

MELOXIKÁM KÁLIUM TARTALMÚ MIKROKOMPOZITOK SZERKEZETI ÉS AERODINAMIKAI VIZSGÁLATA

Chvatal Anita¹, Pomázi Anita², Szabóné Révész Piroska¹ és Ambrus Rita¹

¹ Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6., E-mail: arita@pharm.u-szeged.hu

² Partner Gyógyszertár, 6000 Kecskemét, Piaristák tere 7

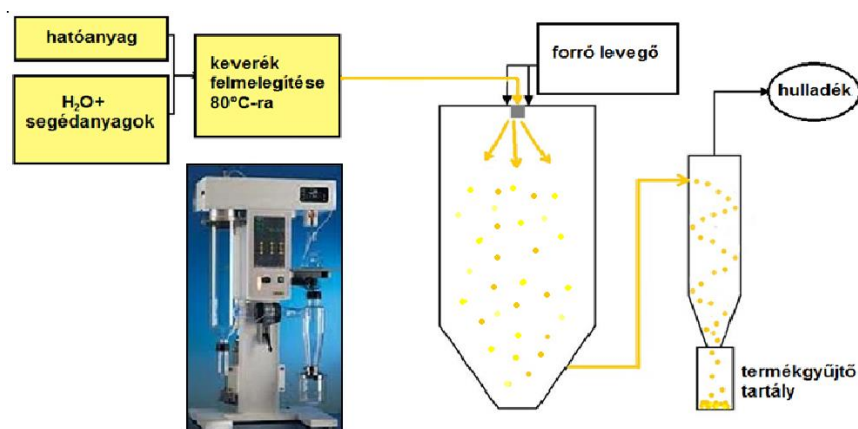
Bevezetés

Az inhalációs készítmények esetében az utóbbi időben leginkább a szilárd formájú (dry powder inhalation system – DPI) készítmények térhódítása figyelhető meg, kiemelkedő stabilitásuk, kedvező előállítási költségük, valamint egyszerű alkalmazhatóságuk miatt. A korszerű technológiai megoldások és a segédanyagok lehetőséget adnak új típusú hatóanyag hordozó rendszerek fejlesztésére, ami megnövelheti a készítmény kitapadását a tüdő adott szegmensében, ezzel növelve a biológiai hatékonyságot, s csökkentve a mellékhatást. Formulálás szempontjából kiemelkedő szerepe van a mikrométeres (2-10 μm) mérettartománynak, illetve a kedvező szférikus morfológiának, amelyek mukoadhezív, illetve higroszkópicitást csökkentő és diszperzitásfok növelő segédanyagokkal (polivinil alkohol-PVA, leucin-LEU) ko-porlasztással, innovatív technológia alkalmazásával érhető el.

A munka célkitűzése meloxicám-kálium (MXP) tartalmú, mikrokompozitok előállítása és vizsgálata. Porlasztva szárítással, porinhalációs rendszerek formulálása, valamint az alkalmazott segédanyagok befolyásának vizsgálata a szerkezetre és az aerodinamikai paraméterekre.

Mikrokompozitok előállítása és vizsgálata

A MXP az EGIS Nyrt. által előállított és szabadalmaztatott nem szteroid gyulladáscsökkentő (Szabadalom száma: WO2006064298A1). Az MXP oldhatósága 80 °C-os vízben 10 mg/mL, emiatt a porlasztást ezen a hőmérsékleten végeztük kontrollált körülmények között (1. ábra).



1. ábra Mikrokompozitok előállítása Büchi Mini Spray Dryer B191 készülékkel

Megfelelően kiválasztott segédanyagokkal – ko-porlasztással – termékeket állítottunk elő, majd vizsgáltuk ezek szerkezetét (porröntgen, termoanalitika), a szemcseméret eloszlását és

morfológiáját (lézer diffraktometria, pásztázó elektronmikroszkóp), és a rendszerek aerodinamikai sajátságait, mint pl. az aerodinamikai átmérő (MMAD) és finomrészesecske frakció (FPF)(Andersen kaszkádingpaktor).

Eredmények

Az előállított termékek átlagos szemcsemérete a pulmonális alkalmazásnak megfelelően 2-5 µm-es tartományba esik (1. táblázat). A morfológiát tekintve közel szférikus habitusú termékeket állítottunk elő, amely kedvező forma az aerodinamikai sajátságokra nézve. Porröntgen és termikus analízissel igazoltuk, hogy a kiindulási kristályos hatóanyaghoz viszonyítva a LEU-tartalmú termékek a hatóanyagot részben kristályos formában tartalmazzák. A PVA alkalmazásakor amorf módosulat keletkezik. Az aerodinamikai átmérő (MMAD)(2-5 µm), valamint FPF (közel 50 %) minden termék esetében megfelel a szárazpor-inhalációs rendszerekkel szemben támasztott követelményeknek, valamint a termékek FPF értéke meghaladja a forgalomban lévő készítmények aerodinamikai sajátságait (1. táblázat).

1. táblázat. Porinhalációs készítmények aerodinamikai vizsgálata

Minták	D 0.5 (µm)	FPF (%)	MMAD (µm)
MXP spd	3.01	55.97	3.18
MXP-LEU1	3.39	49.10	3.91
MXP-LEU2	3.66	54.78	3.67
MXP-PVA0.1	2.97	66.32	3.04
MXP-PVA0.25	3.83	21.53	7.23
MXP-LEU1-PVA0.25	4.41	46.63	3.05
MXP-LEU2-PVA0.1	3.55	57.58	2.83

Következtetések

A hatóanyag fizikai-kémiai sajátságai, valamint az előállítási technológia lehetővé teszi homodiszperz szemcseméret megoszlású termékek egy lépésben való előállítását. A szemcseméret a pulmonális alkalmazásnak megfelelő 1-5 µm-es tartományba esik. Az aerodinamikai sajátságoknak kedvez a szférikus morfológia, a FPF értékek meghaladják a jelenleg forgalomban lévő készítmények aerodinamikai értékeit, mely előrevetíti a MXP alkalmazhatóságát akár nem –kissejtes tüdőrák kezelésében.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a Bolyai János kutatási ösztöndíj (2014-2017) támogatásával valósult meg.

Irodalom

Pomázi, A., Buttini, F., Ambrus, R., Colombo, P., Szabó-Révész, P. 2013. Effect of polymers for aerolization properties of mannitol-based microcomposites containing meloxicam. European Polymer Journal, 49, 2518-2527.