

Fagyasztva szárítás az innovatív gyógyszerkészítmények előállításában

Katona Gábor, Jójártné Laczkovich Orsolya és Szabóné Révész Piroska*

Bevezetés

A XX. század végére a fagyasztva szárítás (liofilezés, kriodehidráció, jégsublimáció) technológiája kinőtte magát a laboratóriumi felhasználásból és jól bevált ipari műveletté vált, többek között például a biogógyszerészeti készítmények formulálásánál. Különösen előnyös eljárás az aszeptikus gyógyszerkészítésnél, mivel a termék alacsony nedvességtartalma biztosítja a készítmény fizikai-kémiai és mikrobiológiai stabilitását. A liofilezést a gyógyszerotechnológiában az anyagátadási műveletek közé soroljuk, mivel a folyamat lényege a szublimációs szárítás, amellyel közti-, vagy végtermék állítható elő. Mivel a folyamat „kíméletes”, így speciális anyagok is száríthatók, amelyek más kalorikus művelettel nem.

A liofilezés története

A liofilezés elvét már a XIX. században ismerték. 1813-ban *Wollaston* egy olyan vákuumszivattyúval leszívható rendszert tervezett, amely egy üvegcsőből és a végén két üveggömbből állt. Az egyik gömbben víz volt, a másik gömb pedig alacsony hőmérsékletű sójég keverékbe merült. A vákuumleszívást követően azt figyelték meg, hogy a víz megfagy, majd eltűnik olvadás nélkül, azaz szublimálódik és a másik gömbben kondenzálódik [1].

A liofilizáló készüléket 1906-ban *D'Arsonval* és *Bordas* mutatták be a Francia Tudományos Akadémián. 1911-ben *Shackell* amerikai tudós több biológiai mintát tartósított az eljárással. *Flosdorf* és *Mudd* végezték a léptéknövelést az ipari méretű vérplazmagyártáshoz. 1935-től a penicillin izolálás nélkülözhetetlen módszere volt. A II. világháború alatt nagy mennyiségű vérplazmát gyártottak katonai célokra, napjainkban pedig rohamosan elterjedt eljárás a szérum- és vakcinagyártó üzemekben. Hazánkban elsőként *Szakmáry* alkalmazta az eljárást a *Phylaxia Oltóanyag- és Tápszertermelő Vállalatnál* [2].

Két nagy iparág használja a fagyasztva szárítás technológiáját; az élelmiszer- és a gyógyszeripar. Az élelmiszeriparban gyakran használt szárítási művelet, mivel számos előnnyel bír a többi eljárással szemben. A termék 1-4% közti nedvességtartalma megakadályozza a baktériumok és penészgombák szaporodását, valamint az enzimek kémiai reakciókat indukáló hatá-

A fagyasztva szárítás már a XIX. század eleje óta ismert eljárás, ennek ellenére ma is modern ipari technológiának tekinthető. Bár a művelet termelékenysége kisebb, és a szárítás időtartama lényegesen hosszabb a többi anyagátadási művelethez képest, kíméletes szárítási eljárás révén elengedhetetlen a fehérjetartalmú gyógyszerkészítmények előállításánál. Számos gyógyszerforma előállításánál kulcsfontosságú művelet, a hagyományos porampulláktól, az innovatív „orodiszperz” tablettákig. Számos szabadalmi oltalommal védett ipari technológiát ismerünk, amelynek a fagyasztva szárítás az alapja.

sát. A liofilizátum nedvességtől, fénytől és oxigéntől védett csomagolásban szobahőmérsékleten akár évekig is eltartható. A rehidrációt követően a terméknek jobb íze, állaga és megjelenése lehet más szárítási eljárás alkalmazásával szemben. A meleg levegővel történő szárítás például zsugorodást okoz a gyümölcsökben, viszont fagyasztva szárításnál ez nem tapasztalható. A fagyasztva szárítást csak azon termékek előállításánál alkalmazzák leginkább, ahol igen jó minőségű termék előállítása a cél. Ilyenek például a tápszerek, instant kávé, instant levesek, gabonapehely ízesítésére szánt gyümölcs és nem utolsósorban az űrhajósoknak készített élelmiszerek [3].

A fagyasztva szárítás művelete

A fagyasztva szárítás egy olyan szárítási eljárás, amelynél a fagyasztott termékből az oldószert szublimációval távolítjuk el. A folyamat első lépéseként a folyékony termék hőmérsékletét az eutektikus pont alá csökkentjük, amíg elérjük a szilárd halmazállapotot. (Az eutektikus pont az a jellemző hőmérséklet, amelyen két vagy több anyag együtt fagy meg.) Ezután a fagyasztott termékből az oldószert szublimációval eltávolítjuk megfelelően alacsony nyomás és hőmérséklet alkalmazásával.

