

AZ OLDÁS MŰVELETE

Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

Vörös-Horváth Barbara

AZ OLDÁS FOLYAMATA



OLDAT FOGALMA

Az oldott anyagot diszpergáljuk az oldószerben.

Részecskeméret (d)	Oldat típusa
$< 1\text{ nm}$	Valódi oldat
$1 < d < 1000\text{ nm}$	Kolloid oldat
$> 1000\text{ nm}$	Durva diszperz rendszer (NEM OLDAT, kolloid rendszer)

OLDÁS MŰVELETE



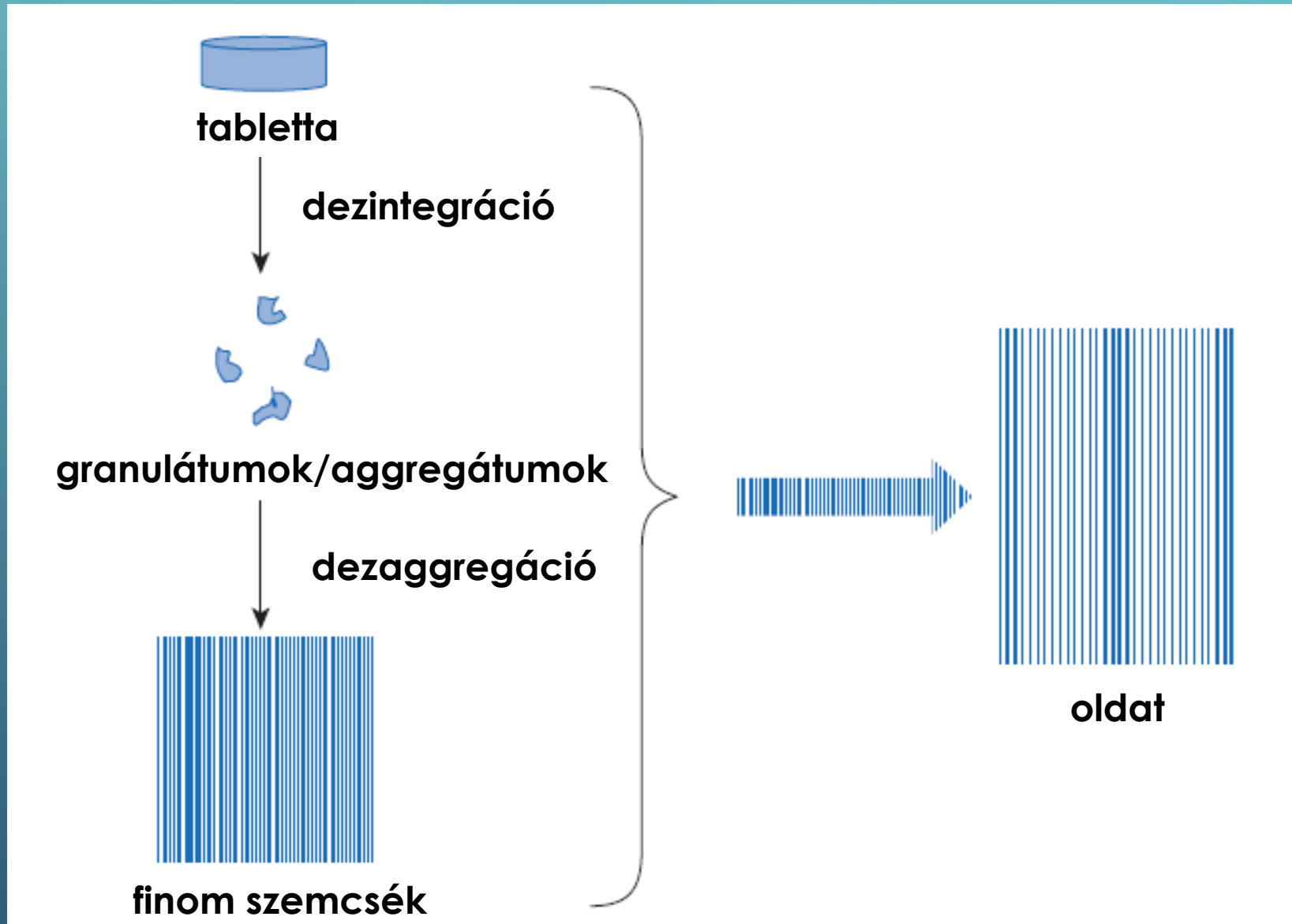
Oldás művelete a gyógyszertechnológiában

- ▶ Alapművelet
- ▶ Formaadó művelet (oldatos gyógyszerforma)

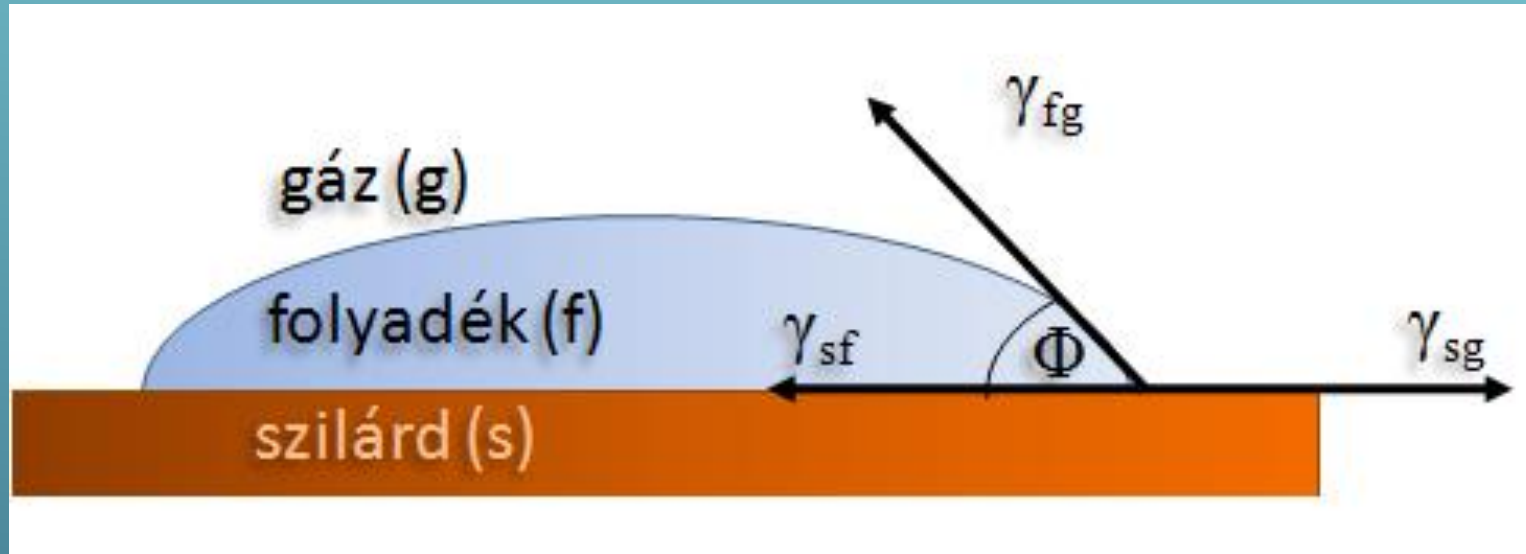
A műveleteket eljárásokkal végezzük, például a keverést rázógéppel vagy mágneses keverővel.

Az oldat milyensége és az oldás minősége biofarmáciai szempontból rendkívül fontos.

HATÓANYAG OLDÓDÁSA TABLETTÁK ESETÉN



OLDÓDÁS FOLYAMATA – RÉSZECSKÉK NEDVESEDÉSE



Young egyenlet

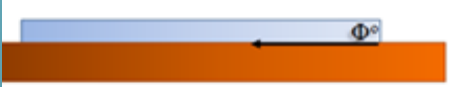
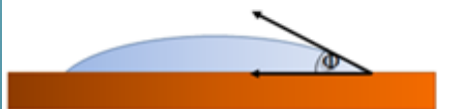
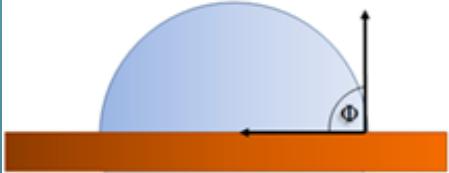
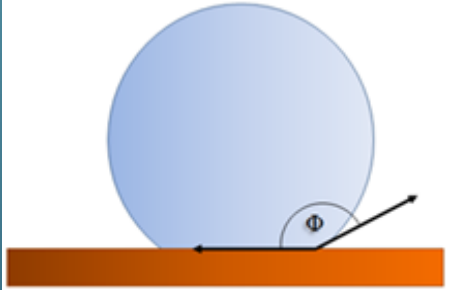
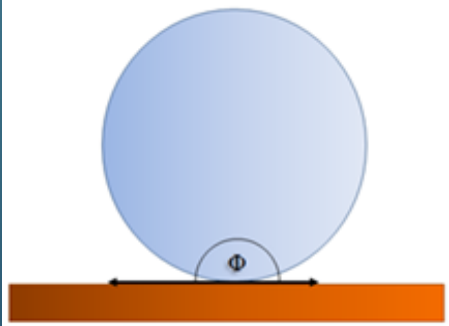
$$\gamma_{sg} = \gamma_{sf} + \gamma_{fg} \cos \theta$$

γ_{sg} = a szilárd/gáz,

γ_{sf} = a szilárd/folyadék,

γ_{fg} = a folyadék/gáz közötti
határfelületi feszültség.

