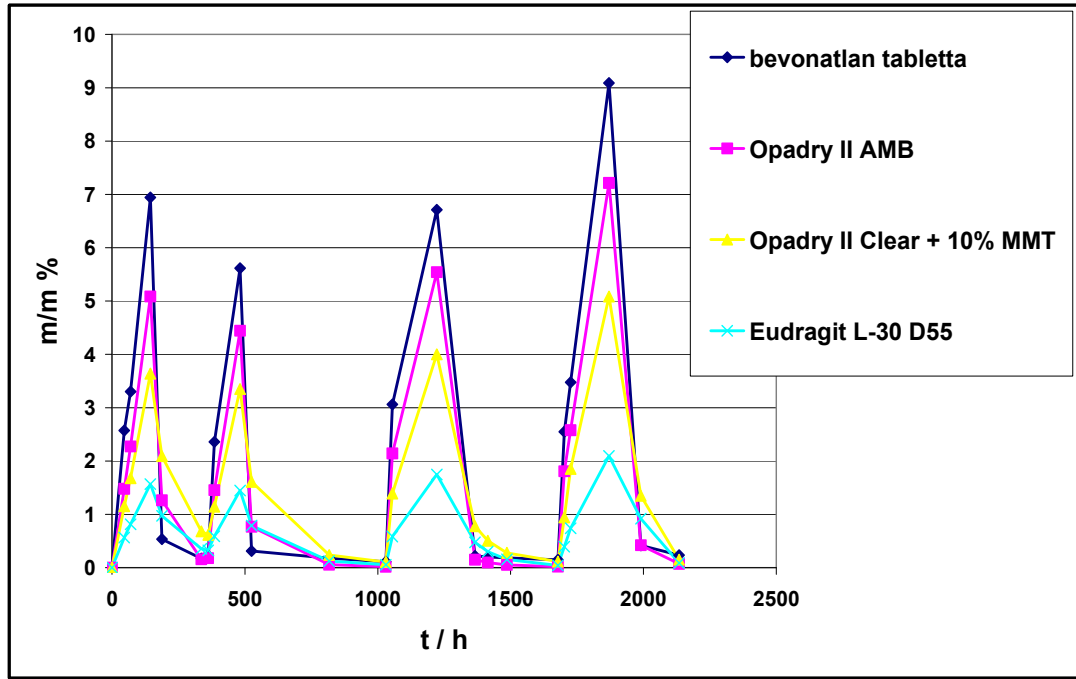


6. ábra Polipropilént (PP) és foszforilezett epoxi határreteggel borított agyagásványt (PEP-OMMT) tartalmazó nanokompozit Cone kaloriméteres vizsgálata (hőfluxus: 50 kW/m²) a referenciamintákhoz viszonyítva

A nehezen égésgátolható TP-PUR mátrixban a (nano)töltőanyag típusú additív és a reaktív égésgátlók hatását összevetve vizsgáltuk a rendszer mechanikai jellemzőit öregítés előtt és öregítés után. Mindkét típus esetében találtunk olyan kombinációt, amely megfelel a jellemző felhasználási terület (kábelbevonás) kívánalmainak (*Toldy-PDST in press*).

Gyógyszerrendszerekben elsősorban azt vizsgáltuk, hogy új technológiai megoldások alkalmazásával a biohasznosítás szempontjából előnyös amorf forma stabilitása megnövelhető-e, a nanonizált gyógyszerformák hogyan segítik elő a hatóanyagok szabályozott felszívódásának megoldását (*Nagy-EPL, Marosi-EPL2010*), valamint, hogy az egyik legnagyobb stabilitási kihívásra - a gyomorban gyorsan oldódó tabletták vízgőzzárásának problémájára - adható-e megfelelő válasz nanokompozit kialakításával.

A fejlesztés során szilárd gyógyszerkészítmények körül nanostruktúrált nedvességzáró bevonatot fejlesztettünk ki vízoldható polimerben diszpergált montmorillonit nanolemezek segítségével. A párazáró hatás a 7. ábrán látható.



7. ábra –Nedvességfelvétel és leadás vizsgálat 25 °C-on 33% relatív páratartalmú és 75% relatív páratartalmú térbe helyezve a tablettákat négy cikluson keresztül

A szisztematikus vizsgálati eredmények alapján sikerült olyan határréteget kialakítani a tabletták körül, amellyel a vízgőzzárás a hatóanyag kioldódási sebességének csökkenése nélkül valósítható meg, s így felhasználható azok tárolási stabilitásának javítására.

