

GYÓGYSZERÉSZ T O V Á B B K É P Z É S

8 KREDIT-
PONT



Hashajtók a gyógyszerészi gyakorlatban

Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák

Alvászavarok előfordulása és kezelése

A nedvességtartalom a gyógyszerformulálásban

Minden baktérium betegséget okoz?

Szűréssel a diabéteszes neuropátia ellen

Paritz Patrik dr.¹, Vágó Magdolna dr.¹, Bácskay Ildikó dr.², Vecsernyés Miklós dr.²,
¹Teva Gyógyszergyár, Debrecen, ²Debreceni Egyetem OEC Gyógyszertechnológiai Tanszék, Debrecen

A nedvességtartalom jelentősége a gyógyszerformulálásban

SZÁMOS GYÁRTÁSI FOLYAMAT LÉTEZIK, AMELYNEK SORÁN A NYOMNYI NEDVESSÉG MÉRÉSE A SZILÁRD ANYAGBAN ELENGEDHETETLEN AZ IPARI ELJÁRÁS MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSÁHOZ. LÉNYEGES SZEREPE VAN PÉLDÁUL A MŰANYAG-, AZ ÉLELMISZER-, ÉS NEM UTOLSÓSORBAN A GYÓGYSZERIPARBAN. AZ OPTIMÁLIS NEDVESSÉGTARTALOM MEGHATÁROZÁSA, BIZTOSÍTÁSA ÉS ELLENŐRZÉSE AZ ALAPANYAGGYÁRTÁSTÓL A VÉGTERMÉK CSOMAGOLÁSÁIG KIEMELKEDŐEN FONTOS A GYÓGYSZERGYÁRTÁS TERÜLETÉN. A KÉSZÍTMÉNYBEN JELEN LÉVŐ NEDVESSÉG BEHATÁROLJA A FELHASZNÁLHATÓSÁGI IDŐT, ÉS DÖNTŐEN BEFOLYÁSOLJA AZ OLYAN, TÖRVÉNYBEN LEFEKTETETT KÖVETELMÉNYEKET IS, MINT A BIZTONSÁG, HATÁSOSSÁG ÉS ÁRTALMATLANSÁG.

A nedvesség frakciói

Tágabb értelemben az anyagban lévő nedvesség fogalmába minden olyan összetevő beletartozik, amely hőközlés hatására elpárolog, ezáltal a minta tömegének csökkenése következik be. E definíció szerint a nedvességtartalom fogalmába nemcsak a víz, hanem minden más illó anyag, például szerves oldószerek, alkoholok, zsírok, olajok, aromás vegyületek, valamint a bomlás- és égéstermékek is beletartoznak (1). A szilárd anyagban – legyen az alapanyag, hatóanyag, porkeverék, granulátum, esetleg kapszulatok – számos, mikrobiológiai szempontból kockázatos, vagy az emberi szerve-

zetre potenciálisan káros folyadék lehet jelen. A gyógyszertechnológiában szilárd anyagban kötött nedvességként leggyakrabban a vízzel találkozzunk (2), esetenként a víz mellett számos egyéb oldószermaradvány (pl. metanol, éter) jelenlétével is számolni kell. A kémiai és fizikai stabilitást esetlegesen negatívan befolyásoló hatása miatt fontos a víz mennyiségének és eloszlásának ismerete (3). A szilárd anyagban kötött nedvesség másodlagos (van der Waals-féle) kötőerőkkel kötődik a felülethez. A kötődés jellege és erőssége alapján különböző nedvességfajtákat különböztetünk meg (1, 2, 4), amelyek az 1. táblázatban vannak feltüntetve.

❖ Felületi nedvesség

A viszonylag kis energiával kötődő adhéziós vagy felületi nedvesség a kristályos szilárd anyag felületére tapadó vizet (vagy más folyadékot) jelent, amely kötődéshez az energiát a folyadék felületi feszültsége biztosítja. Az így kötött nedvesség alacsony kötődési energiájú, így könnyen eltávolítható, és egyensúlyi gőznyomása ugyanannyi, mint az azonos hőmérsékletű nedvesítő folyadéké.