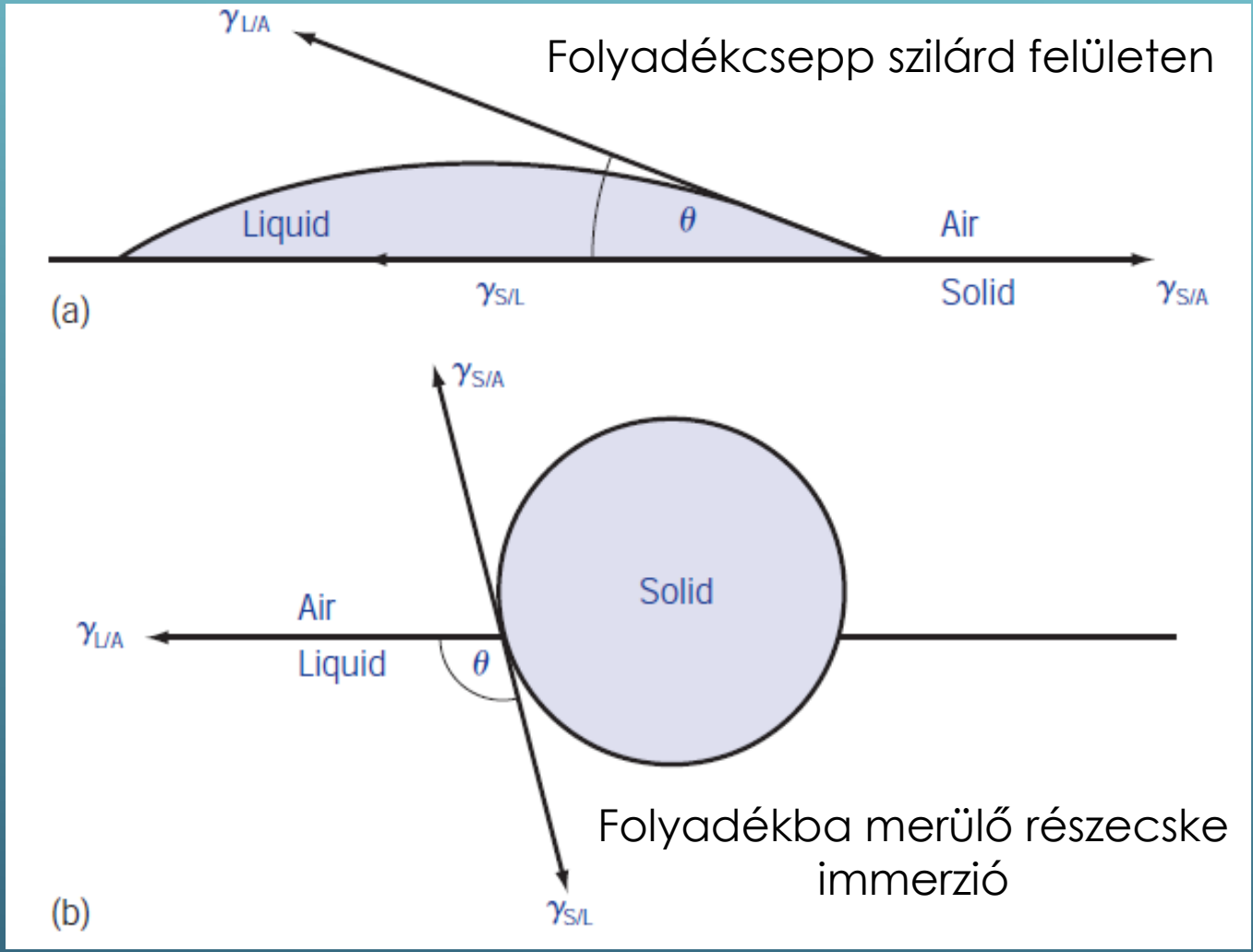
OLDÓDÁS FOLYAMATA – RÉSZECSKÉK NEDVESEDÉSE

	peremszög	nedvesedés
	$\Phi=0$	tökéletes
	$\Phi=30$	jó
	$\Phi=90$	közepes
	$\Phi=150$	rossz
	$\Phi=180$	nincs