A fagyasztás történhet nyugvó- és mozgó réteges fagyasztással [4]. Nyugvó rétegesnél (fenék- és ferde fagyasztás) a fiolákat a tálcára helyezzük, majd szárítjuk. A mozgó rétegesnél (kéreg fagyasztás) az ampullákat, infúziós palackokat elfektetve lassan horizontálisan, vagy gyorsan vertikálisan forgatjuk [5]. A szub-

limálási felület nagysága befolyásolja a szárítás gyorsaságát, amely a fenék-ferde-kéregfagyasztás sorrendben nő. Az ideális rétegvastagság 5-10 mm. A lefagyasztás sebessége is nagymértékben befolyásolja a termék tulajdonságait: gyors hűtésnél a kristálygócok keletkezése dominál, lassú hűtésnél viszont a kristálynövekedés a meghatározó. A technológia célja a nagy fajlagos felületű száraz termék előállítása, amely pillanatszerűen oldódik. Ezen feltételek gyors fagyasztással valósíthatók meg. Az optimális hőmérséklet beállításához célszerű a rendszer eutektikus hőmérsékletét kísérletileg meghatározni és a szárítást ennél 5-8 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten végezni. Így a folyamat relatíve gyors lesz és a beoldódástól sem kell tartani. A szárítás során 1-6 Pa nyomást kell folyamatosan fenntartani, valamint a keletkező párárt meg kell kötni. Ez egy kondenzátor felületén történik, amely lényegesen alacsonyabb hőmérsékletű, mint a termék, így felületéről csekély mennyiségű oldószert párolog. A száradás során, a szublimációs hőveszteség miatt, az anyag hőmérséklete, ezáltal a szublimáció sebessége is lecsökken. Ezért állandóan pótolnunk kell a szublimációs hőt, a szárítandó anyag hőmérsékletét az eutektikus hőmérsékleti pont felett kell tartanunk. Vigyázni kell azonban, mert ha több energiát közlünk a rendszerrel, akkor a termék beoldódhat és az eredetileg nagy felszíne lecsökken, valamint egyes anyagok károsodhatnak a túlszárítás miatt. A szárításnak akkor van vége, ha a fűtőtálcá hőmérsékletének növelésére a nyomás nem változik, a termék hőmérséklete viszont követi a fűtőtálcáét, mivel megszűnik a szublimáció. A szárított termék csupán néhány százalékos (4-5%) nedvességtartalma. A VIII. Gyógyszerkönyv megadja a végtermék maximálisan megengedhető nedvességtartalmát. Ahhoz, hogy ezt a követelményt teljesíteni tudjuk, utószárítást kell végeznünk. Itt már a termék alacsony nedvességtartalma miatt beoldódástól nem kell tartani. Végezetül a szárítókamra légterébe alacsony nedvességtartalmú levegőt juttatunk (adszorbensen keresztül), ezzel kiegyenlítjük a

nyomást. A fagyasztva szárító berendezés részei az **1. ábrán** láthatók. A liofilezett termék erősen higroszkópos, így haladéktalanul el kell zárni a külvilágtól. Ez a módszer olyan porampullák előállítására alkalmazható, ahol a letöltés oldatformában történt és az oldószert el kell távolítani [4].

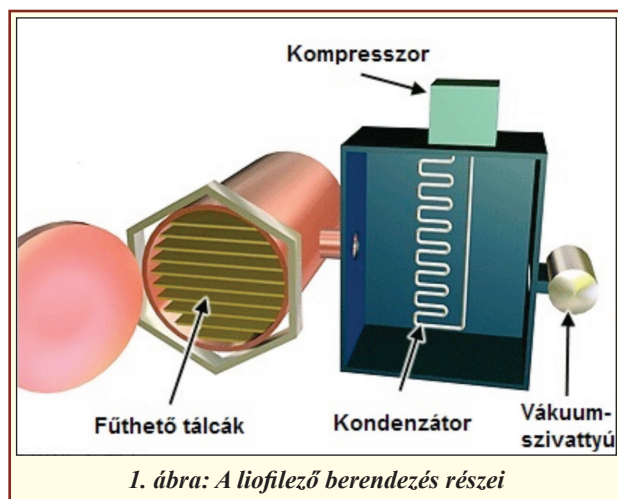
A liofilezés végpontjának meghatározása

Fontos a liofilezés végpontjának kísérletes meghatározása az optimális nedvességtartalom elérése, valamint a túlszárítás megelőzése miatt. Az utószárítás végén mintát veszünk a termékből és Karl-Fischer titrálással meghatározzuk a nedvességtartalmát. Ebből tudunk következtetni a szárítás hatékonyságára. Azonban szükség lehet a folyamat közben is a szárítandó anyag nedvességtartalmának meghatározására. Erre általában három módszert alkalmaznak:

- izolátor segítségével az anyagból bizonyos időközönként mintát vesznek és nedvességtartalmat mérnek,
- nyomáspróbát végeznek, a szárítókamra és a jég kondenzátor közti szelepet elzárva a nyomás növekedésének mértékét vizsgálják a szublimációs szárítást követően, valamint
- maradék gáz analízis tömegspektroszkópiával [6].