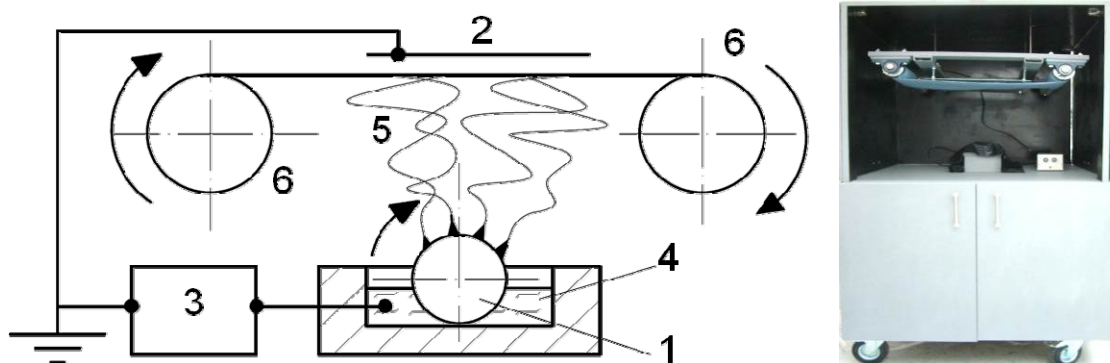
2.3. A fejlesztési eredmények alkalmazása

Az anyagszerkezeti összefüggések feltárásának a pályázatban megfogalmazott célja alkalmazástechnikai lehetőségek feltárása volt a gyógyszer technológia és a tűzbiztonság területén. E feladat megoldására új technológiai megoldásokat, új gyártásközi analitikai módszereket és új reaktív égésgátlási módszereket dolgoztunk ki.

2.3.1. Nanostrukturák előállítása és alkalmazása

Vízoldható polimerben diszpergált montmorillonit nano-lemezek segítségével kifejlesztett nanostrukturált nedvességzáró bevonattal nedvességérzékeny hatóanyagot (pl. tolperizon) tartalmazó szilárd gyógyszerkészítmények tárolási stabilitását sikerült megnövelni. Az új eljárással előállított “nanoMEDcomp” filmbevonó-anyag elsőként egyesíti a légnedvesség-zárás és jó vízoldhatóság látszólag ellentétes követelményeit. A meglepő felismerés alapján kidolgozott új technológia iparjogvédelmi biztosítására a MEDITOP kft.-vel közösen **hazai és nemzetközi találmányi bejelentést tettünk** (*P 1100541, HU 1100095*).

Nanoszálrendszer elektrosztatikus szálképzéssel történő előállítását szintén elsőként alkalmaztuk gyógyszerkészítmények előállítására. (Még újabb a módszer alkalmazása az égésgátlás területén, amiről csupán 2011-ben jelent meg az első publikáció.) Alkalmazástechnikai kísérletekre az Alzheimer kór gyógyítására alkalmazott Donepezil hatóanyag elektrosztatikus nanoszálképzéssel (ES) előállított új formája (*Nagy-EPL*), s a Spironolakton nanoszálás formája (*Nagy-J.Pharm Sci*) esetében került sor. Majd a módszer ipari szinten is realizálható léptéknövelésére fókuszálva derítettük fel az eljárás alkalmazástechnikai előnyeit, s a BME Polimertechika tanszékével együttműködve megépítettünk egy félüzemi léptékű nanoszálgyártó berendezést (8. ábra).



8. ábra A nanoszálgyártó berendezés elvi sémája és a megépített félüzemi modell

Nanostrukturált összetett rendszerek – elsősorban nanoszálás gyógyszerformák – mechanofúzióval történő kialakítására kidolgozott új módszer iparjogvédelmi háttérének biztosítására **találmányi bejelentést tettünk.**

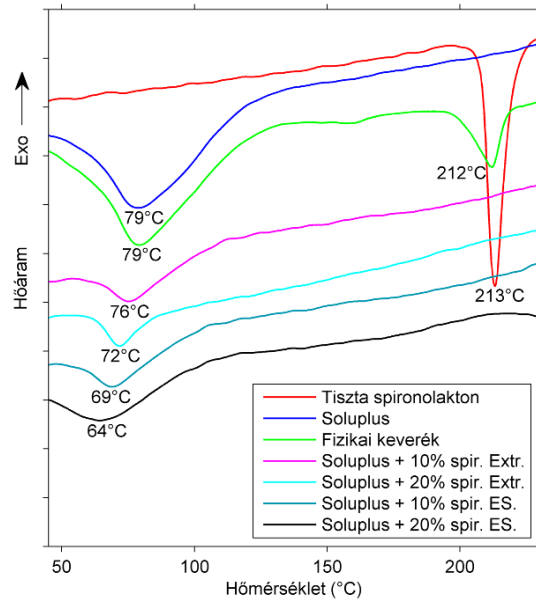
2.3.2. Alkalmazástechnikai kísérletek a bio-nanomedicina területén