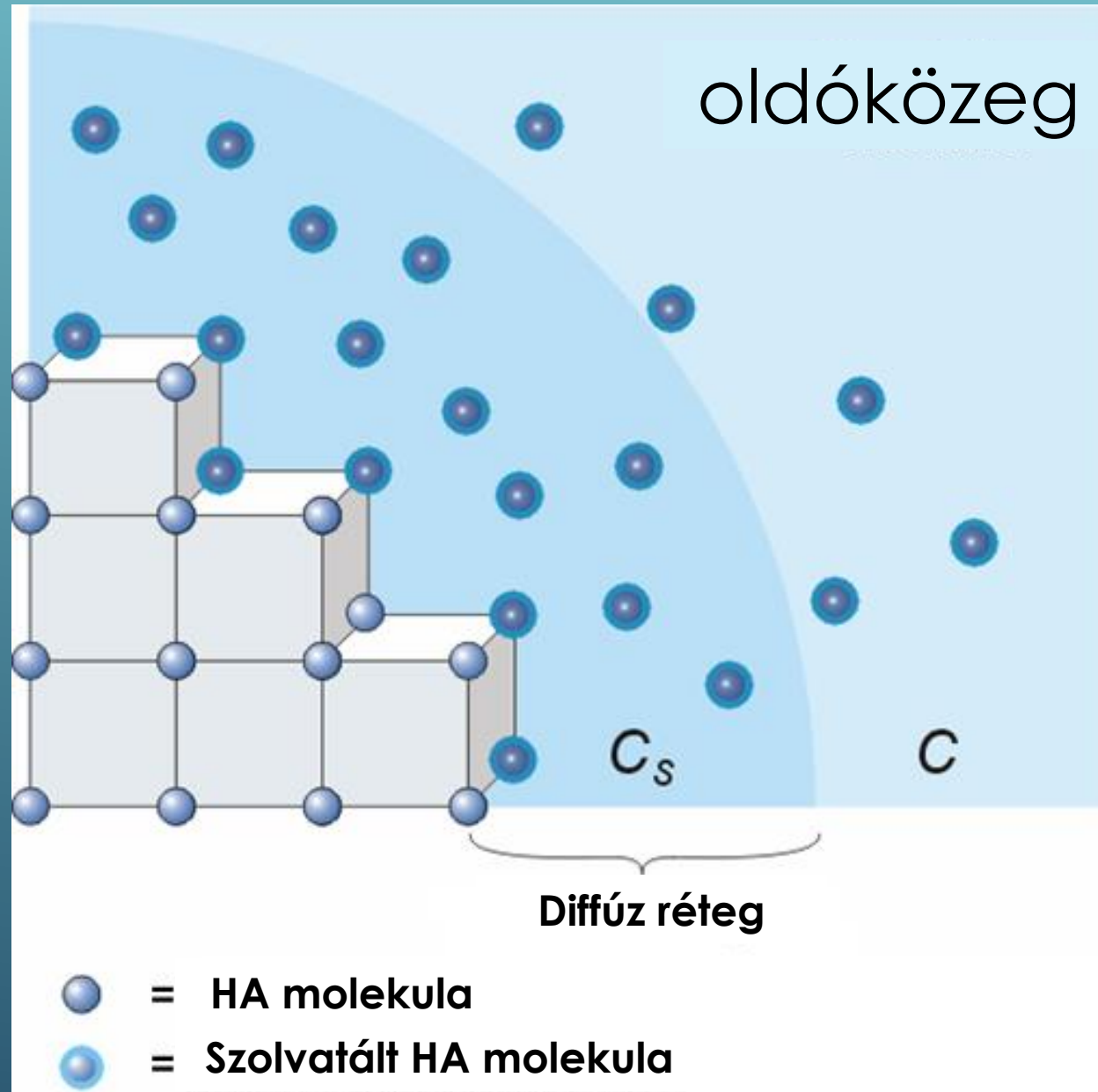
LIOFIL

LIOFÓB

OLDÓDÁS FOLYAMATA – RÉSZECSKÉK NEDVESEDÉSE

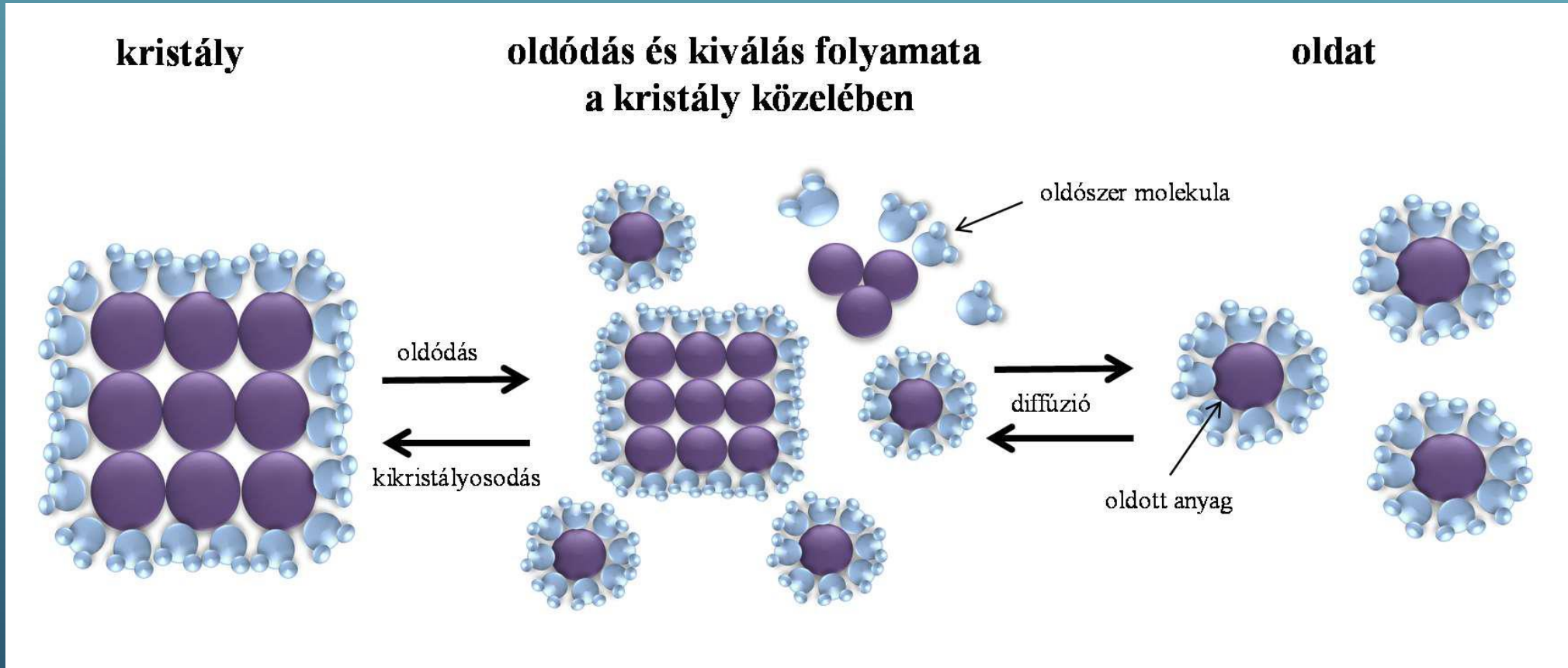


OLDÓDÁS FOLYAMATA



KRISTÁLYOS ANYAGOK OLDÓDÁSA

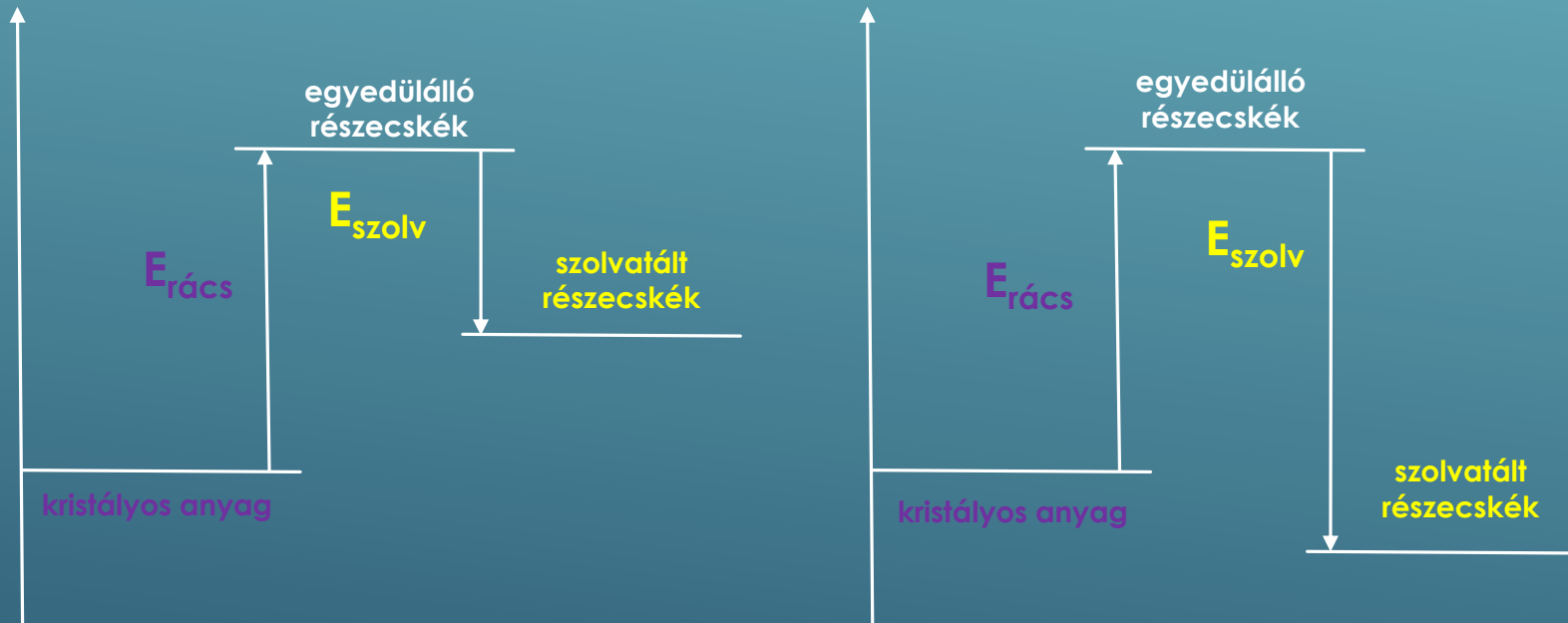
1. Oldandó kristályos anyagok **kristályrácsának felszakítása**. ($E_{\text{rács}}$)
2. **Szolvatálódás**. Oldószer körülveszi a leszakadt részecskéket. (E_{szolv})
3. Oldószer **diffúzió**, koncentrációgradiens kiegyenlítődik.
4. **Valódi oldat** kialakulása.



OLDÁSHŐ

Az oldódás járhat hőfelvétellel (endoterm) vagy hőfelszabadulással (exoterm).

- ▶ Két folyamat energiaigényének arányától függ:
 - ▶ A kristályrács felszakítása mindig energiaigényes folyamat ($E_{\text{rács}}$)
 - ▶ A solvatáció energiefelszabadulással jár (E_{szolv})



Endoterm oldódás

$$E_{\text{rács}} > E_{\text{szolv}}$$

Oldáshő
$$\Delta H = E_{\text{rács}} + E_{\text{szolv}}$$

Exoterm oldódás

$$E_{\text{rács}} < E_{\text{szolv}}$$

$$\ln \frac{S_{T_1}}{S_{T_2}} = \frac{\Delta H}{R} \frac{(T_2 - T_1)}{T_1 T_2}$$

S_T - teljes oldhatóság

ΔH – oldódási entalpia változás, **oldáshő**

SZOLVATÁCIÓ SORÁN FELLÉPŐ OLDÓSZER-OLDOTT ANYAG KÖLCSÖNHATÁSOK

- ▶ Poláros, hidrofil oldószerek alkalmazása esetén
Hidrogén-híd kötések, ion-dipól kölcsönhatások, dipól-dipól kölcsönhatások
- ▶ Ionos oldószerekben
Ionos kölcsönhatások
- ▶ Apoláros oldószerekben
van der Waals kölcsönhatás

HA OLDHATÓSÁGÁNAK DEFINÍCIÓI

▶ EGYENSÚLYI VAGY TERMODINAMIKAI OLDHATÓSÁG

Az a koncentráció érték, amely telített oldatot képez akkor, ha az oldandó anyag az oldatban feleslegben van (túltelített állapot). (T=állandó)

▶ KINETIKAI OLDHATÓSÁG

Az az oldott anyag koncentráció érték, amelyen az oldat túltelítetté válik. (T=állandó)

▶ TÉNYLEGES (INTRINSIC) OLDHATÓSÁG

Egyensúlyi oldhatósági érték olyan pH értéken, ahol a HA teljesen ionizálatlan formában (nem disszociált) van.

▶ LÁTSZÓLAGOS OLDHATÓSÁG

A különböző pH értékű oldatokban, pufferekben meghatározott egyensúlyi oldhatóság. Értéke a közeg ionerősségétől is függ.

A HA IONOS ÉS NEM IONOS FORMÁJA

A HA ionos (disszociált) és nem ionos (nem disszociált) állapota **biofarmáciai szempontból** jelentős → **az abszorpció nem ionos állapotban valósul meg.**

A HA ionos és nem ionos állapota függ:

- ▶ A GI traktus adott szakaszának pH értékétől
- ▶ A HA pK értékétől (Henderson-Hasselbach egyenlet)

Az ionos és nem ionos forma közötti egyensúlyi állapotot a HA oldhatósága (S_0) és a HA disszociációs állandója (K_d) határozza meg:

$$[HA]_{szilárd} \xrightleftharpoons{S_0} [HA]_{oldat} \xrightleftharpoons{K_d} [H^+] + [A^-]$$
$$S_t = [HA] + [A^-]$$

HA: nem ionos forma

A⁻: ionos forma

A HA IONOS ÉS NEM IONOS FORMÁJA

Henderson-Hasselbach összefüggés

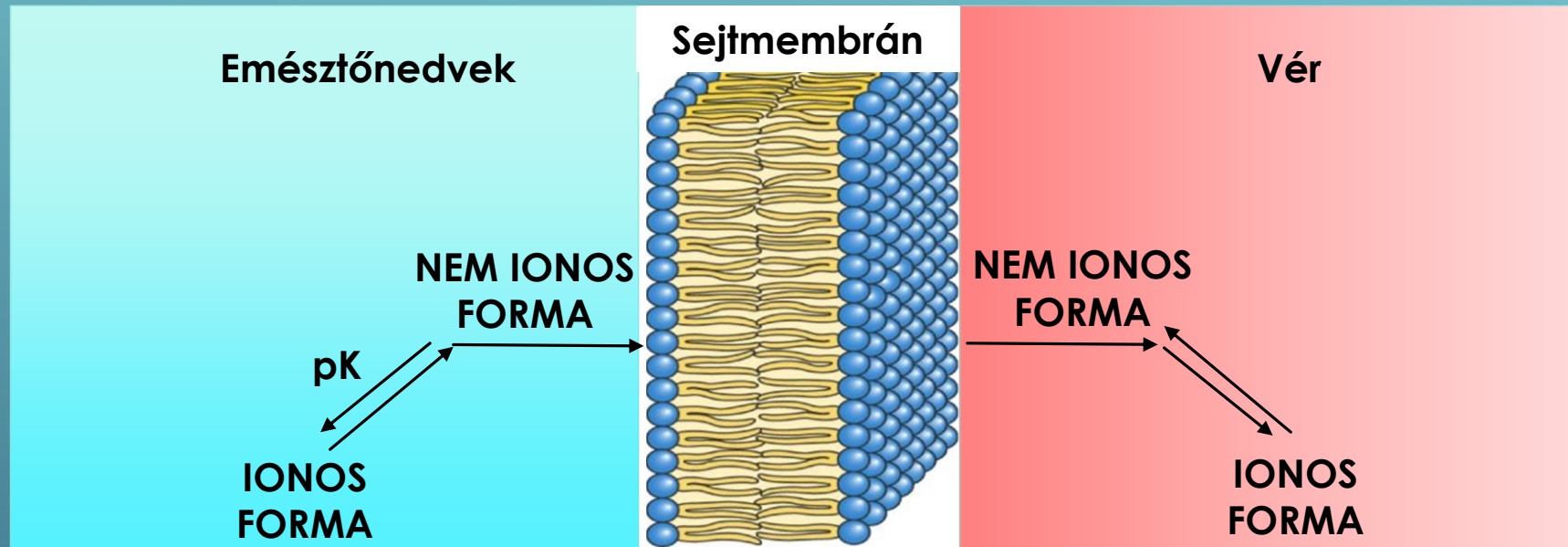
Gyenge savakra:

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Gyenge bázisokra:

$$pK_a = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

A HA ABSZORPCIÓJA A GI TRAKTUSBAN



Brodie elmélet: a membránon a HA **NEM IONOS** formája jut át.

Emésztőnedvekben és vérben a HA felszabadulását/disszociációs formáját meghatározó tényezők:

- ▶ Oldhatóság
- ▶ Oldódási sebesség
- ▶ Diffúzió
- ▶ pH érték és pK érték

HA membrándiffúzióját meghatározó tényezők:

- ▶ Megoszlási hányagos (logP)
- ▶ Lipinski 5-ös szabály

ÁLTALÁNOS OLDHATÓSÁGI EGYENLET

General Solubility Equation (GSE)

$$\log S_0 = 0,5 - 0,01 \cdot (T_{op} - 25) - \log P$$

- ▶ S_0 – tényleges (egyensúlyi oldhatóság)
- ▶ T_{op} – olvadáspont
- ▶ P – HA megoszlási hányadosa oktanol-víz között (oldott anyag és oldószer közötti kölcsönhatást jellemzi)

P – MEGOSZLÁSI HÁNYADOS

Megoszlási hányados két, egymással nem elegyedő folyadékfázis között

A HA lipofilitását az ún. megoszlási koefficienssel (P) jellemezzük:

$$P = \frac{c_{sz}}{c_v}$$

- ▶ c_{sz} : HA koncentrációja a szerves fázisban (általában **oktanol**)
- ▶ c_v : HA koncentrációja a vizes fázisban

Ha $P \gg 1$, lipofil tulajdonságú a HA.

A HA abszorpciójáról ad információt.

OLDÓDÁSI SEBESSÉG

Noyes-Whitney egyenlet:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c)$$

- ▶ k – oldódási sebességi koefficiens

Módosított Noyes-Whitney egyenlet (Nernst-Brunner)

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} \cdot (c_s - c)$$

- ▶ D - diffúziós koefficiens
- ▶ h – diffúziós réteg vastagsága
- ▶ A – szilárd anyag felülete
- ▶ c_s – oldhatóság
- ▶ c - koncentráció

Ha $c_s \gg c$, akkor az oldódást befolyásoló feltételek teljesülnek → sink conditions.