Liofilező berendezések

Különböző méretű és teljesítményű berendezéseket használnak laboratóriumi és ipari szinten egyaránt, pilot mérettől a nagyüzemi fagyasztva szárítókig. A laboratóriumi fagyasztva szárító berendezések különböző típusai láthatók az **2. ábrán**. Nagy fejlődést jelentett a folyamatos üzemű liofilező megjelenése [6]. Az ipari gyártás költséghatékonyságának és a minőség javításának érdekében elengedhetetlen a minőségbiztosítás. Ilyen minőségbiztosítási rendszer a teljes folyamatfelügyeleti technológia, más néven PAT (*Process Analytical Technology*), amelynek segítségével opti-



1. ábra: A liofilező berendezés részei



2. ábra: Scanvac CoolSafe 100-9 PRO (Labogene ApS, Lyngø, Dánia) laboratóriumi liofilező készülék

I. táblázat

Különböző ipari szárító berendezések összehasonlítása [8]

Szárító berendezés	Szárítás ideje	Szárítás hőmérséklete	Üzem mód	Szárítóban lévő nyomás
Porlasztva szárító	+	++++	folyamatos	atmoszférikus nyomáson működő
Dobszárító	++	+++++	folyamatos	atmoszférikus
Vákuum szalagszárító	+++	+++	folyamatos	vákuum
Vákuumszekrény	++++	++	szakaszos	vákuum
Szárítószekrény	+++++	+++++	szakaszos	atmoszférikus
Fagyasztva szárító	+++++	+	szakaszos/folyamatos	vákuum

malizálható a szárítás folyamata. Innovatív megoldás lehet az úgynevezett „*soft-sensor*” berendezés, ami folyamatosan méri a liofilezés alatt a termék hőmérsékletét, matematikailag leírja a folyamatot, illetve nyomon követhető vele a szublimáció folyamata és a jejesedés is [7].

Összehasonlítás más szárítási műveletekkel

A különböző szárítási műveletek alkalmazása technológiailag és gazdaságilag különböznek egymástól. Az optimális konstrukció kiválasztásához össze kell hasonlítani a paramétereket. Az **I. táblázat** néhány szempontot tüntet fel, amelyek alapján egyes műveletek elő-, illetve háttérbe helyezhetőek. Minél hosszabb a műveleti idő, illetve magasabb a szárítás hőmérséklete, annál több + jelzést kap a szárító berendezés. A táblázat alapján tehát kijelenthető, hogy minél hosszabb a szárítás ideje, annál alacsonyabb hőmérséklet szükséges.

Liofilezéshez felhasználható segédanyagok

A liofilezéssel formulált készítmények esetében szükséges néhány segédanyag alkalmazása a kedvezőbb tulajdonságok elérése érdekében. A segédanyagokat főként töltőanyagként, higroszkóposág csökkentésére, lioprotektánsként, pH beállításra, tonicitás vagy oldékonyság növelésére használják (**II. táblázat**). Töl-

tőanyagként főként cukoralkoholokat, diszacharidokat és egyéb polioloikat használnak, amelyek alacsony reaktivitással rendelkeznek. A továbbiakban bemutatásra kerül néhány példa a felhasználható töltőanyagok közül.

Laktóz

Injekciós oldat készítésére szánt liofilizátumok előállításánál előszeretettel alkalmazott segédanyag. Savanyú és lúgos közeggel inkompatibilis. Több formája létezik, vízmentes, monohidrát, porlasztva szárított stb., amelyeknek bizonyos fizikai-kémiai tulajdonságai eltérőek. A liofilezett készítmények számának növekedésével azonban egyre inkább kiszorul az alkalmazott segédanyagok köréből. Ennek egyik oka, hogy a laktózt tejsavóból állítják elő, ezért kockázatot jelenthet a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) előfordulása. Másik oka pedig, hogy a laktóz reakcióba léphet az amino csoporttal, így fehérje és peptid készítmény nem formulálható vele [9]. Négy polimorf módosulata létezik, α -laktóz-monohidrát ($L\alpha \cdot H_2O$) és három dehidrált forma, β -laktóz ($L\beta$), stabil α -laktóz anhidrát ($L\alpha_s$) és instabil higroszkópos α -laktóz anhidrát ($L\alpha_H$) [10].