A nanoszálás gyógyszerformák vizsgálatával megállapítottuk, hogy alkalmazásukkal a biológiai céltól függően azonnali és nyújtott hatóanyag-felszabadítás, valamint felületi (bio)adhézió egyaránt megvalósítható. A hatóanyag amorfizálása és stabilizálása szilárd készítmény formájában sokkal kevésbé környezetterhelő módon oldható meg ezzel az egylépcsős eljárással, mint az általánosan alkalmazott energiaigényes liofilizálással. Alkalmazástechnikai kísérletekre az érzékeny biohatóanyagok példaként választott *Lactobacillus acidophilus* alkalmazásával is került sor. Megállapítottuk, hogy a referenciaként szolgáló liofilizáláshoz viszonyítva az elektrosztatikus szálképzéssel jóval nagyobb túlélési hányad érhető el. E munka fontos részleteit tartalmazza két közleményünk (*Nagy-Eu. J. Pharm. Sci.; Wagner-Eu. J. Pharm. Sci.*), továbbá e témakörben két díjazott OTDK munka is bemutatásra került (*Nyúl Kata, Kémiai és Vegyipari Szekció Pécs, 2011, I. Wagner, Kémiai és Vegyipari Szekció Pécs, 2011*)

2.3.3. Gyógyszerkészítmények szerkezetének stabilizálása extrúziós technológiával

A két-csigás extrúder intenzív nyíróhatásának kedvező befolyását amorf hatóanyag stabilitására több példán is kimutattuk. A hatékony homogenizálás eredményeként molekuláris diszperzió hozható létre, s az extrúzió végén közvetlenül tablettázható száraz granulátumok alakíthatók ki. Az alkalmazástechnikai kísérletek során kereskedelmi forgalomban levő Verapamil hatóanyagot tartalmazó referenciatablettát hasonlítottunk össze kétcsigás extrúzióval előállított hasonló készítménnyel. A fázisszerkezet-stabilitás összefüggések jobb megértésére ez esetben is Raman-térképezéssel módszerrel hasonlítottunk össze a különböző módszerrel, de azonos összetétellel előállított gyógyszerformákat. Megállapítottuk, hogy az extrúziós készítmény számos alkalmazástechnikai előnye ez esetben is a jobb homogenitással és az amorf szerkezettel van összefüggésben. Ez utóbbi eredményünket a szakterület vezető folyóirata jelentette meg (*Vajna-IntJPharm*). A Spironolakton hatóanyag tartalmú extrudált nano-

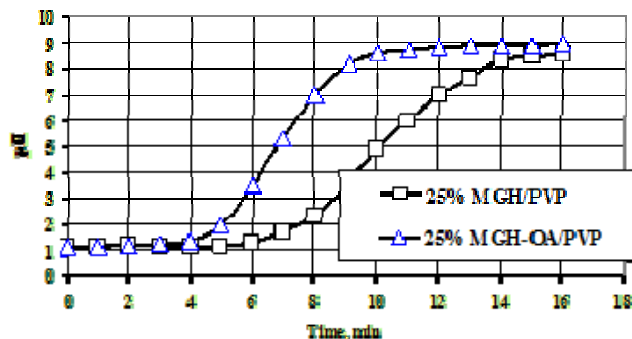
komplexszel a már említett modellkísérleteken (*Patyi-JTAC*) túlmenően alkalmazástechnikai kísérletekre is sor került. Ennek során EX és ES technológiával előállított készítményeket is előállítottunk (9 ábra).



9. ábra Differenciális pásztázó kalorimetriás görbék a tiszta komponensek, a fizikai keverékük és az elektrosztatikus szálképzéssel valamint extrúzióval előállított minták termikus átmeneteinek jellemzésére

Az összehasonlítás eredményét egy másik jelentős gyógyszer technológiai folyóiratban publikáltuk (*Nagy-J.Pharm Sci*).

Polimer mátrixban in-situ szintetizált nano-Mg(OH)₂ egyrészt antacid hatású gyógyszer-hatóanyagként, másrészt hatékony égésgátló adalékként hasznosítható.