DIFFÚZIÓ – EINSTEIN-STOKES ÖSSZEFÜGGÉS

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

- ▶ k – Boltzmann-állandó
- ▶ T – abszolút hőmérséklet (Kelvin)
- ▶ η – viszkozitás
- ▶ r – molekula sugara
- ▶ D – diffúziós állandó

Szabályos gömb alakú molekulát feltételez. Polimerekre nem alkalmazható.

AZ OLDHATÓSÁG GYÓGYSZERKÖNYVI JELLEMZÉSE

Oldhatóság jellemzője	1 g tömegű oldandó anyagra vonatkoztatott oldószer térfogata (ml)
nagyon bőségesen oldódik	<1
bőségesen oldódik	1-10
mérsékelten oldódik	10-100
kevésbé oldódik	100-1000
alig oldódik	1000-10.000
gyakorlatilag oldhatatlan	>10.000

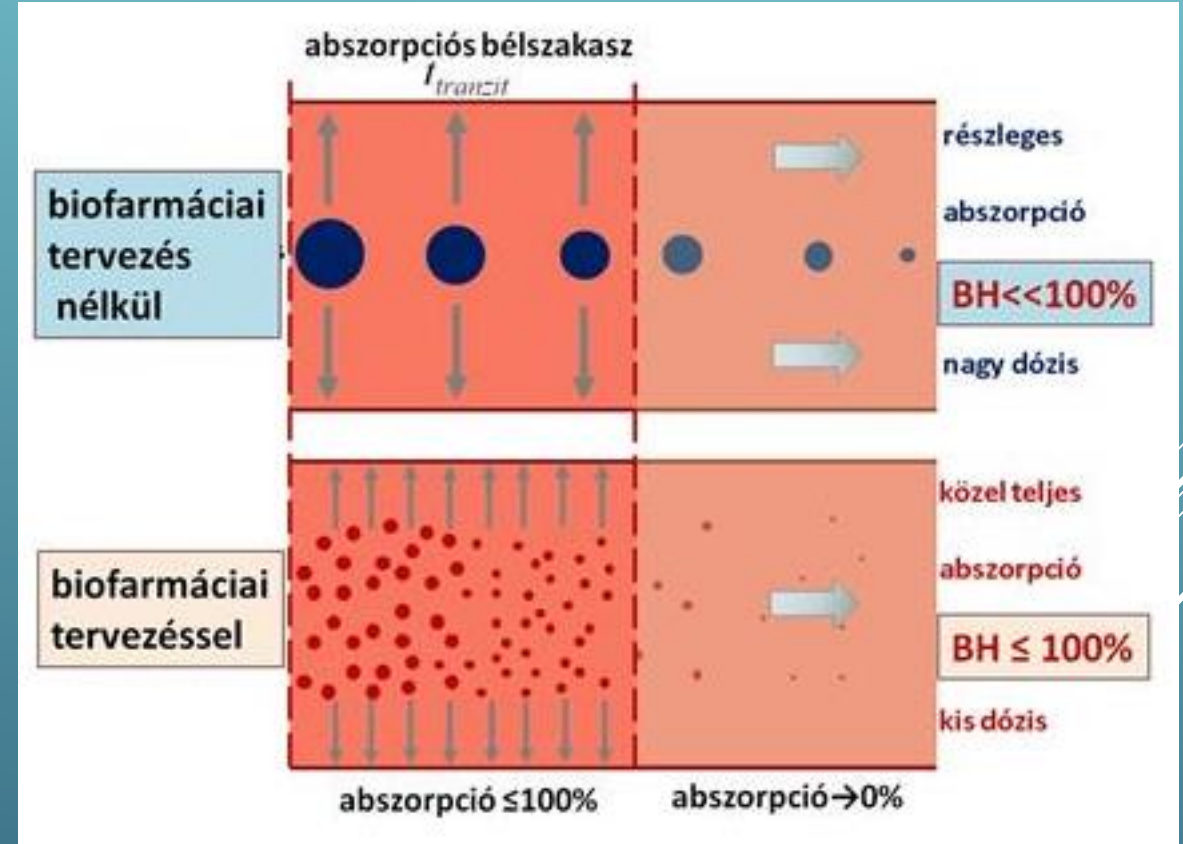
AZ OLDHATÓSÁG, OLDÓDÁSI SEBESSÉG, TRANZIT IDŐ

Oldatból gyorsabb az adszorpció, mert felszívódásra ,kész' állapotban vannak a molekulák.

T_{tranzit} – idő a teljes abszorpcióra

Ha csak részleges az oldódás:

- ▶ BH kicsi
- ▶ nagy dózis alkalmazása



OLDATOK ADAGOLÁSA

- ▶ Orálisan (pl. szájöblítők, ínykezelők)
- ▶ Perorálisan
- ▶ Dermálisan és transzdermálisan
- ▶ Szemészeti alkalmazás
- ▶ Fülészeti gyógyszerkészítmények (*Auricularia*)
- ▶ Orrüregben alkalmazott (nazális) gyógyszerkészítmények (*Nasalia*)
- ▶ Végbélben alkalmazott (rektális) gyógyszerkészítmények
- ▶ Hüvelyben alkalmazott (vaginális) gyógyszerkészítmények

A HA OLDHATÓSÁGA ÉS PERMEABILITÁSA

Biofarmaceutical Classification System - BCS


Osztály	Oldhatóság	Permeabilitás
I.	JÓ	JÓ
II.	ROSSZ	JÓ
III.	JÓ	ROSSZ
IV.	ROSSZ	ROSSZ

A HA OLDHATÓSÁGÁNAK ELŐSEGÍTÉSE

OLDHATÓSÁG NÖVELÉSE

- ▶ Kémiai módosítás
- ▶ Sóképzés
- ▶ Megfelelő kristálmódosulat (polimorf, amorf forma)

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE

- ▶ Szilárd diszperzió
 - ▶ Nanolizálás
 - ▶ Oldószerkeleg alkalmazása
 - ▶ Szolubilizáló szer alkalmazása
 - ▶ Komplexképzés
- 

OLDHATÓSÁG NÖVELTÉSE- SÓKÉPZÉS

A sóforma kiválasztása függ:

- ▶ Oldhatóság
- ▶ Higroszkópikus jellemző
- ▶ Stabilitás
- ▶ Toxikológiai tulajdonságok

$$\Delta G_{oldat} = \Delta G_{kation} + \Delta G_{anion} - \Delta G_{rács}$$

A megfelelő sóforma kiválasztása kísérleteken alapul, elméleti előrejelzés az oldhatóságra vonatkozóan nem lehetséges.

- ▶ Na, K, Ca, hidroklorid, metán-szulfonát (mezilát)
- ▶ Pl: efedrin → efedrin-hidroklorid, fenobarbitál → fenobarbitál-nátrium

OLDHATÓSÁG NÖVELTÉSE- SÓKÉPZÉS

A sóképzés lehetőségei

Bázis (HA)

- ▶ hidroklorid,
- ▶ mezilát
- ▶ acetát, fumarát, szukcinát, tartarát
- ▶ szulfát, foszfát, nitrát, karbonát

Sav (HA)

- ▶ Na^+ , K^+ , Ca^+
- ▶ trometamin

OLDHATÓSÁG NÖVEDELÉSE- KRISTÁLYMÓDOSULATOK

- ▶ Polimorfia
- ▶ Amorf vagy kristályos forma

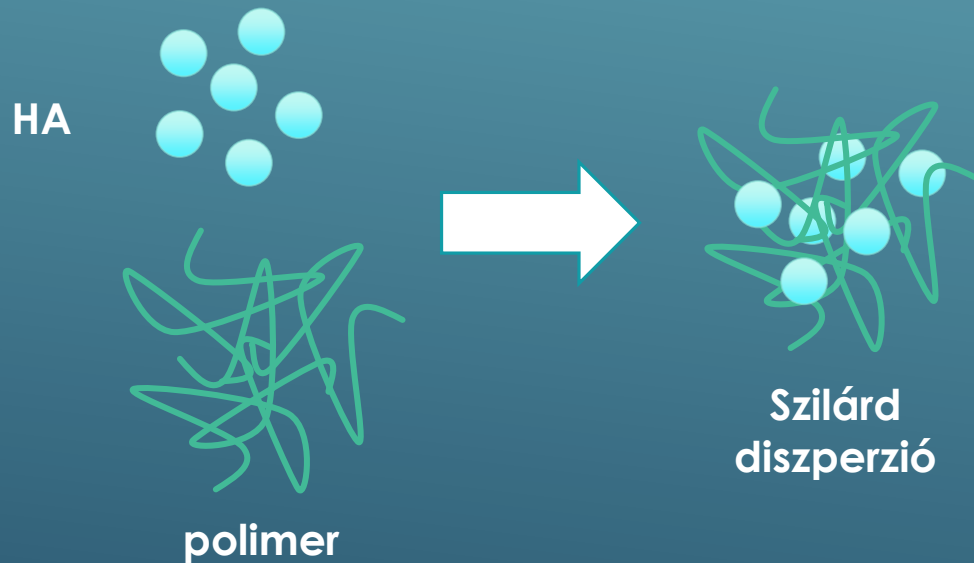
A kristálymódosulat meghatározza a hidratáció/szolvatáció folyamatát.



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZILÁRD DISZPERZIÓK

Szilárd diszperzió: HA diszpergálása hidrofil, szilárd oldószerben.