Trehalóz

Különleges tulajdonságai miatt előszeretettel alkalmazott segédanyag. Más diszacharidoktól eltérően, nem lép kémiai reakcióba aminosavakkal vagy fehérjékkel,

II. táblázat

Egyéb lioprotektív anyagok

Lioprotektáns	Összetétel
Aerosil [14]	hidrofil koloid szilícium-dioxid
Avicel PH 102 [14]	mikrokristályos cellulóz
Avicel RC 591 [14]	mikrokristályos cellulóz karboxi-metil-cellulóz-nátrium
HP β CD [15]	hidroxipropil- β -ciklodextrin
Maltodextrin [14]	–
MicroceLac [®] [14]	75% porlasztva szárított α -laktóz-monohidrát 25% mikrokristályos cellulóz
PEG 4000 [14]	polietilén glikol 4000
Szaharóz [14]	–
Dimetil szulfoxid [16]	–

és ez megakadályozza a termék barnulását (Maillard reakció). Nagy víztartó képességét a kozmetikai és élelmiszeriparban is hasznosítják. A trehalóz kémiai- lag egy nem reaktív cukornak tekinthető. Infravörös (IR) és Raman-spektroszkópia segítségével kimutatták, hogy a trehalóz legjelentősebb funkciója, hogy koncentrálja azt a kis mennyiségű vizet a fehérje közelében, amely a funkció megtartásához szükséges [11]. A trehalóznak is négy polimorf módosulata létezik: α -trehalóz (TRE- α), β -trehalóz-anhidrát (TRE- β), γ -trehalóz-dihidrát (TRE- γ) és h-trehalóz-dihidrát (TRE-h) [12].

Mannit

A szorbit sztereoisomerje, népszerű cukoralkohol a fagyasztva szárított készítményekben. Alacsony kémiai reaktivitása és higroszkóposága révén töltőanyag szerepet tölt be tablettázás során [13].

Az alkalmazott segédanyagok másik nagy csoportját a lioprotektánsok alkotják. Ezek a segédanyagok védik a hatóanyagot a fagyasztva szárítás során a különböző fizikai és kémiai bomlástól. A leggyakrabban használt lioprotektánsokat a **II. táblázat** szemlélteti.

Mivel egyes fehérjetartalmú porampullák oldékonysága, valamint fizikai és kémiai stabilitása pH függő, ezért az optimális pH = 4-6 értéket pufferekkel állítják be. Leggyakrabban foszfát-, citrát-, glicin-, hisztidin-, szukcinát- illetve acetát puffereket alkalmaznak. A puffer oldatot és az oldószer elegyet külön tartalmazza a csomagolás a porampulla mellett.

A tonicitás beállítására leggyakrabban nátrium-kloridot, mono-, illetve diszacharidokat használnak.

Oldékonyság növelésre pedig elsősorban lizin, arginin és egyéb felületaktív anyagok használhatók [17].

III. táblázat

Néhány példa a Magyarországon gyógyszerárban forgalmazott liofilezéssel előállított készítményekre [18]

ATC-kód	Gyógyszer neve	Hatóanyag tartalom	Gyártó	Gyógyszerforma	Hatóanyag
A02BC05	Nexium®	40 mg	Astra Zeneca	por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	ezmoprazol
B01AD02	Actilyse®	50 mg/ml 20 mg/ml	Boehringer Ingelheim	por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	altepláz
B01AD04	Rheotromb®	500000 NE	Eumedica	por oldatos injekcióhoz	urokináz
B02BB01	Haemocomplettan P®	1 g	CSL Behring	por infúzióhoz	fibrinogén, humán albumin
B05XC	Cernevit®		Baxter/Immuno	por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	vitaminok
H01CC02	Cetrotide®	0,25 mg	Merck	por és oldószer oldatos injekcióhoz	cetorelix
H04AA01	Glucagen®	1 mg	Novo Nordisk	Hypokit por és oldószer oldatos injekcióhoz	glukagon
J01CA01	Standacillin®	200 mg/ml	Sandoz	por oldatos injekcióhoz	ampicillin
J01DH51	Tienam®	500 mg/ 500 mg	MSD	por oldatos infúzióhoz	imipenem, cilasztatin
J01XA01	Vancocin®	1 g; 500 mg	Pharmacologic	por oldatos infúzióhoz vagy belsőleges oldathoz	vancomycin
J06BB16	Synagis®	100 mg	AbbVie	por és oldószer oldatos injekcióhoz	palivizumab
L01AA06	Holoxan®	500 mg; 1000 mg; 2000 mg	Baxter	por oldatos injekcióhoz	ifoszfamid
L01DB01	Myocet®	50 mg	Teva	por, diszperzió és oldószer diszperziós infúzió készítésére, koncentrátumhoz	doxorubicin
M05BA03	Aredia®	30 mg	Novartis	por és oldószer oldatos infúzióhoz	dinátrium pamidronát
N05AE04	Zeldox®	20 mg/ml	Pfizer	por és oldószer oldatos injekcióhoz	ziprazidon
V03AC01	Desferal®	0,5 g	Novartis	por oldatos infúzióhoz	deferoxamin
V03AF07	Fasturtec®	1,5 mg/ml	Sanofi-Aventis	por és oldószer oldatos infúzióhoz, koncentrátumhoz	razburikáz

A fagyasztva szárítás alkalmazása

Injekciókhoz, infúziókhoz való porampullák előállítására

A gyógyszeripar főleg injekciókhoz, infúziókhoz és koncentrátumokhoz való porampullákat, rekombináns DNS technológiával előállított vérkészítményeket, liofilezett tablettákat és fehérje tartalmú készítményeket állít elő ezzel a technológiával. A liofilezett porok nedvességtartalma kisebb, mint 1%, így a mikrobiológiai stabilitásuk a tárolás során biztosítható. Alkalmazás előtt alkalmas oldószerben, pillanatszerűen oldódnak.