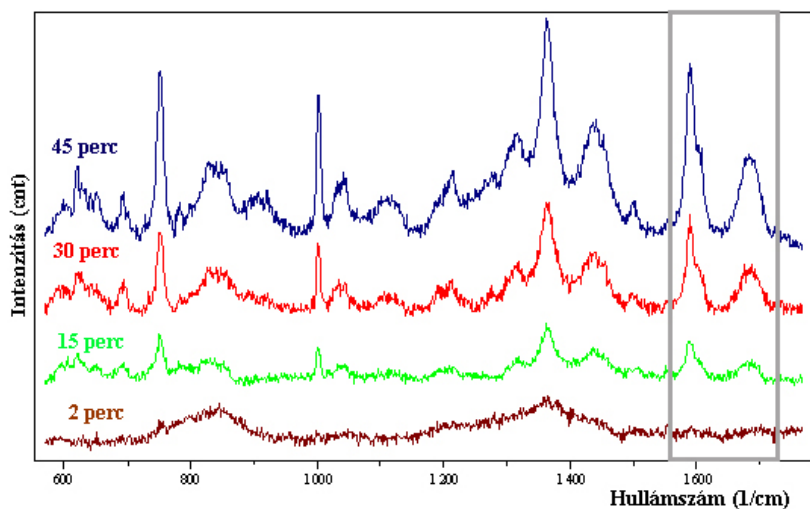
10. ábra Extrúderben in-situ előállított 400 mg nanoMg(OH)₂-OA/PVP antacid tabletta semlegesítő hatása 25ml 0.1 M HCl oldatban a referenciakészítményhez viszonyítva

A 10. ábrán látható, hogy a nanoméret a gyógyszerhatás kinetikáját kedvező irányba befolyásolja.

A projekt céljai közé tartozott a “Multihybrids” EU6 projekt eredményinek adaptálása és továbbfejlesztése gyógyszeripari területre. Ennek során **szuperkritikus extrúzió** feltételeit teremtettük meg kutatócsoportunkban, **amellyel alapvetően új szerkezetű gyógyszerformákat lehet kifejleszteni. Ilyen jellegű publikáció a mi munkánkat megelőzően csak elenyészően fordult elő a szakirodalomban.** Carvedilol hatóanyag példáján igazoltuk, hogy ily módon gyors kioldódású és retard-tabletták egyaránt előállíthatók, s a hatóanyag biohasznosulása jelentősen növelhető. Ily módon csökkenthető az a távolság, amely a szervezetből környezetbe jutó hatóanyagok káros hatásai és az ezek megszüntetésére szolgáló módszerek tudományos technológiai színvonala között ma még fennáll. Az szuperkritikus extrúzió gyógyszeripari alkalmazásának jellegzetességeiről és eredményeiről egy polimeres szakfolyóiratban számoltunk be (*Nagy-P AT*).

2.3.4. Új gyártásközei analitikai módszerek alkalmazása

A szerkezetvizsgálatokhoz használt off-line analitikai módszerek alkalmazástechnikai célú továbbfejlesztésével nanoszálrendszerek, extrudátumok és egyéb komplex gyógyszerstruktúrák összetételének és szerkezetének roncsolásmentes, on-line és in-line elemzését is kidolgoztuk Raman spektrometriás módszerrel. Az analitikai vizsgálatok eredményeiből kinyerhető információt matematikai modellezések (többváltozós statisztika módszerek) segítségével sokszorosára sikerült növelni. Az in-line Raman-monitoring módszert nanoszálrendszer léptéknövelt előállításánál alkalmazva a gyógyszertermékek gyártástechnológia FDA-által szorgalmazott „Process Analytical Technology” (PAT) elvének megvalósulását segítettük elő. Az nanoszálrendszer optikai képe és a spektrumokból nyert függvény a 11. ábrán látható.



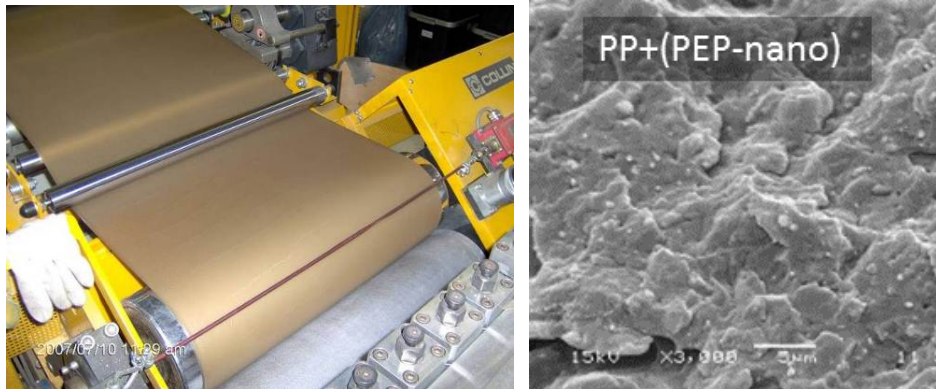
11. ábra – Elektroszpinning folyamat nyomon követése Raman spektrometriával

A Raman-alapú módszerfejlesztés eredményeit a szakterület egyik vezető folyóiratában publikáltuk (*Vajna-J. Raman Spectr.*).