- ▶ Oldószer: különböző polimerek vagy polimer keverékek
- ▶ Adalékok: lágyító
- ▶ Előállításuk: olvasztásos technológia, oldószer elpárologtatás, spray szárítás



Jellemzői:

- ▶ HA amorf forma
- ▶ Hordozó hidrofil → vízoldékonyság növelése

↓
Jobb HA abszorpció

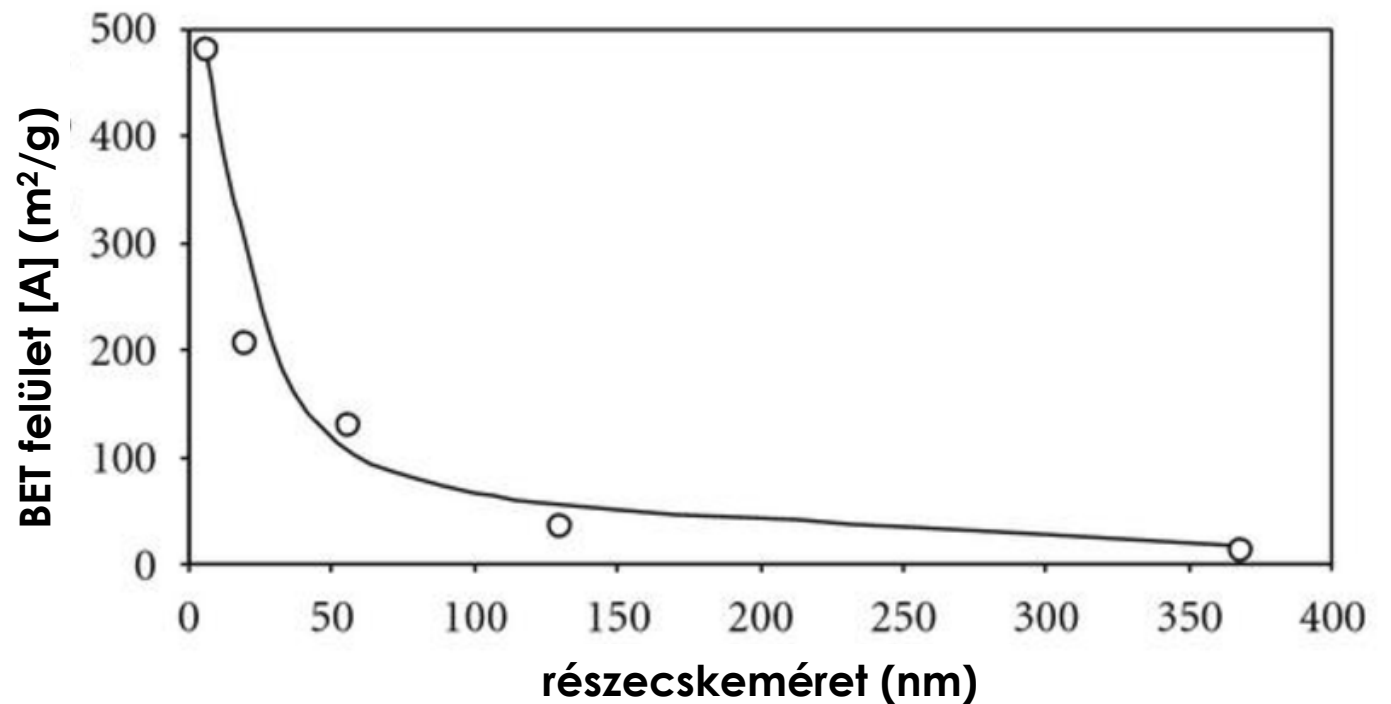
OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – NANOKRISTÁLYOK

Rossz vízoldhatóságú és/vagy alacsony biohasznosulású HA formulálására:

nanokristályok előállítása → megnövekedett fajlagos felület → nagyobb oldódási sebesség

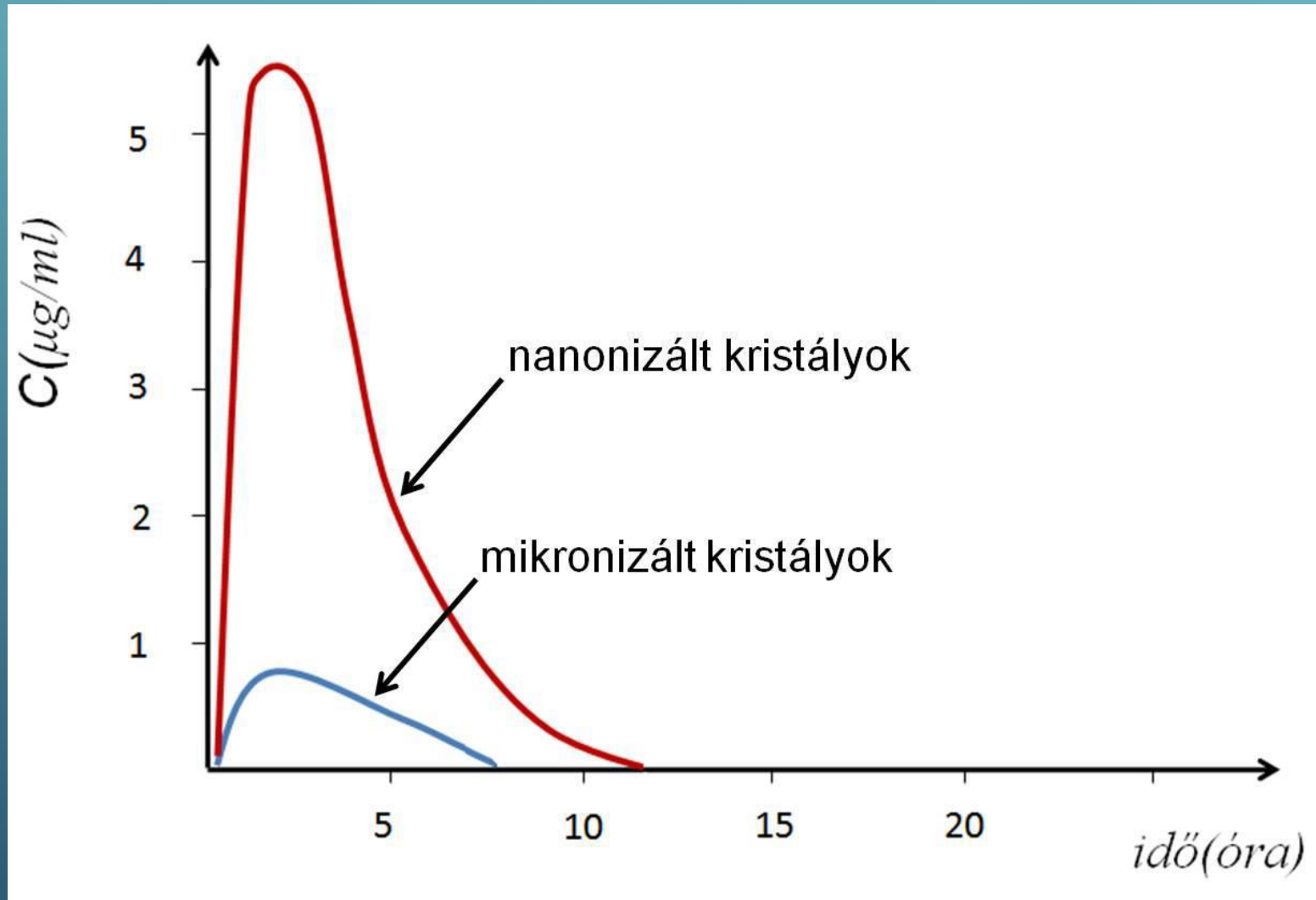
Módosított Noyes-Whitney
egyenleg (Nernst-Brunner)

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} \cdot (c_s - c)$$



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – NANOKRISTÁLYOK

Plazmaszint-idő görbék mikronizált és nanolizált kristályok esetén



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – OLDÓSZER ELEGYEK ALKALMAZÁSÁVAL

Leggyakrabban alkalmazott oldószerek

- ▶ ioncserélt víz, etanol, izopropil-alkohol, glicerin, propilén-glikol, PEG, olajok

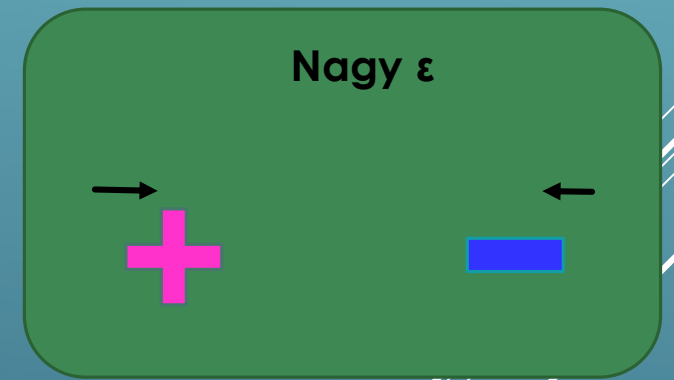
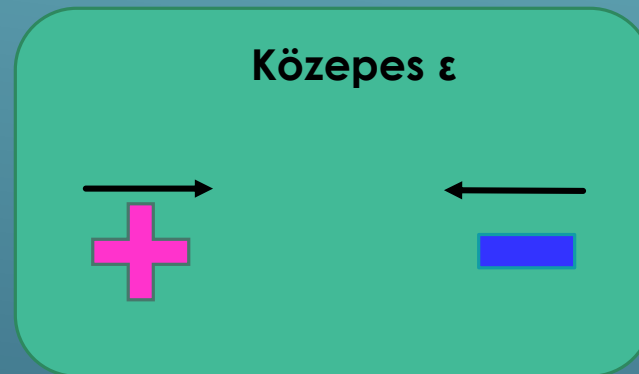
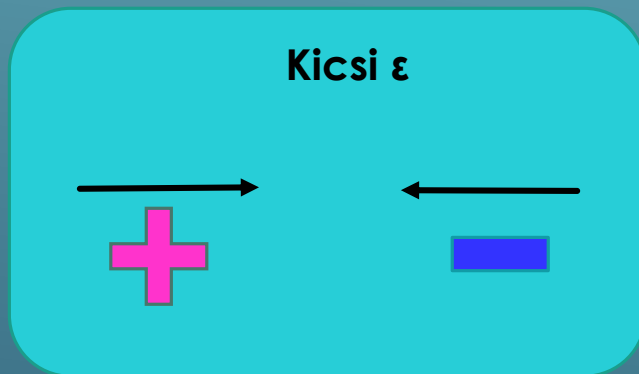
Koszolvensek

- ▶ Cél az oldhatóság növelése
- ▶ Alkoholok, szirupok
- ▶ Oldószer permittivitása változtatható
 - ▶ Permittivitás nő → poláros anyagok oldhatósága nő
 - ▶ Permittivitás csökken → apoláros anyagok oldhatósága nő
 - ▶ Az alkalmazott oldószerkelet permittivitása, és az oldott anyag koncentrációja közötti kapcsolat exponenciális összefüggéssel írható le.

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – OLDÓSZER ELEGYEK ALKALMAZÁSÁVAL

Az oldószer relatív permittivitásának hatása az ionok (oldandó HA) közötti vonzására.

Relatív permittivitás a dielektromos állandóval jellemezhető (ϵ).