Szinte mindegyik terápiás felhasználási területen találkozunk liofilezett készítményekkel, de legnagyobb számban a vér és vércépző szervek, valamint a daganat és immunrendszer kezelésére szánt készítmények vannak forgalomban. A gyógyszerügyi gyakorlatban különböző liofilezéssel előállított készítményekkel találkozhatunk, néhány példát mutat be a **III. táblázat**.

Fehérjetartalmú gyógyszerkészítmények előállítása

Az alapvető célja a liofilezéssel formulált fehérjekészítményeknek a hosszú távú stabilitás biztosítása. A gyógyászatban általában az injektálható készítmények preferáltak, azonban ebben a formában a fehérjék hajlamosak a denaturációra és az aggregációra. Továbbá a vizes közegben fellépő hidrolízis dezamidálást okoz, illetve az oxidációs folyamatok is felgyorsulnak. A liofilezett fehérjekészítmények gyorsan feloldódnak, esztétikus a megjelenésük és jobban ellenállnak a szállítás közben fellépő vibrációnak, viszont a gyártás folyamata bonyolultabb és költségesebb. A fehérjék labilis makromolekulák, stabilitásuk biztosításához víztartalmukat le kell csökkenteni, ugyanakkor konformációjuk megőrzéséhez elengedhetlen a víz jelenléte [19]. Ahhoz, hogy a fehérjék stabilak maradjanak a folyamat során, lioprotektánsokat kell alkalmaznunk. Ezek az anyagok koncentrálik azt a kis mennyiségű vizet a fehérje közelében, amely a funkció megtartásához szükséges. Hidrogén-kötéseket létesítenek a fehérjével, gátolva ezzel a láncon belüli kötések kialakulását, így a szárítás után visszanyerik natív szerkezetüket. Ilyen anyagok a cukrok, polialkoholok, vízmentes oldószer, hidrophil polimerek, felületaktív anyagok és az aminosavak. Másrészt, a stabilitást az amorf állapot okozza, mert a rendezetlen szerkezetnek köszönhetően rendkívül viszkózus oldat jön létre és ez lassítja a fehérje különböző konformációinak egymásba alakulását [20].

A jelent és jövőt illetően az egyre növekvő számú, biotechnológiával előállított fehérjék, vakcinák, enzimek, monoklonális antitestek, vérférfjék formulálásánál elengedhetetlen a liofilezés alkalmazása. Forgalomban lévő készítményre egy példa az Advate[®],

amelyben a hatóanyagot, a rekombináns VIII-as véralvadási faktort, a trehalóz stabilizálja. A fehérjék szárítása kedvező körülmények között zajlik, ennek ellenére előfordulhat károsító tényező, például nagy, szerteágazó jégkristályok képződhetnek, ionerősség növekedés a puffer betöményedése miatt, pH változás, fázis szétválás, vagy a hidrát burok elvesztése következhet be.

A parenterális bevitelen kívül, egyre nagyobb szerepe az inhalációs fehérjetartalmú készítmények formulálásának. Pulmonálisan nagy mennyiségű fehérjét lehet bevinni lokális kezelés céljára, csökkentve ezzel a szisztémás mellékhatásokat, valamint nagymértékben növelhető a beteg együttműködése (compliance). A fehérje tartalmú porinhalációs rendszerek előállítása is történhet liofilezéssel. Biztató eredményeket mutatott az inzulin [21], dornáz-alfa [22], IgE-antigén [23] és lizozim inhalációs készítményekben alkalmazva [24].

Egy másik technológiai megoldást nyújt a szilárd lipid nanorészecske (*Solid Lipid Nanoparticle*) előállítása. Az SLN-nel végzett kísérletek ígéretes eredményeket mutatnak mind a stabilitás, mind pedig a gyógyszerleadás szempontjából. A fehérjék biológiai hasznosíthatósága nő ebben a formában, átjutnak a nyálkahártyán anélkül, hogy megváltozna a szerkezetük. Az inzulinnal töltött SLN áttörést jelenthet a diabetes non-invazív módon történő kezelésében [25].