Új vizsgálati módszerként bevezettük a lézerpirólízissel (LP) segített spektrometriát (LP-FTIR-Raman), amely rendkívül hasznosnak ígérkezik a stabilizátorok jelenlétének és újrahasznosításra szánt értéknövelt (pl. égésgátolt) polimerhulladékok stabilizáltsági fokának érzékeny kimutatására, valamint az termikus öregedési folyamatok modellezésére (*Anna-Fire and Polymers ACS 2009, Bodzay-J. Anal. Appl. Pyrol.*).

2.3.5. Új reaktív égésgátlási módszerek alkalmazása

Az analitikai módszerek kiválasztása/kidolgozása és a szerkezeti összefüggések feltárása tették lehetővé, hogy új reaktív égésgátlási módszerek kifejlesztésével kísérjünk meg a termikus degradáció szabályozását (*Toldy-PDST, Marosfői-PhDdisszertáci*). Polipropilén mátrixban kontrollált extrúzió során (oldószer-mentes módon) előállított foszforilezett gyanta-szilikát kombinációjú, égésgátló hatású, nano-méretű adalékszemcsékkel megvalósított környezetbarát égésgátlás olyan szendvics szerkezetű lemeztermékek előállítását tette lehetővé, amelyek külső rétege biztosítja az égésgátlást.



12. ábra A többrétegű extrúzió és az égésgátolt réteg SEM felvétele

A 12. ábrán látható, hogy a kompozit hélyrétegében elhelyezkedő részecskék átmérője a 100 nm tartományban van. Az égésgátolt nanokompozit hatásossága a fázishatáron elhelyezkedő foszforilezett polimertől függ, amely meghatározott hőmérsékleten bekövetkező bomlása után FR hatását gyorsan fejti ki, s amelynek gyártásközi on-line vizsgálata Raman módszerrel valósítható meg (*Marosi-Polymer Green Flame Retardants Marosfői-PhDdisszertáci*).

Égésgátlással értéknövelt polimerhulladékból készített termékek újrahasznosítása esetében kulcskérdés a degradáció mértékének meghatározása (*Toldy-EEMJ, Vajna-OWMJ, Ronky-MG, Vajna-EPL*). Ezért a műanyagfajták sűrűségeen alapuló pontos szelekciónak követően, üvegszál-optikai kivezetéssel ellátott mikro-Raman spektrométert és FTIR spektrométert alkalmaztunk a kémiai összetétel meghatározására, s az eltérő kémiai szerkezetű és degradációs állapotú frakciók azonosítására/elkülönítésére. A spektrometriával segített válogatás során az egyes polimerek kémiai összetétele mellett a bennük levő adalékanyagokat (pl. töltő- és erősítőanyagokat) is meg tudtuk különböztetni egymástól. Ennek eredményeként az eltérő fázisok inkompatibilitásából fakadó összeférhetőségi problémák megfelelő adalékok alkalmazásával kiküszöbölhetők (*Nagy-GAK*). A polimerhulladékok stabilizáltsági fokának érzékeny kimutatására sikerrel alkalmaztuk a projekt során új vizsgálati módszerként bevezetett a lézerpirolízissel (LP) segített spektrometriát (LP-FTIR-Raman) is. Ez a technika lehetővé teszi a - más spektrometriai módszerrel nem vizsgálható - fekete szemcsék azonosítását, valamint hozzájárul káros bomlástermékek fejlődésének elkerüléséhez (*Vajna-OWMJ, Anna-Fire and Polymers ACS*).