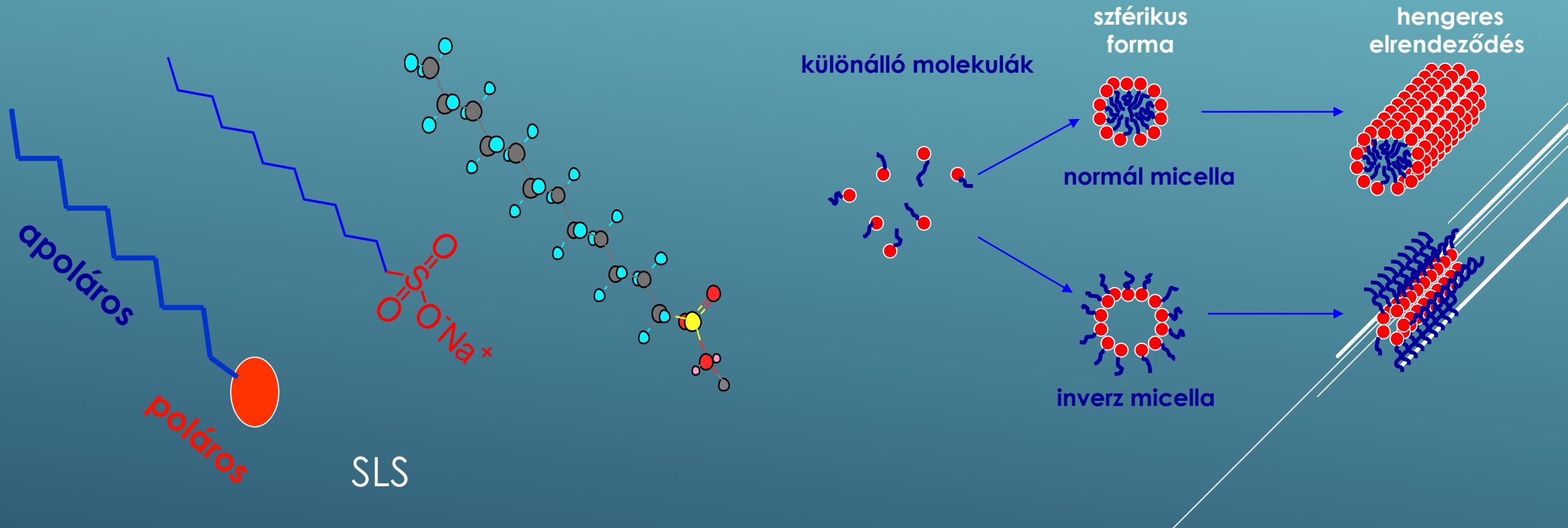


Poláros folyadék: $\epsilon > 15$ (pl.: víz, etanol, DMSO)

Apoláros folyadék: $\epsilon < 15$

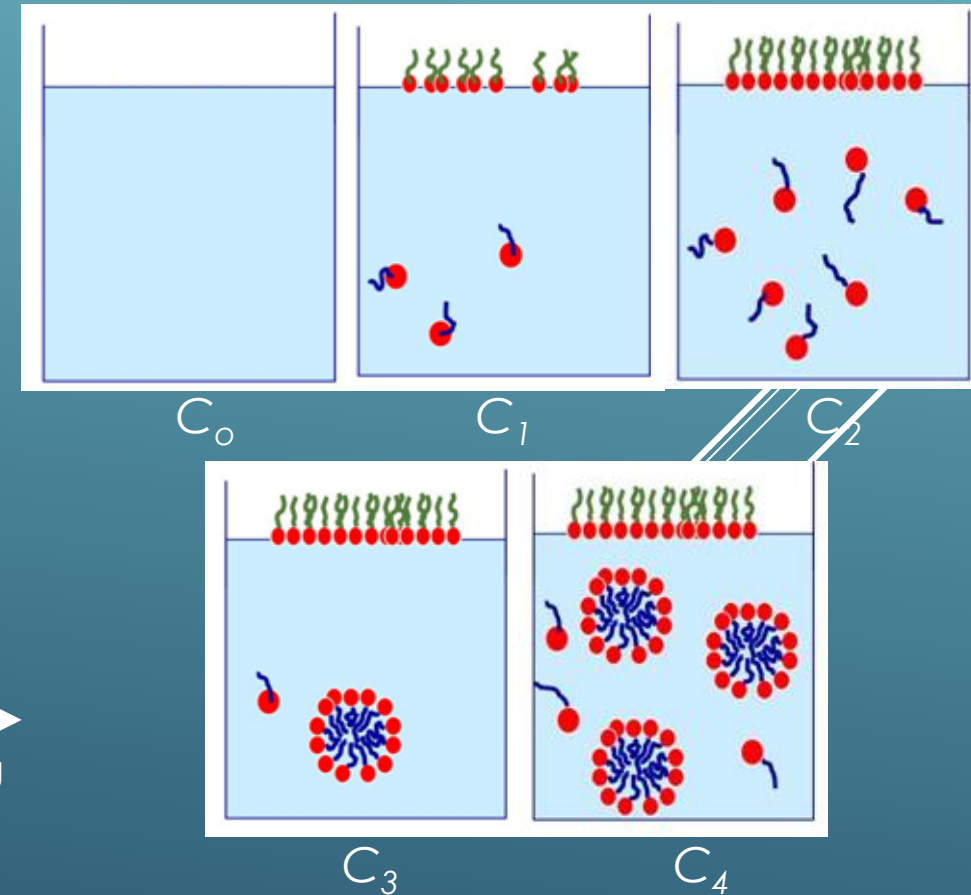
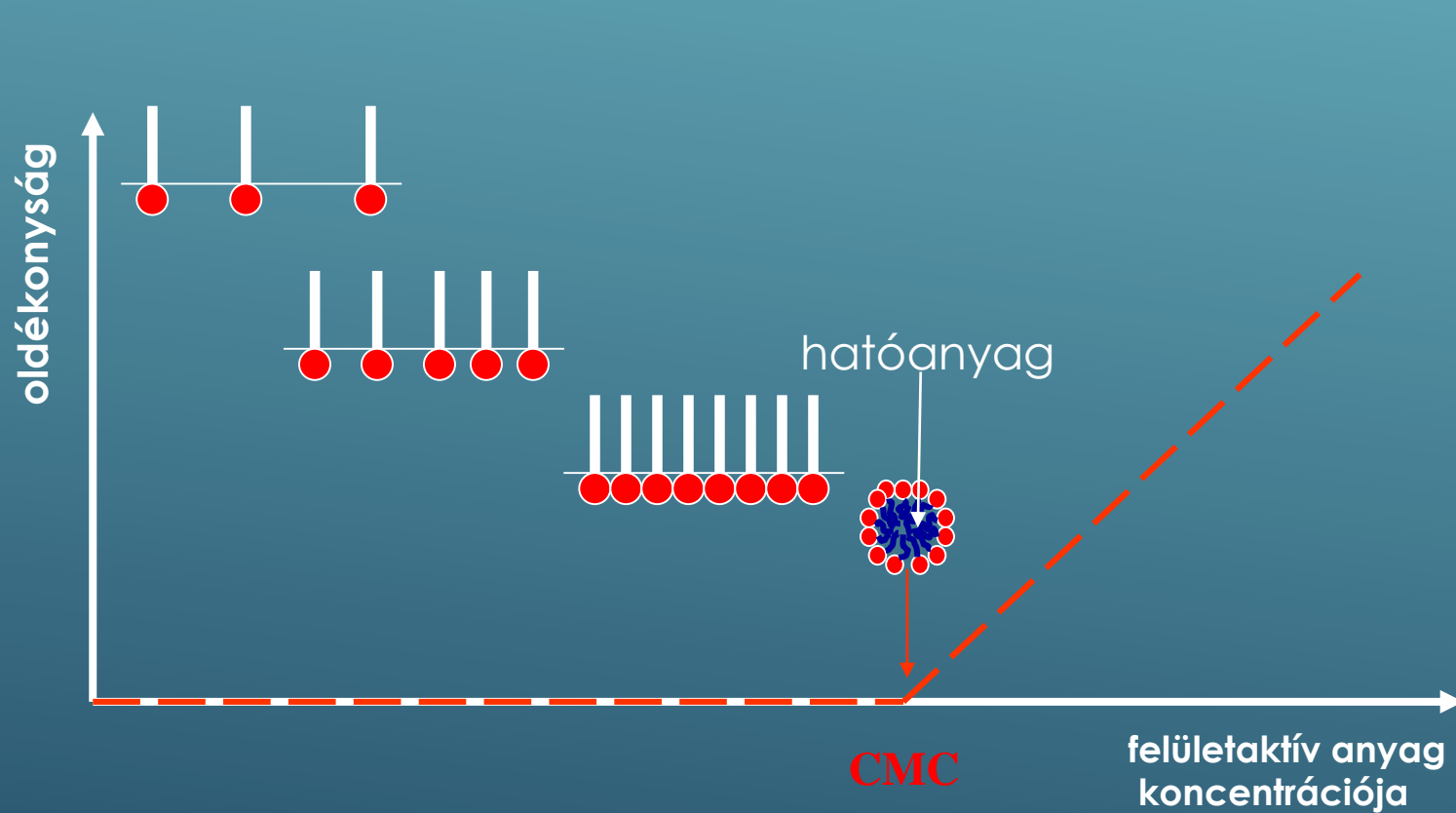
OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA

Leggyakrabban alkalmazott szolubilizálószer a felületaktív anyagok.



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA

Szolubilizációval, a rosszul oldódó anyagot micellába zárva az oldékonyság, ezzel a biológiai felhasználhatóság növelhető.



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA

A hatóanyag oldhatósága szolubilizáló szer jelenlétében:

$$S = pS_v + K_{msz} \cdot (c_{sz} - CMC)$$

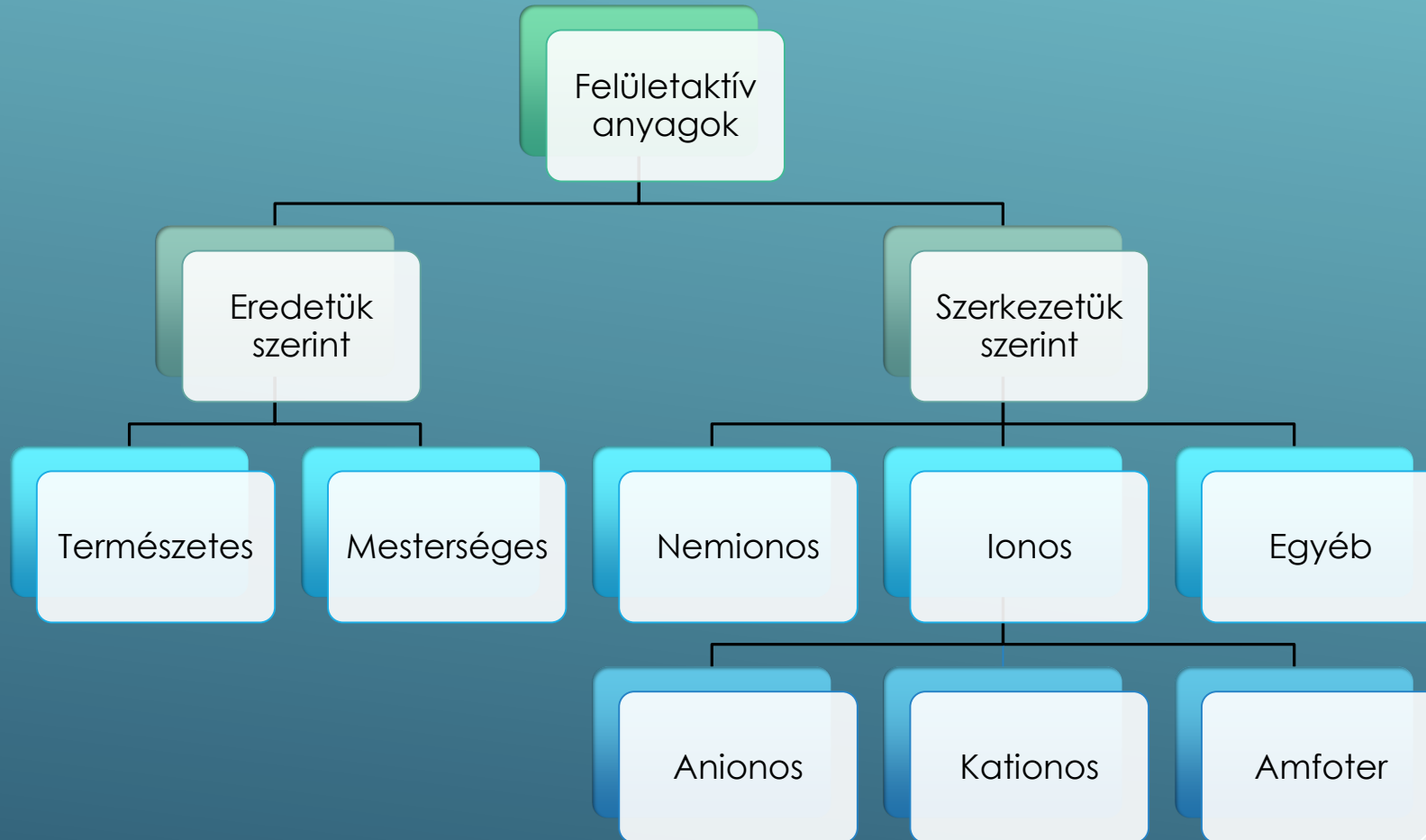
K_{msz} – micellák szolubilizáló képessége