Szájban diszpergálódó tabletták előállítása

A porampullákon kívül különböző innovatív technológiával liofilezett tabletták is előállíthatók. Egyre nagyobb a jelentősége a szájban diszpergálódó tabletták (ODT = *Orally Disintegrating Tablets*) alkalmazásának. Ezek a készítmények gyors hatóanyag-felszabadulást biztosítanak (FDDT = *Fast Dissolving Disintegrating Tablet*), mivel a szublimáció során egy porózus hatóanyagtartalmú mátrix keletkezik. Ezzel a gyógyszerformával növelhető a rossz vízoldékonyságú hatóanyagok biológiai hasznosíthatósága. Az alkalmazási mód igen kényelmes, nem kell víz a bevételhez, ezért utazás közben, vagy bárhol diszkrétan alkalmazható. A szájba kerülés után 10 másodperccel már jelentős hatóanyag koncentráció mérhető a vér-

IV. táblázat
Forgalomban lévő liofilezéssel előállított ODT készítmények

Készítmény	Hatóanyag
Imodium Lingual [®]	loperamid
Feldene Melt [®]	piroxikám
Zofran ODT [®]	ondanszetron
Claritin Reditab [®]	loratadin
Pepcid RPD [®]	famotidin
Zyprexa Zydis [®]	olanzapin
Maxalt-MLT [®]	rizatriptan

ben. Elsősorban antihisztaminokat, NSAID-okat, antiemetikumokat alkalmaznak ilyen formában (**IV. táblázat**).

Zydis® technológia

(R.P. Scherer Corp, Swindon, Anglia)

Olyan fagyasztva szárítási eljárás, amellyel ODT készítmények állíthatók elő. A folyamat során a hatóanyag fizikailag beágyazódik egy diszaharid és polimer (pl. zselatin) tartalmú mátrixba. A zselatin oldódási karakterisztikája biztosítja az egyenletes és gyors „olvadást” a szájban. Első lépésként a ható- és segédanyagokból oldatot, vagy szuszpenziót készítünk, bliszterbe töltjük, majd folyékony nitrogénnel lefagyasztjuk. Az oldószer eltávozik és egy szivacszerű, porózus tablettát kapunk (**3. ábra**). A tablettá törékenysége és kis tömege miatt, nem tud ellenállni a hagyományos bliszter fólián kifejtett nyomásnak. Ezért alumínium bliszterre van szükség, amely véd a fizikai- és környezeti hatásoktól. Ezek a tabletták rendkívül érzékenyek a nedvességre, 65%-os páratartalom felett elfolyósodnak. A bliszteren egy apró lyuk, illetve a kezünkön lévő izzadság már elég ahhoz, hogy sérüljön a tablettá. Ahhoz, hogy a technológiát alkalmazni lehessen, néhány követelménynek teljesülnie kell. A hatóanyagnak kémiaiilag stabilnak és

vízoldékonynak kell lennie, részecskemérete legyen kisebb, mint 50 µm. A Zydis termékek széleskörűen alkalmazhatók a gyógyászatban, mert

- biológiailag egyenértékűek a hagyományos tablettákkal,
- alkalmasak bukkális és szublingvális alkalmazásra, elkerülve ezzel a „first-pass” metabolizmust, csökken a káros metabolitok megjelenése,
- stabil fehérje és peptid tartalmú termékek,
- orálisan oltóanyagok alkalmazhatók ily módon,
- akár 5 éven keresztül fizikailag és kémiaiilag stabil termékek [26].

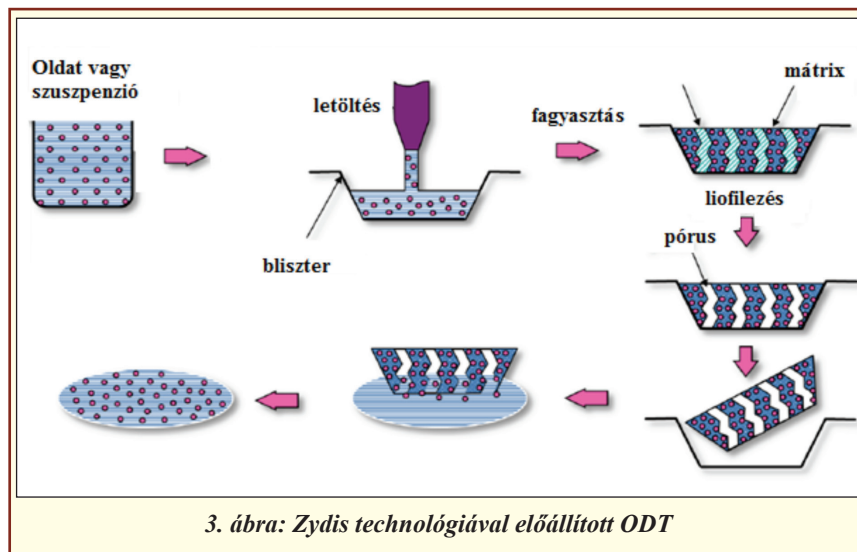
Quicksolv® technológia

(Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium)

A folyamat hasonló a Zydis technológiához, lényege, hogy a mátrixot alkotó komponenseket feloldjuk vízben, majd ezt az oldatot megfagyasztjuk. A vizet eltávolíthatjuk a termékből liofilezással, vagy alkohol hozzáadásával, oldószer extrakcióval. A keletkező termék gyors oldódást mutat, mivel laza szerkezetű, porózus rendszert képez [26].