❖ Kötött nedvesség

Nem kristályos anyagok nedvessége a higroszkópos vagy kötött nedvesség. Ezek az anyagok a levegőből folyamatosan vesznek fel a nedvességet, vagyis nedvességtartalmuk a levegő nedvességének függvénye. A

1. TÁBLÁZAT: KÜLÖNBÖZŐ NEDVESSÉGFAJTÁK

NEDVESSÉGFAJTA	FELÜLETI (ADHÉZIÓS) NEDVESSÉG	KAPILLÁRIS NEDVESSÉG		KOLLOIDÁLIS NEDVESSÉG	ADSZORPCIÓS NEDVESSÉG	KRISTÁLYVÍZ	SZERKEZETI VÍZ
		DURVA KAPILLÁRISOK	MIKROKAPILLÁRISOK				
Kötés jellege		fizikai				kémiai	
Kötött víz aránya		nem sztöchiometrikus				sztöchiometrikus	
Kötődés erőssége (nedvességi hő, kJ/mol H ₂ O)	0	0	0...5	0...20	2...60	5...40	20...105

kötött nedvesség csak akkor távolítható el, ha a vízgőz nyomása kisebb, mint ami a megkívánt végső nedvességtartalommal egyensúlyban lenne [4].

✦ Kapilláris nedvesség

A kapilláris nedvesség porózus szerkezetű anyagokra jellemző (pl. homok, szilikagél, granulátumok), vízfelvételük a kapillárisok telítettségének függvénye. A nagyobb átmérőjű makrokapillárisokban elhelyezkedő víz kötődési erőssége az adhéziós nedvességével egyenrangú, a kis pórusátmérőjű (10^{-5} cm) mikrokapillárisokban a felületi erők növekedésével arányosan a víz eltávolításához szükséges erő is nagyobb.

✦ Kolloidális nedvesség

A kolloidális nedvesség elsősorban a gélekre jellemző (pl. zselatin, agyag, karboximetil-cellulóz), az ilyen anyagok duzzadás révén kötik a nedvességet.

✦ Adszorpciós nedvesség

A nedvesség a kristályos, szilárd anyag felületén kötődhet adszorpciós erőkkel, amely a felszínen lévő szilárdanyag-molekulák szabad felszíni energiájából adódik. A hidrofil jellegű szilárd szemcsék felszínén ilyen módon kötődik meg a pára a levegőből [2]. Az adszorpciós nedvesség nagyságrendekkel nagyobb energiákkal kötődik a felszínhez, mint az adhéziós nedvesség, ezért csak több energia befektetése révén is távolítható el onnan.

✦ Kristályvíz

Kristályos anyagoknál a kristályokban megkötött víz (kristályvíz) másodlagos erőkkel kötődik és mennyisége a kristályrács rendezettségénél fogva a szilárd vegyület mennyiségével arányos. Ez a sztöchiometriai arány a molekula kristályszerkezetére jellemző állandó (pl. vas(III)-szulfát esetében $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). A kristályhidrát a levegő relatív páratartalmától függően elvesztheti vizét (mállás), illetve vizet vehet fel (elfolyósodás) [4].

✦ Szerkezeti víz

A szerkezeti víz a molekulában kémiai reakcióban megkötött vizet jelenti, a kémiailag megkötött víz eltá-

volításához szükséges a legnagyobb energiabefektetés. Szerkezeti víz távozik pl. egyes szilárd anyagok hevítésekor bekövetkező hidrolízis során.

A nedvességtartalom befolyásoló tényezők

A szilárd anyagok tárolás és feldolgozás közben is könnyen felveszik a levegőben jelenlevő nedvességet. A felvett víz mennyisége a relatív páratartalomtól (ϕ) legalább annyira függ, mint a kémiai összetételtől, az összetevők polárosságától, fizikai tulajdonságaitól [5]. Az egyensúlyi nedvesség az adott gőznyomással egyensúlyban van, az előtöltött jelenlévő az eltávolítható nedvességtartalom. A szilárd anyag nedvességtartalmának és a levegő nedvességtartalmának összefüggését ún. szorpciós izotermákkal szokták ábrázolni, amelyeken az x-tengely a nedvességtartalom ($x = m_{\text{nedvesség}} / m_{\text{szilárdanyag}}$), az y-tengely pedig a környező légtér relatív nedvessége (ϕ). Az izotermák alakja az anyagi összetételtől függően változó lehet [4], és egy adott hőmérsékletre vonatkozik. Nyilvánvaló tehát, hogy száraz helyen, vagy jól záró edényben, illetve csomagolásban történő tárolással a nedvességtartalom szabályozható, ami arra érzékeny anyagok esetén figyelembe veendő szempont.