c_{sz} – szolubilizálószer koncentrációja

p – felületaktív anyag oldhatóságra gyakorolt egyéb hatása

S_v - HA oldhatóság vízben

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA



OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA

HLB ÉRTÉK ÉS AZ OLDÉKONYSÁG KAPCSOLATA

Felületaktív anyag oldékonysága	HLB érték
Vízben nem oldódik/diszpergálódik	1-4
Vízben részlegesen oldódik/diszpergálódik	3-6
Diszperzió (tejszerű)	6-10
Kolloid oldat (enyhén zavaros/opálos)	10-13
Kolloid oldat (tiszta)	> 13

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – SZOLUBILIZÁLÓSZER ALKALMAZÁSA

HLB ÉRTÉK ÉS A GYÓGYSZERTECHNOLÓGIAI ALKALMAZÁS KAPCSOLATA

Alkalmazás	HLB érték
Habzásgátló	1-3,5
V/O emulgens	3,5-8
Nedvesítő szer	7-9
O/V emulgens	8-16
Mosószer	13-16
Szolubizáló szerek	16-40

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – KOMPLEXKÉPZÉS

Komplexek típusai:

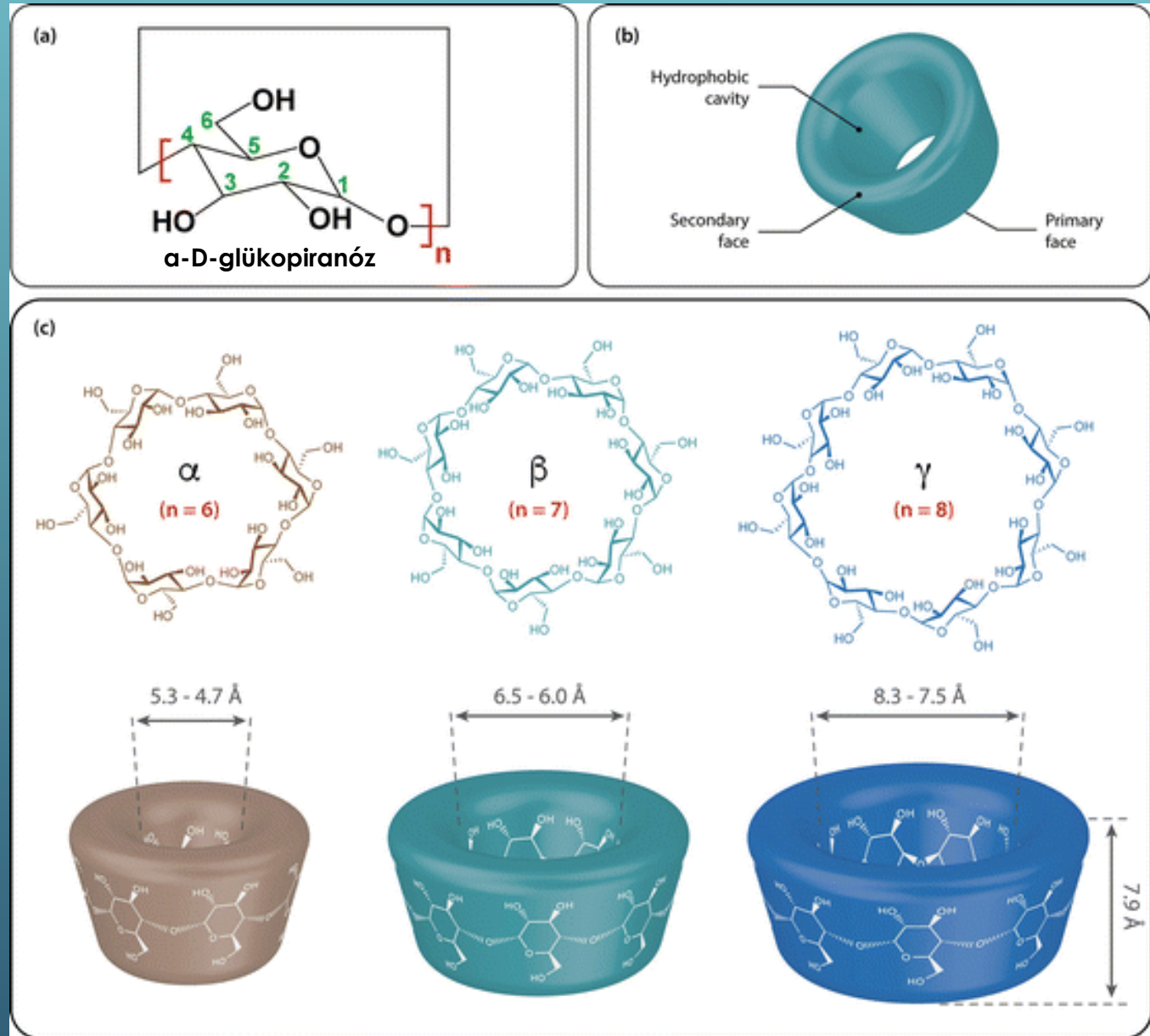
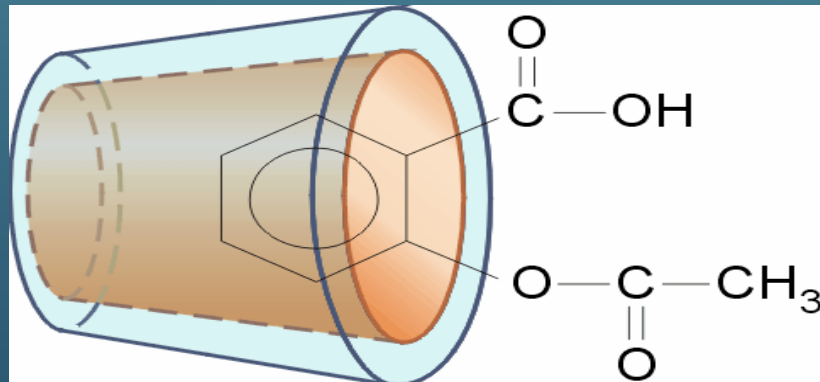
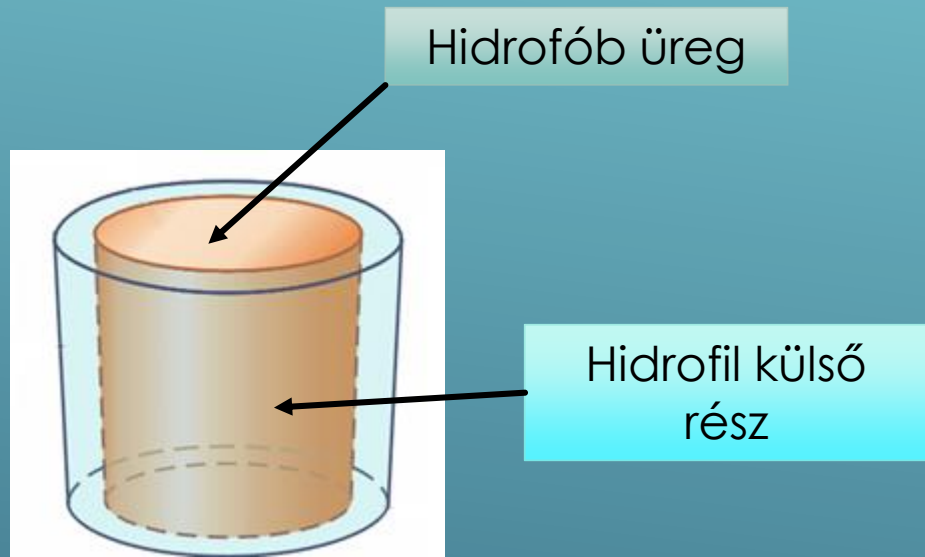
- ▶ szervesetlen komplexek
 - ▶ Kelát komplexek (Pb, Hg, As mérgezés)
 - ▶ Vízoldhatóak
- ▶ „laza komplexek”
 - ▶ Hidrotróp anyagokkal képzett komplexek
 - ▶ H-híd képzéssel kialakított komplexek (OH, NH csoportok)
- ▶ „molekuláris komplexek”
 - ▶ polimerek
- ▶ Zárványképzés – asszociációs molekulakomplex
 - ▶ ciklodextrinek

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – HIDROTRÓP ANYAGOK

A hidrotróp anyagok egy- és többértékű alkoholok, és ezek származékai (éterek, észterek). Az oldódást segítik:

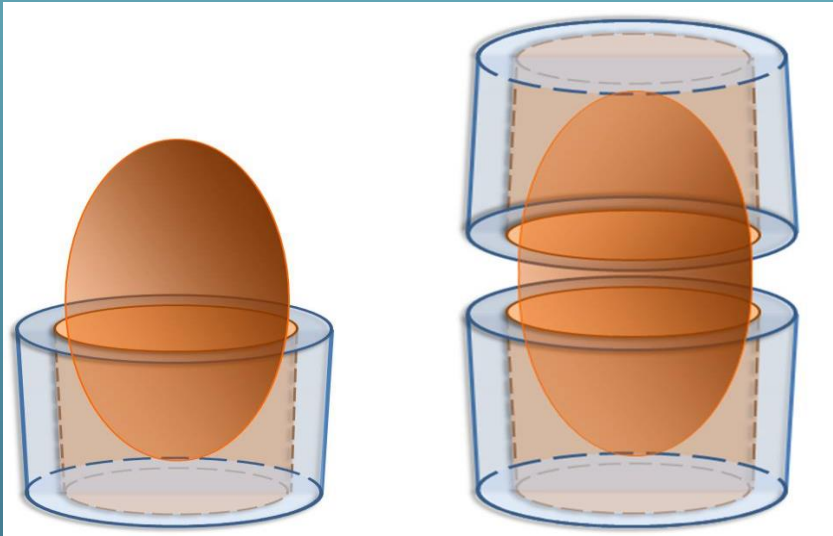
- ▶ Laza komplexképződéssel, hidrogén híd kötések kialakításával,
 - ▶ határfelületi feszültség csökkentésével,
 - ▶ permittivitás változtatásával.
-
- ▶ teobromin + Na-acetát
 - ▶ oxitetraciklin + szalicilát, oxitetraciklin + benzoát
 - ▶ teofillin + Na-szalicilát
 - ▶ koffein + Na-benzoát