Lyoc® technológia (Farmalyoc; Laboratoire L. Lefon, Maisons-Alfort, Franciaország)

A Lyoc technológia során olaj a vízben típusú emulziót készítünk, bliszterbe töltjük és liofilezzük. A homogenitás megőrzéséhez polimerek hozzáadásával növeljük a viszkozitást, így egy majdnem paszta konzisztenciájú mátrixot kapunk, amely nagymértékben lecsökkenti a szemcsék üledési sebességét. A megnövekedett viszkozitás hatására csökken a termék porozitása, ezáltal nő a dezintegrációs idő, valamint a szárítás időtartama [26]. Az **V. táblázat** összehasonlítja a különböző fagyasztva szárítási technológiával előállított készítmények jellemzőit az FDA által megszabott irányelvekkel.

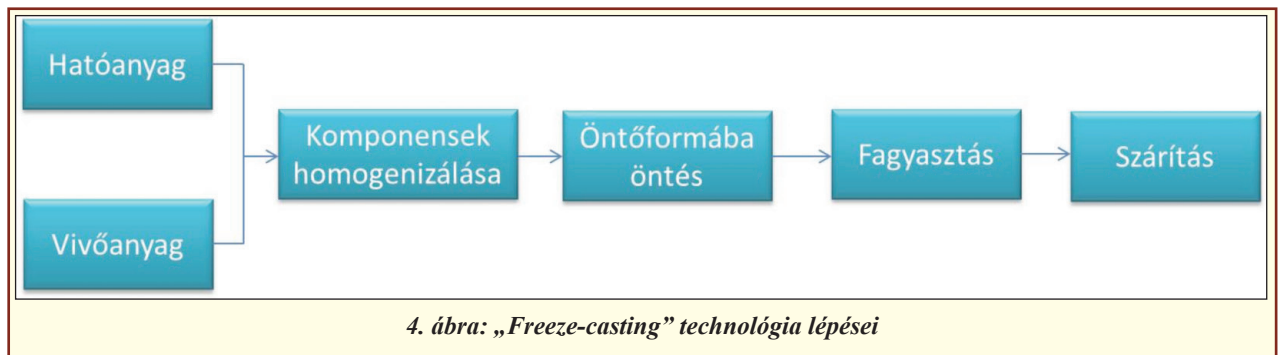


3. ábra: Zydis technológiával előállított ODT

V. táblázat

Különböző fagyasztva szárítási technológiával előállított ODT készítmények termék jellemzőinek összehasonlítása [26]

Technológiai szempont	FDA irányelv [27]	Fagyasztva szárítási technológia	
Védjegyzett név		Zydis® és Quicksolv®	Lyoc®
Dezintegrációs idő	< 30 s	< 10 s	< 30 s
Maximális tablettá tömeg	< 500 mg	< 400 mg	< 500 mg
Ízfedés	nem megadott	ízek, édesítőszeres, pH beállítás	
Száj érzet	nem megadott	kellemes	
Gyógyászati felhasználás	nem megadott	bioekvivalens bukkális alkalmazás orális oltóanyagok	bioekvivalens



„Freeze-casting” technológia

IRODALOM

A „Freeze-casting” egy komplex alakformáló eljárás, amelyet már az 1960-as évektől alkalmaznak a porózus kerámiák gyártásánál. A módszer alapja a folyadék-szilárd fázisátmenet a víz fagyása következtében. A folyamat főbb lépéseit a **4. ábra** szemlélteti.

Ha egy hatóanyagot és segédanyagokat (hordozó anyag, kötőanyag, krioprotektáns, ízfedő, tartósítószer) tartalmazó vizes szuszpenziót öntőformába töltünk és megfagyasztjuk, a fagyás során bekövetkező térfogat tágulása egyfajta „hideg kompressziót” fejt ki a szuszpendált szemcsékre. A jég szublimációja után egy porózus tömeget kapunk termékként. A fagyasztva szárítás során a szuszpenzió alulról érintkezik a hűtő felülettel, a felső része pedig környezeti körülmények közt van, így a jég kristályok vertikális irányba nőnek, kialakítva ezzel egyfajta dendritikus pórus hálózatot. Tehát a hőmérsékletkülönbség befolyásolja a pórusszerkezet kialakulását a végtermékben. Előnyös lehet ez a módszer a tablettázás során fellépő hő fejlődés elkerülésére, valamint rugalmas anyagok préselésére. Nagyobb oldódási sebesség érhető el, ezáltal jobb biológiai hasznosulás, valamint a szerves oldószermentes, környezetbarát zöld technológia, tovább növeli az eljárás jelentőségét [28].

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a fagyasztva szárítás megjelenése ugyan az 1800-as évek elejére tehető, ennek ellenére egy ma is nagyon modern ipari eljárásnak tekinthető. Az élelmiszeripar mellett a legnagyobb felhasználója a gyógyszeripar. Gyógyszer-technológiai alkalmazásának újabb térhódítása nagyban köszönhető a fehérje tartalmú gyógyszerkészítmények egyre szélesebb körű megjelenésének. Gyógyszeripari védett technológiák sora jelenik meg napjainkban, a liofilezést beépítve a technológiai lépések közé. Ezen cikkel a célunk az volt, hogy felhívjuk a figyelmet a technológia előretörésére és összefoglalást nyújtunk a módszer megvalósításával kapcsolatban, továbbá felvillantsunk készítményeket, védett eljárásokat, amelyeknél komoly szerepet kap a fagyasztva szárítás.