A nedvességmérés szerepe a gyógyszer-technológiában

A nedvesség minőségre gyakorolt hatásai

Önmagában a nedvesség-, illetve a víztartalom általában nem lényeges adat, de mértékéből következtetni lehet arra, hogy a gyártásra kerülő anyag, vagy forgalomba kerülő termék megfelel-e a követelményeknek. Ilyen, a nedvességtartalom által befolyásolt elvárás lehet az eltarthatóság, ugyanis a mikroorganizmusok számára hozzáférhető szabad víztartalom az anyag baktériumok,

gombák általi kolonizációját eredményezheti. Emellett a magasabb víztartalom ronthatja a nedvességre érzékeny anyagok kémiai stabilitását (pl. hidrolízis). Tárolás során – elsősorban a higroszkópos sajátságú – porok agglomerációja következhet be, ami a szemcseméret nemkívánatos növekedését eredményezi.

A szilárd anyagban a nedvességtartalom növekedésével a szárazanyag-tartalom csökken. Ezáltal pl. gyógyszeranyagokban (active pharmaceutical ingredients, API) a tömegre számított tiszta hatóanyag-tartalom romlik. Az ingadozó nedvességtartalom a pontos hatóanyag-mennyiség gyógyszerformába vitelet bizonytalanná teszi.

Alapanyaggyártás és kutatás

A nedvességtartalom vizsgálata igen gyakori analitikai feladat, része a gyógyszervizsgálatoknak is. A gyógyszeranyagokra vonatkozóan a megengedett nedvességtartalmat a gyógyszerkönyvi cikkelyek pontosan limitálják. A hatóanyagok és alapanyagok gyártásának minőségellenőrzése egy egyszerű és lehetőleg automatizálható módszert követel meg annak érdekében, hogy megfeleljen az elvárt hatékonyságnak és nagyszámú mintát tudjon kezelni. Mivel az anyag fizikai-kémiai tulajdonságai, többek között a szublimációra való hajlama és lehetséges mellékreakciói már nagyrészt ismertek a gyártási folyamatok során, nedvességtartalom mérésére kevésbé specifikus módszerek alkalmazása is elfogadható. A szárítási veszteség mérése elterjedt a víztartalom és egyéb oldószermaradványok meghatározására, amely praktikus alkalmazható a kereskedelmi árucikkek minőségének ellenőrzésére is (pl. beszállítótól érkező anyagok vizsgálata során). A különböző típusú, ismeretlen fizikokémiai tulajdonságokkal bíró anyagok nedvességtartalmának meghatározásához különböző módszereket célsze-

rű alkalmazni és kiválasztani egy standard módszert, amivel pontos mérés válik lehetővé ismeretlen tulajdonságú minták esetén is.

Gyártásközi vizsgálatok

A szilárd gyógyszerformák gyártása során a szárítás központi feladat. A tablettáknak és a kapszulák töltőanyagainak nedvességtartalma a gyógyszerkészítmények számos paraméterét befolyásolja.

Előállításukat, gyártásukat minden lépését, minőségüket – a kiindulási anyagoktól a végtermékig – minőségbiztosítási irányelvek szabályozzák. A gyártási protokollok szakszerű kidolgozásával és betartásával biztosítani lehet, hogy mindig azonos, a követelményeknek megfelelő, kiváló minőségű tablettákat tudjunk előállítani. A tabletták gyártása történhet a hatóanyag és a segédanyagok közvetlen préselésével, valamint a száraz, illetve nedves granulálás (szemcsésítés), mint köztes gyártási lépés beiktatásával. A kemény zselatinkapszulák tömegazonos töltése is gyakran megköveteli a granulálás, vagy pelletgyártás beiktatását a gyártási folyamatba. A szemcsésítés célja a nagy termelékenységű történő gyártáshoz az alak, szerkezeti, felületi jellemzők biztosítása. Az esetek döntő többségében a nedves úton történő granulálás előzi meg a préselést, mivel csak ezzel a módszerrel biztosítható a hatóanyag és a segédanyagok megfelelő kohéziója, a granulátum egyenletes hatóanyag-tartalma, szemcseméret eloszlása, szemcsealakja, szilárdsága és préselhetősége [4]. Ezen jellemzők a késztermék tulajdonságaira is kihat-