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – CIKLODEXTRINEK



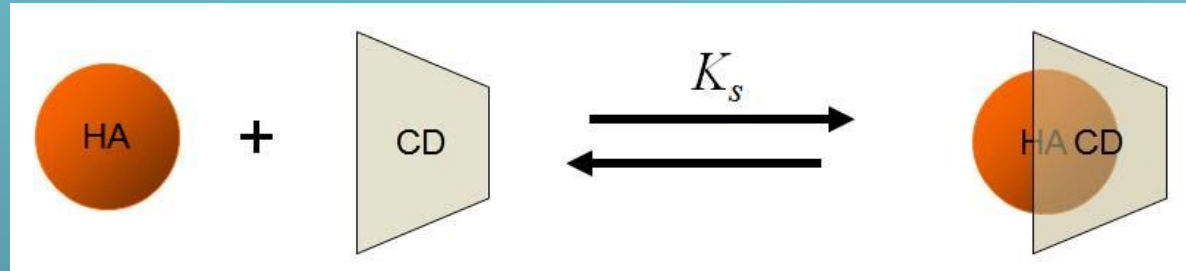
OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – CIKLODEXTRINEK

HA : ciklodextrin



1:1

1:2



$$K_{1:1} = \frac{[HA_{komplex}]}{[HA_{szabad}] \cdot [CD_{szabad}]}$$

$[HA_{komplex}]$ – HA koncentrációja a komplexben

$[HA_{szabad}]$ – a szabad hatóanyag koncentrációja

$[CD_{szabad}]$ – a szabad ciklodextrin koncentrációja

$K_{1:1}$ – komplex stabilitási állandó

OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – CIKLODEXTRINEK

A hatóanyag megnövekedett teljes oldhatósága 1:1 arányú komplexképzés esetén:

$$S_t = S_0 + \frac{K_{1:1} \cdot S_0}{1 + K_{1:1} \cdot S_0} \cdot [CD_{\text{össz}}]$$

S_t – a hatóanyag oldhatósága **ciklodextrin jelenlétében**

S_0 – a hatóanyag oldhatósága **ciklodextrin nélkül**

$[CD_{\text{össz}}]$ – a ciklodextrin teljes koncentrációja az oldatban

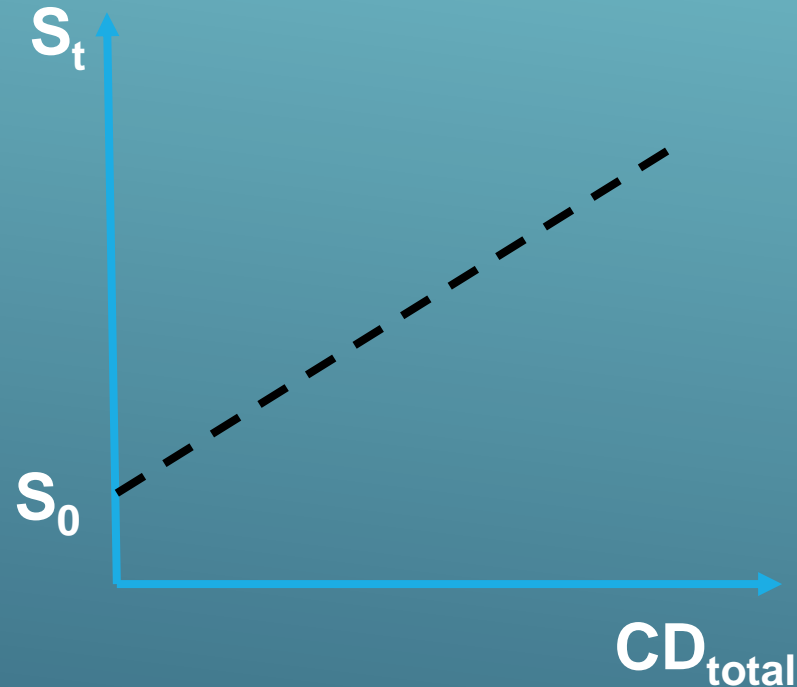
OLDÓDÁSI SEBESSÉG NÖVELÉSE – CIKLODEXTRINEK

Komplex stabilitási állandó meghatározása Higuchi-Connors szerint

$$S_t = S_0 + \frac{K_{1:1} S_0}{1 + K_{1:1} S_0} \cdot [CD_{\text{össz}}]$$

$$S_t = S_0 + R[CD_{\text{össz}}]$$

$$K_{1:1} = \frac{R}{S_0(1 - R)}$$



$K_{1:1}$ – komplex stabilitási állandó

R – egyenes meredeksége

S_0 – oldhatóság értéke az $x=0$ értéken (CD koncentráció=0!)

A HATÓANYAG KIOLDÓDÁSI SEBESSÉGE

Hixson-Crowell egyenlet:

$$m_t^{\frac{1}{3}} - m_0^{\frac{1}{3}} = k \cdot t$$

m_0 – a HA mennyisége a gyógyszerformában
 $t=0$ időpontban

m_t – a HA mennyisége a gyógyszerformában
 t időpontban

k – sebességi állandó

Higuchi-Hiestand korreláció:

$$r^2 = r_0^2 - \frac{2Dc_s}{\rho} \cdot t$$

r_0 – a diffúziós réteg átmérője

D – diffúziós együttható

c_s – a diffúziós rétegben lévő,
részecskéket körülvevő koncentráció
értéke

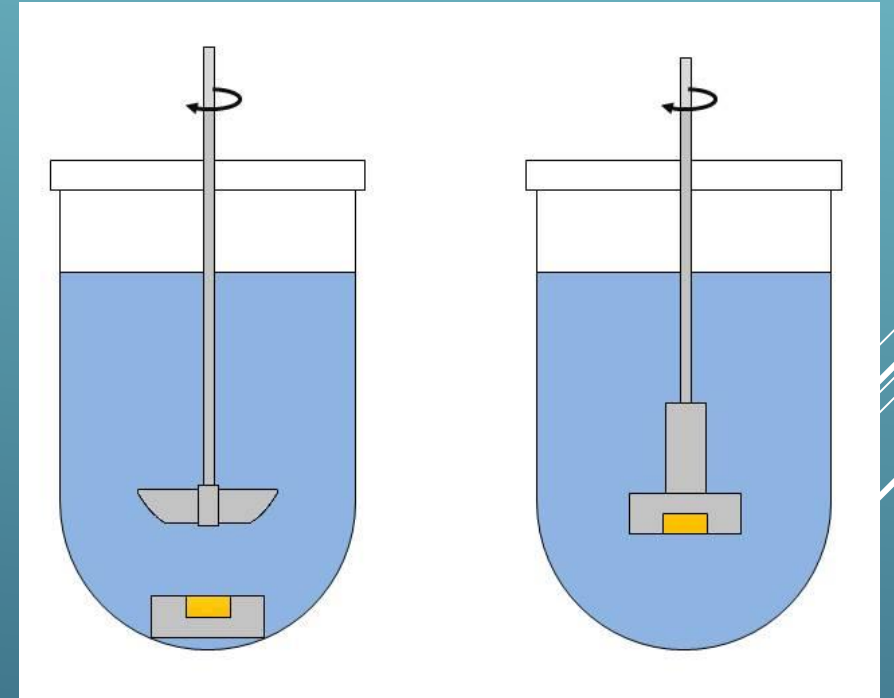
ρ – sűrűség

A HATÓANYAG KIOLDÓDÁSI SEBESSÉGE

Az oldás műveletét alkalmazzuk a gyógyszerkészítmények HA leadás vizsgálatánál.

Standard körülmények között:

- ▶ A vizsgálatot a gyógyszerkönyvben előírt alakú és méretű kioldóedényben végezzük.
- ▶ Meghatározott és megfelelően elhelyezett keverőkkel (lapátos, forgó kosaras).
- ▶ Szabályozott fordulatszámmal,
- ▶ a biológiai közegben megfelelő térfogatú, hőmérsékletű, összetételű és pH értékű kioldóközegben.



VALÓDI OLDAT VS. KOLLOID OLDAT

A kolloid oldatok átmenetet képeznek a valódi oldatok és a durva diszperz rendszerek között.

A kolloidális diszperz rendszerek az elosztatott részecskék típusa szerint lehetnek:

- ▶ **Szolok:** folytonos közegben diszpergált, jól definiált felülettel határolt részecskék ($1 < d < 500 \text{ nm}$)
- ▶ **Asszociációs kolloidok oldatai:** amfipatikus molekulák micellákká történő csoportosulása
- ▶ **Makromolekulás kolloidok:** a folyadékban diszpergált részecskék mérete $d < 100 \text{ nm}$ mérettartomány alatt van. Pl.: fehérjék, polimerek oldatai.

Előállításuk:

- ▶ Durva diszperz rendszerekből aprítással
- ▶ Valódi oldatokból precipitációval, kondenzációval

A gyógyszerészeti gyakorlatban a kolloidálisan oldódó anyagokat először vízben duzzasztjuk, majd lassú keverés közben melegítjük.

OLDÁS MŰVELETE

Közi termékek előállításához:

- ▶ Törzsoldatok készítése
- ▶ Oldatok kenőcskészítése
- ▶ Oldatok granuláló folyadékok készítése
- ▶ Szirupok előállítása
- ▶ Nyákok, szuszpenziók stabilizálása

Oldás a gyakorlatban:

- ▶ Gyógyszertárban:
 - ▶ Főzőpohárban keverőbottal vagy mágneses keverővel
 - ▶ Patendulában: kis mennyiségek esetén, pisztillussal történő aprítás és oldás
- ▶ Iparban:
 - ▶ Motoros keverővel ellátott üvegedényben vagy acél tartályban

ÖSSZEFOGLALÁS

A HA biofarmáciai tulajdonságát alapvetően meghatározó tényezők:

- ▶ Oldhatóság
- ▶ Oldódási sebesség – **Noyes-Whitney egyenlet!**
- ▶ Ionos-nem ionos forma: diffúzió, membrán permeabilitás

A HA oldhatóságát/oldódási sebességét kedvezően befolyásoló lehetséges módszerek.

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