1. Szabó, Z., Csury, I., Hidegkuti, Gy.: Élelmiszeripari műveletek és gépek, Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 559-565 (1987). – 2. Almási, E.: Élelmiszerek gyorsfagyasztása, Mezőgazdasági Kiadó, Budapest 230-232 (1977). – 3. Kerekes, B.: Korszerű élelmiszeripari technológiák, Élelmiszeripari „training”, előadás, Nyiregyháza (2011). – 4. Aigner, Z.: Gyógyszer-technológiai műveletek középüzemi méretben steril és aszeptikus gyógyszerkészítmények JATEPress, Szeged, 130-132 (2010). – 5. Greaves, R. I. N.: The preservation of proteins by drying. HMSO, Med Res Council Rep, London, 258 (1946). – 6. Graves, M. J., Olson, W. P., Anisfeld, M. H.: Sterile Pharmaceutical Manufacturing/ Applications for 1990's 87-93 (1991). – 7. Bosca, S., Barresi, A. A., Fissore, D.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 85, 253-262 (2013). – 8. List, P. H., Schmidt, P. C.: Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 222-223 (1984). – 9. Maas, S. G., Schaldach, G., Littringer, E. M., Mescher, A., Griesser, U. J., Braun, D. E., Walzel, P. E., Urbanetz, N. A.: Powder Technol. 213, 27-35 (2011). – 10. Kirk, J. H., Dann, S. E., Blatchford, C. G.: Int. J. Pharm 334, 103-114 (2007). – 11. http://www.omikk.bme.hu/collections/mgi_fulltext/bio/2003/06/0602.pdf [2014.06.24.] – 12. Sussich, F., Cesáro, A.: Carbohydr. Res. 343, 2667-2674 (2008). – 13. Gombás, Á.: Kristályos és amorf anyagok fizikai-kémiai sajátosságainak tanulmányozása, PhD tézis, Szeged (2008). – 14. Varshosaz, J., Eskandari, S., Tabbakhian, M.: Carbohydr. Polym. 88, 1157-1163 (2012). – 15. van den Hoven, J. M., Metselaar, J. M., Strom, G., Beijnen, J. H.: Int. J. Pharm. 438, 209-216 (2012). – 16. Darwin, M.: Cryonics, 28, 8-11 (2007). – 17. Pintye, J.: Gyógyszerészet 52, 265-267 (2008). – 18. <http://www.pharmindex-online.hu> [2014.06.24.] – 19. Siew, A.: Pharm. Technol. 26, 20-26 (2014). – 20. Pécs, M.: Fermentációs feldolgozási műveletek, előadás, Budapest (2011). – 21. Pfützner, A., Forst, T.: Expert Opin. Drug Deliv. 2, 1097-1106 (2005). – 22. Constantino, H. R., Firouzabadian, L., Hogeland, K., Wu, C., Banganski, C., Cordova, C. M., Carrasquilli, K. G., Griebenow, K., Zale, S. E., Tracy, M. A.: Pharm. Res. 17, 1374-1384 (2000). – 23. Yu, Z., Johnston, K. P., Williams 3rd, R. O.: Eur. J. Pharm. Sci. 27, 9-18 (2006). – 24. Depreter, F., Pilcer, G., Amighi, K.: Int. J. Pharm. 447, 251-280 (2013). – 25. Soares, S., Fonte, P., Costa, A., Andrade, J., Seabra, V., Terreira, D., Reis, S., Sarmiento, B.: Int. J. Pharm. 456, 370-381 (2013). – 26. McLaughlin, R., Banbury, S., Crowley, K.: Pharm. Technol. 21, 9 (2009). – 27. <http://www.fda.gov/>

OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2007-D-0365-gdl.pdf – 28.
Szepes, A.: Application of non-conventional methods in the physicochemical processing of pharmaceutical biopolymers for the aim of drug formulation, PhD tézis, Szeged (2007).

KATONA G., JÓJÁRT-LACZKOVICH O., SZABÓ-
RÉVÉSZ P.: ***Freeze-drying for production of the innovative dosage forms***

Since the beginning of the nineteenth century, the freeze-

drying is a known method, however it is still considered in the modern industrial technology. Although the process productivity is less and the drying time is considerably longer compared to other mass transfer operations, it is a gentle drying method for formulation of the protein containing products. Freeze-drying is a key operation in several products, from the conventional powder ampoules to the innovative orally disintegrating tablets. There are several industrial patents, which protect the different freeze-drying technologies.

Szegedi tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

**Kapcsolattartó email címe: revesz@pharm.u-szeged.hu*