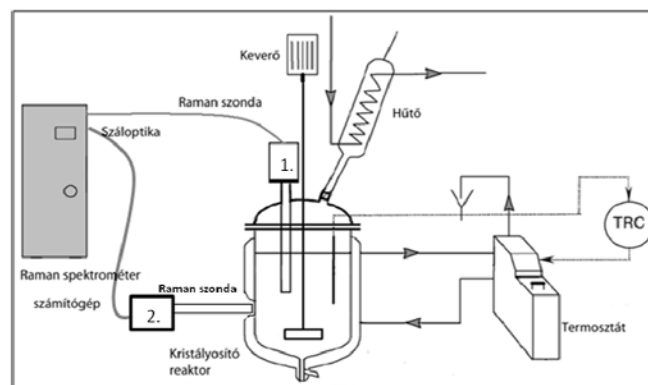
Az égésgátolt nanokompozitok a területen folytatott **kutatásaink eredményei nagymértékben elősegítették egy tűzálló kompozit alapú repülőgép kifejlesztésére irányuló EU7 projekt (Clean Sky) elnyerését.** Az eddigi eredményekről egy nemzetközi konferencián számoltunk be (*Patyi-MScF*).

2.4. A technológia szabályozása, optimalása

A munka során a gyártástechnológiák kontrollálására különös hangsúlyt helyeztünk, hiszen a szakirodalomból kitűnik, hogy a legnagyobb kihívás a laboratóriumi eredmények iparilag realizálható robusztus változatának kidolgozásában rejlik. A két fő irányt a reaktorokban és az extrúderben előállított polimer rendszerek valósídejű minőségbiztosítása jelentette. **A reaktor** elsősorban a hatóanyagok és segédanyagok kölcsönhatásának szabályozására szolgál, míg a **kétcsigás extrúder** esetében az ömledékállapotú polimer rendszerekben lehet a szerkezetváltozás folyamatát, a nanostruktúrák kialakulását közvetlenül nyomon követni.

2.4.1. Szabályozott gyártás reaktorban polimer segédanyagok segítségével

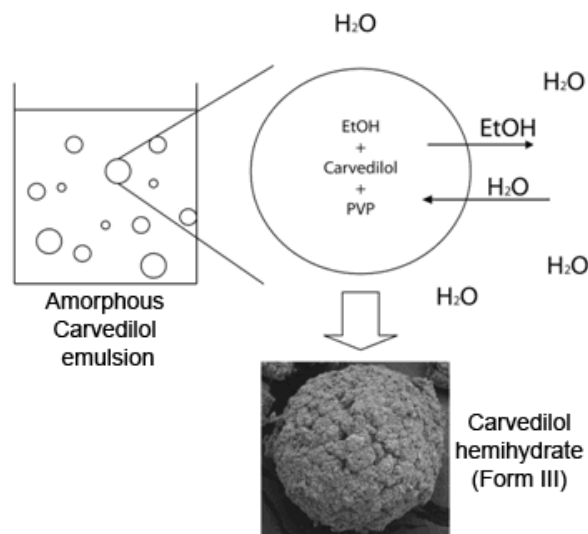
Hazai érdekeltségű iparágakban - mint a **gyógyszerhatóanyagok** (pl. Richter Gedeon Nyrt.), **égésgátló** hatású fém hidrátok (pl. MAL Zrt.), kompozitok, stb. gyártása – a szabályozott morfológiájú és habitusú kristályok előállításának kiemelkedő iparjogvédelmi és technológiai jelentősége van. Ezek kontrollált előállítására fejlesztettünk ki a projekt során a 13. ábrán bemutatott in-line és egy nem-invazív módon csatlakoztatott Raman detektorral felszerelt reaktor-rendszert



13. ábra Raman jel visszacsatolásával szabályozott reaktor 1. in-line, 2. nem-invazív elrendezésben

A spektrometriás fejlesztések eredményei így közvetlenül felhasználhatók folyamatszabályozásra, s a gyógyszer technológia legkorszerűbb elvárásainak megfelelő, PAT elvek szerinti megvalósítására (*Vajna-MKF, Vajna-MKL*).

Az alaprendszer továbbfejlesztéseként, **elsőként valósítottuk meg Raman jel visszacsatolásával a képződő kristályformák megbízható szabályozását.** (Ilyen szabályozásról publikáció korábban nem jelent meg, csupán egy szabadalomban található rövid utalás hasonló eredményre.) A reaktorokhoz optikai szállal kapcsolódó szenzor, amely alkalmasnak bizonyult a képződő mikrokristályok, ill. nanostukturált kristályaggregátumok morfológiájának reprodukálható meghatározására, a szabályozó algoritlussal kommunikálva olyan jelet szolgáltat, amelynek feldolgozása után a szabályzó képes e morfológiát stabilan tartani a gyártás teljes folyamatában. Gyógyszerhatóanyagok esetében pl. korábban nem ismert formákat sikerült előállítani. Carvedilol hatóanyag kristályosítása során stabil formában előállított egyik új struktúra képződési mechanizmusa látható a 14. ábrán.



