**Tartalomjegyzék**

# Bevezetés 2

1. **Célkitűzések 3**
2. **Irodalmi háttér 4**
	1. Granulátumok 4
	2. Granulátumok és pelletek előállítása 4
3. **Anyagok és módszerek 5**
	1. Anyagok és eszközök 5
	2. Módszerek 6
		1. Pelletek előállítása nagy nyíróerejű granulálóval 6
		2. Faktoriális kísérlettervezés 6
		3. Fizikai ellenőrző vizsgálatok 7
			1. Szfericitás 7
4. **Eredmények 8**
5. **Összegzés és értékelés 9**

**Irodalomjegyzék 10**

**1. Bevezetés**

Napjaink egyre gyakrabban alkalmazott gyógyszerhordozó rendszerei a mikropelletek, amelyek a multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek közé tartoznak.

**2. Célkitűzések**

1. Granulálási eljárások irodalmi áttekintése
2. Preformulációs kísérletek tervezése faktoriális kísérlettervezéssel

**3. Irodalmi háttér**

**3.1. Granulátumok**

A *granulátum*ok meghatározott mérettel és szerkezettel rendelkező részecskék, melyek integráló műveletek során keletkeznek. A granulátumok rendszerint porózus, aszimmetrikus, szabálytalan szerkezetű és érdes felszínű szemcsék [1-4].

**3.2. Granulátumok és mikropelletek előállítása**

A mikropelletek egy adott összetételű, homogenizált…

A száraz úton történő szemcsésítés négy alaplépése, a porkomponensek homogenizálása, préselése (kompaktálása, brikettezése), aprítása és szeparálása (szitálás), a 1. ábrán is látható.

**1. ábra.** a száraz granulálás fő lépési

Megfelelő szilárdságú brikettekhez csak olyan porrendszerből juthatunk, mely szemcséi egy mikrométer alattiak, mivel a van der Waals erők által szolgáltatott kohézió a részecskék átmérőjével egyenesen, míg a távolság négyzetével fordítottan arányosak [1]. Az így gyártott granulátumok durva felületűek…

Nedves granulálással kéreg-, vagy olvadékgranulátumokat állíthatunk elő.

*Kéreggranulátum keletkezik* (oldószeres granulálás), ha a…

*Oldószeres granuláláskor* a rendszer könnyen túlnedvesíthető. A porkeverékbe ezért érdemes az adott oldószerben nem, vagy nehezen oldódó anyagot is tenni [6-8].

*Olvadékgranulátum (szintergranuláltum)* esetén, …, míg hidrofób jelleg növelésére viaszokat, illetve azok zsírsavval alkotott észtereit (karnabau viasz: 80-88oC; glicerin-monosztearát: 54-64oC [1, 9]) használják.

**4. Anyagok és módszerek**

**4.1. Anyagok és eszközök**

**Anyagok**

* Theophyllinum (modell hatóanyag)
* Lactosum anhydricum (töltőanyag)

**Eszközök**

*Eszközök:*

* KERN PLS 4000-2 digitális mérleg (Balingen, Németország)
* Pro-C-epT 4M8 nagy nyíróerejű granuláló (Zelzate, Belgium)
* ASTM-tölcsér
* ERWEKA SVM 102 Stampfvoluméter (Heusenstamm, Németország)
*

*Szoftverek:*

* Zeiss AxioVision Rel. 4.7 (Karl-Zeis Göttingen, Németország) – digitális képanalízishez

**4.2. Módszerek**

**4.2.1. Pelletek előállítása nagy nyíróerejű granulálóval**

Az előkísérletek alapján a pelletek előállítását Pro-C-epT 4M8, számítógép által vezérelt, nagy nyíróerejű granuláló-berendezésben végeztem, a propellerkeverő 1500 min-1-es fordulatszámán. A készülék késes keverőelemeit két eltérő fordulatszámon (500 min-1, 3500 min-1) üzemeltettem. A homogenizált porkeveréket (Theophyllinum 2,40g, Lactosum anhydricum 33,6g, Cellulosum microcristallinum 54,0g, Macrogola 4000 30,0g) a gyártótérbe helyeztem. Az előállított termékeket 25oC-on, 24 órán át tároltam a későbbi vizsgálatok megkezdése előtt.

**4.2.2. Faktoriális kísérlettervezés**

Az előállítás során a gyártási paramétereket – melyek kritériumai az irányíthatóság, pontosság, közvetlen hatás, egymástól való függetlenség – két szélsőérték között változtattam, melyeket a faktoriális kísérlettervező programban jelölt „+1”, „-1”-es értékekkel jelöltem [32].