nak. A nedves úton történő granulálás alapvetően két módon valósulhat meg: gyúrással, vagy felépítéssel. A felépítéses granulálás leggyakrabban fluidizációs granuláló berendezésekben történik. Ezekben áramló gáz segítségével egy lépésben történik a keverés, nedvesítés, agglomerálás és szárítás. A gyúrással történő granulálás legkedveltebb eszközei az örvényáramú granuláló berendezések, amelyek alkalmazásával egy lépésben megoldható a homogenizálás, nedvesítés, aggregálás és szemcsésítés, esetleg – duplikátoros berendezéssel – a szárítás is.

E két módszerrel találkozhatunk egyazon a gyártási folyamaton belül is, nevezetesen akkor, amikor a keverés, nedvesítés, gyúrás örvényáramú granuláló berendezésekben történik. A két berendezés kombinált alkalmazása megtartja a két készülék által biztosított fontosabb előnyöket: örvényáramú granulálás során viszkozus oldat, illetve paszta is alkalmazható, kisebb oldószer mennyiség szükséges, valamint kevesebb a befolyásoló tényező, ugyanakkor nem szükséges duplikátoros berendezés, és a szárítás gyorsabb. Együttes alkalmazásukkor a nedvesítés-gyúrás, és a szárítás szakaszában egyaránt ellenőrizni kell a nedvességtartalmat. A nedves granulálás alkalmazása esetén a préselést mindig megelőzi a szárítás, amely a végtermék minőségét tekintve kritikus lépést jelent a tabletták gyártási folyamatában. Gyógyszer-technológiai szempontból ugyanis nem elhanyagolható tulajdonság a granulátum, mint köztertermék nedvességtartalma, amely

jelentősen befolyásolja a további feldolgozást és a termék minőségét. Túl kevés víztartalom rontja a szemcsék szilárdságát, növekedhet az elektrosztatikus feltöltődés, az aerofil sajátságú anyagok kiszáradhatnak, felületükön levegőt kötnék meg. Az ilyen granulátumból préselt tabletták sapkásodásra, lemezeseedésre hajlamosak. Ezzel szemben a túl nedves granulátumok rossz gördülékenységgel rendelkeznek, mert az adszorbeált nedvességgel párhuzamosan nő a szemcsék adhéziója. Emellett a préselés során ragadást tapasztalunk [4].

Ahhoz, hogy optimális nedvességtartalmat tudjunk a granulátumokban biztosítani, a granulátumok nedvességtartalmát mind a nedvesítés-gyúrás fázisa előtt, mind pedig a szárítás során megfelelő módszerrel ellenőrizni kell. Ez ma a legtöbb esetben szakaszos mintavételezéssel és a szárítási veszteség mérésével valósul meg. Az összetevők homogenizálása után mintavétellel és szárítási veszteség méréssel tájékozódunk a kezdeti nedvességtartalomról. A nedvesítés és granulálás után végzett szárítás fázisában meghatározott időpontokban újabb mintavételekkel és szárítási veszteség mérésekkel határozzuk meg a nedvességtartalmat, és amennyiben elérte a kívánt szintet, a szárítást leállítjuk. A mintavételek gyakoriságát a gyártási előírat, validálás esetén a validálási protokoll szabja meg. A nedvességtartalom meghatározására alkalmazott eljárások sokfélék lehetnek, amelyek részletes ismertetése meghaladja ennek a dolgozatnak a mértékét.

Irodalom

1. Methods of moisture content determination. Mettler Toledo Application brochure. <http://www.northshorecare.com/pdf/moisture-methods.pdf> [2008.02.12.]
2. Bauer KH, Frömmling K, Führer C. Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1997.
3. Ahlneck C, Zografi G. The molecular basis of the effects of moisture on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *International Journal of Pharmacy* 1990; 62: 87–95.
4. Rácz I. Művelettan. In: Rácz I. Gyógyszer-technológia 2. kötet. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1996. p. 113–130.
5. Hancock BC, Zografi G. The use of solution theories for predicting water vapor absorption by amorphous pharmaceutical solids: a test of the Flory-Huggins and Vrentas models. *Pharmaceutical Research* 1993; 10: 1262–1267.