14. ábra Carvedilol antiszolvens kristályosodási mechanizmusának vázlatja PVP-K12 jelenlétében

A morfológiai stabilitás kontrollálásának kulcsszerepe van mind az égésgátlási, mind a gyógyszerkibocsájtási jellemzők optimális kialakításában. Az in-line és nem-invazív Raman szenzorral megvalósított szabályozott kristályosítások eredményeiből három közlemény született (*H. Pataki és mtsi., Eu. J. Pharm. Sci.; Pataki H. és mtsi., Acta*

Pharmaceutica Hungarica, Pataki-OrgProcRes Dev) és egy díjazott TDK munka (*Palásti Katalin, BME VBK 2011*). Szabadalmaztatott égésgátló adalékunk (TEDAP) montmorillonittal katalizált kontrollált szintézise során mikrohullámu reaktort, valamint üvegszál-optikus FTIR detektort is használtunk (*ToldyPDST*) a 15. ábrán bemutatott módon.

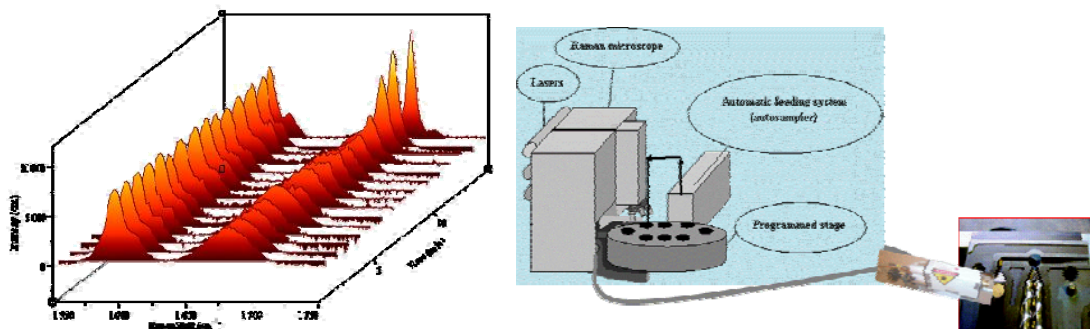


15. Égésgátló adalék nanorészecskékkal katalizált, kontrollált szintézise

A katalizátor a reaktív égésgátlóval együtt epoxigyantába beépülve alakítja ki a stabil égésgátló polimer rendszert.

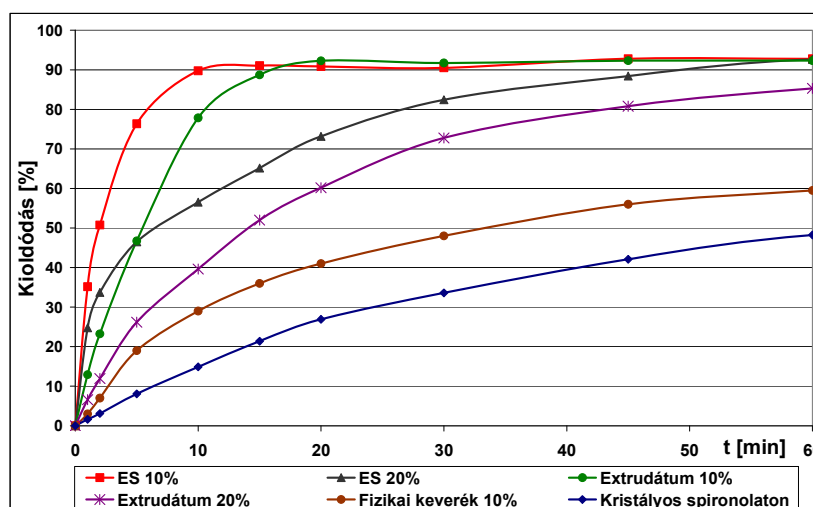
2.4.2. Szabályozott gyártás extrúderben

Kétszigás extrúder a kívánt kristályos, ill. amorf morfológia kialakítását, s a hatóanyag morfológiai stabilizálását a fázishatárreteg - adalékokkal és nyírással történő – módosításával valósítja meg, amihez a számítógépes szabályozás nagy segítséget nyújthat. A szakaszos gyógyszer technológiánál jóval alacsonyabb gyártási- és alapanyagköltségű kétszigás gyógyszerextrúzió ipari alkalmazására még ma is csupán egy-két példa található. Ennek elősegítésére megteremtettük az üvegszál-optikus Raman detektor és kétszigás minieextrúderünk összekapcsolásának 16. ábrán látható lehetőségét.