**I. táblázat.** faktoriális kísérletterv kódolt értékekkel

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sarzsszám | "A" aprítókés fordulatszáma (min-1) | "B" alkalmazott hőmérséklet (oC) |
| 1 | -1 | -1 |
| 2 | +1 | -1 |
| 3 | +1 | +1 |
| 4 | -1 | +1 |

A faktoriális kísérlettervező program segítségével egy 22- típusú tervet alkalmaztam. Az eljárások során a porkeverék összetétele állandó volt. A változtatott paraméterek a gyártási hőmérséklet és az aprítókések fordulatszáma voltak.

**4.2.3. Fizikai ellenőrző vizsgálatok**

**4.2.3.1. Szfericitás**

A szemcsék alaki paramétere sztereomikroszkóppal (Nikon C-PS) készített digitális képek Zeiss AxioVision Rel. 4.7 szoftverrel kerültek meghatározásra. A program az adott szemcse vetületi képének körvonalát mérve megadja, az ugyanekkora kerülettel rendelkező kör sugarát és ezen ideális körrel való egyezőség mértékét 0-1 közötti értékként (ahol 1 a tökéletes kör, azaz egyezőség). A gyakorlatban nem térben, hanem sík felületre vetülő „árnyékok” hasonlóságát vetjük össze (Sf=Avizsgált/Agömb) [8].

|  |  |
| --- | --- |
| $$Sf=\frac{2πA}{P^{2}}$$ | (5) |

 Sf = szfericitás

 A = szemcse vetületi képének területe

 P = szemcse vetületi képének kerülete

**5. Eredmények**

A mikropelletek alaki tényezőjét, **szfericitás** értékeit a VII. táblázatban mutatom be.

**VII. táblázat.** Szfericitás mérési eredmények

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| átlag | 0,8132 | 0,8087 | 0,8314 | 0,6979 |
| szórás | 0,0797 | 0,0940 | 0,0839 | 0,1659 |

A mikropelletek szfericitásának változása a vizsgált paraméterek (hőmérséklet és aprítókés fordulatszámának) függvényében a 9. ábrán látható. A faktorok értékeinek növelése csökkenti a szfericitást.

****

**9.ábra.** Szfericitás változása a hőmérséklet és aprítókés fordulatszámának függvényében

**6. Összegzés és értékelés**

A kísérletes munkám során az olvadékgranulálás módszerét tanulmányoztam. Az alkalmazott mikropelletezési eljárással a … meghatározható.

A vizsgálati eredményekből a következő összefüggéseket állapítottam meg:

* A gyártótér hőmérsékletének emelésével az átlagos súlyozott szemcseméret, akárcsak a tömöríthetőség és a képződött szemcsék szfericitása csökkenést, míg ezzel szemben a pelletek kopási vesztesége növekedést mutatott.

 A mérési eredmények alapján összességében megállapítható, hogy a mikropelletek minőségi paraméterei a kísérletes munkámban kiválasztott műveleti paraméterekkel szabályozhatók.

**Irodalomjegyzék**

**A**

1. A. Dévay: A gyógyszertechnológia alapjai. TÁMOP-4.1.2.A/1-11/1-2011-0016, Pécs, 2013.
2. H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser: Pharmqazeutische Technologie. George Thieme Verla Stuttgart. 1978.
3. P. Knight: Challanges in granulation technology. Powder. Technol. 2004.
4. W. Tu, S. Hsiau, A. Ingram, J. Seville: The effect of powder size on induction behaviour and binder distribution during high shear melt agglomeration of calcium carbonate. Powder. Technol. 184: 298–312. 2008.
5. T. K. Bock, U. Kraas: Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. Eur. J. Pharm. Biopharm. 52: 297–303. 2001.
6. Magyar Gyógyszerkönyv, VIII. kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002. és 2005.
7. [http://lex.si/en/varnostni\_listi/MACROGOLA%201500-r\_%202653%20GHS%
20ang.pdf](http://lex.si/en/varnostni_listi/MACROGOLA%201500-r_%202653%20GHS%20ang.pdf) (2014 febr.)
8. [http://www.merckmillipore.com](http://www.merckmillipore.com/)
9. M. Fekete Rita: Szabályozott hatóanyag felszabadulású, antiarrhythmiás hatású gyógyszerpelletek előállítása és biofarmáciai vizsgálata. Doktori disszertáció, Budapest, 2001.
10. B. M. J. Tan, Z. H. Loh, J. L. P. Soh, C. V. Liew, P. W. S. Heng: Distribution of a viscous binder during high sheargranulation – Sensitivity to the method of delivery and its impact onproduct properties. Int. J. Pharm. (in press): acc.:14/11/2013.