16. ábra Donepezil kristályosodásának előrehaladása laktóz jelenlétében extrúderben és a valós idejű detektálásra alkalmas berendezés

Megvalósítható ezáltal a polimer nanokompozitok feldolgozási körülményeinek in-line kontrollálása (monitoring). Kísérleteink során vizsgáltuk a gyógyszeripari extrúziós technológia optimalizálásában rejlő új lehetőségeket, s a spironolakton hatóanyag formulálása példáján **összehasonlítottuk az extrúzió és az elektrosztatikus szálképzés hatásosságát**. A kioldódási sebességben megmutatkozó hatásosság a 17. ábrán látható.



17. ábra Spironolakton in vitro kioldódása (dózis: 25 mg, 900 ml tisztított víz, kosár, 100 rpm, 37°C, n=3) extrudátumból, nanoszálás készítményből és referencia mintákból

Megállapítottuk, hogy mindkét esetben a **hatóanyag amorfizálódása ment végbe, de hatásfoka** csak az oldószert is alkalmazó utóbbi esetben volt **100%**, s ezzel összhangban a kioldódási sebesség is az ES módszerrel készült minták esetében a legjobb. Kísérleteinket ezért a két technológiát kombináló un. melt elektrospinning irányába folytatjuk.

3. A munka eredményeinek összegzése

A projekt megvalósítása során analitikai és technológiai fejlesztések, valamint szerkezet-stabilitás-tulajdonság korreláció jobb megértése eredményeként új előnyök és lehetőségek tárultak fel az egészség, biztonság és környezetvédelem stratégiai fontosságú területein megvalósítható ipari nanotechnológia részterületeinek (nanomedicina, nanóégésgátlás) realizálásához. Ezek részeredményei:

- a tűzbiztonság fokozása azáltal, hogy új égésgátló nanokompozitok kerültek kifejlesztésre, s felismertük a nanokompozitok szerepét a polimerek újrahasznosításában,
- a gyógyszerbiztonság fokozása azáltal, hogy új nanogyógyszer készítményekkel és a minőséget garantáló ún. PAT eljárásokkal a gyógyszeres terápiák hatásosságának és megbízhatóságának új lehetőségeit tártuk fel.

E két terület párhuzamos fejlesztése számos metodikai és hatásmechanizmusbeli hasonlóságot tárt fel, amely a további szerkezet-hatás összefüggések felderítése során hasznos lehet.

Az elért eredmények további fejlesztések kiindulópontjai lehetnek a következő területeken:

- a „Multihybrids” EU6 projekt eredményeinek realizálása, elsősorban az **on-line detektálásra alkalmazható analitikai módszerek** fejlesztését jelentette, a projekt megvalósítása eredményeként elnyert Clean Sky EU7 projekt visszahatásaként e módszereket csúcstechnológia szintű (pl. repüléstechnikai) nanokompozitok fejlesztésére lehet a jövőben hasznosítani,
- a fázisszerkezet-stabilitás összefüggések vizsgálata az ismert égésgátló polimerek, valamint a gyógyszer-polimorfok stabilitásának **szerkezeti hátterét tárta fel**, de az is kitűnt, hogy a kifejlesztett új nanostruktúrák (funkcionalizált nanoszálak, prodrugok, hulladékból nyert szén-nanoszálak) további megoldandó feladatokat és lehetőségeket rejtenek ezen a területen,
- a stabilitás szabályozását szolgáló módosítások és ennek alapján új **reaktív égésgátlási módszerek** és új **nanostruktúrált gyógyszerformák** kialakításának

lehetőségei - a projektben megvalósult példákon túlmenően, pl. melt elektrospinning technika alkalmazásával - bővíthetők a közeljövőben,

- alkalmazástechnikai előnyök, amit **az értéknövelő újrahasznosítás** kínál, szintén távolról sincsenek teljesen kihasználva a projektben bemutatott példákkal,
- a szabályozott gyártás feltételeinek megteremtésében az **új számítógéppel szabályozott reaktort** kialakítása lényeges előrelépést hozott, de a **Raman szenzor jelének visszacsatolásával** megvalósított szabályozás robusztusságának megnöveléséhez szükséges a kemometriai módszerek beintegrálása a folyamatirányító programba,
- az új nanokompozitok és technológiák egy részének gazdaságossági elemzése (melyek egyik példája *Bodzey-PhDdisszertációban* olvasható) arra utal, hogy azok rövidtávon realizálhatók az ipari gyakorlatban, de a megvalósításhoz kiterjedtebb és alaposabb elemzésre van szükség.