

Szabályozott átteresztőképességű polimerek a gyógyítás szolgálatában

Tárgyszavak: védőruha; féligáteresztő réteg; PTFE; PUR; SARS vírus; szabályozott hatóanyag-leadás; gyógyszergyártás; gyógyszerhordozó.

A műanyagok egészségügyi és gyógyászati alkalmazásának bemutatásakor általában az orvosi eszközökről, az implantátumokról vagy protézisekről és az orvosi eszközök vagy gyógyszerek csomagolásáról esik szó. A következőkben két meglehetősen ismeretlen alkalmazási területet mutatunk be: a fertőzések elleni féligáteresztő orvosi védőruhákat és a gyógyszereket a szervezetben fokozatosan adagoló gyógyszerkapszulákat. Mindkét alkalmazás azon alapul, hogy bizonyos polimerek átteresztőképességét szabályozni lehet, és ezáltal nem kívánatos anyagok, mikroorganizmusok behatolását meg lehet gátolni, vagy éppen ellenkezőleg, bizonyos anyagok – pl. gyógyszerek hatóanyagát – folyamatosan, meghatározott ütemben lehet adagolni a szervezetben.

Féligáteresztő műanyagréteg az orvosi védőruhában

A vegyszerekkel szemben védő ruhák rétegei lehetnek át nem eresztő, átteresztő, átteresztő–elnyelő és szabályozott átteresztőképességű anyagok. Az *át nem eresztő anyagok* visszatartanak mindenféle aeroszolt, folyadékot és gőzt. A zárás azonban kétirányú, és az ilyen védőöltözetet viselő személy testfelületéről nem tud eltávozni a nedvesség, ami hosszabb távon nagyon kényelmetlen. Ilyen tulajdonságú pl. a butilkaucsuk és a polietilén. Az át nem eresztő védőruhában nagyon rossz a hőháztartás, és nagy az esélye a termikus túlterhelésnek. Az *áteresztő anyagok* (pl. a hagyományos textíliák) átengedik a folyadékokat és a gőzöket is. Ha ezeket megfelelő felületkezeléssel, védőrétegekkel kombinálják, már kielégítő védelmet lehet kapni. A felületkezelés vonatkozhat a felületi feszültség megváltoztatására, a szivárgási sebességre vagy elektrosztatikus módosításra. Az *áteresztő–elnyelő anyagok* a gőzfázisú szennyeződésekkel szemben nyújtanak védelmet, amennyiben elnyelik azokat, miközben áthatolnak a textilen. Ezek az anyagok azonban nem nyújtanak kielégítő védelmet aeroszollokkal és folyadékokkal szemben. Az átteresztő–elnyelő anyagok között vannak olyan jól ismert adszorbensek, mint az aktív

szén vagy a zeolitok. A szabályozott áteresztőképességű anyagokat főként úgy képezik ki, hogy megakadályozzák a káros anyagok behatolását, de lehetővé teszik a vízgőz áramlását a védőrétegen keresztül. Erre példa a duzzasztott poli(tetrafluor-etilén) (PTFE) membrán.

Új védőruhákkal a SARS kórokozói ellen

A kínai SARS járvány kitörése után az egészségügyi személyzet eleinte polietilénfóliával bélelt textil védőruhákat hordott, de ez súlyos hőterhelési problémákat eredményezett, ezért kifejlesztettek két eljárást is kombinált poli(tetrafluor-etilén)/poliuretán (PTFE/PUR) membránok készítésére. A védőruhák alaptextiljét poli(etilén-tereftalát) (PET) szálból szőtték.

Szövéskor a PET szálak közé villamosan vezető szerves szálakat kevertek (egy vezető szálat alkalmazva 1,5 cm-enként), majd a textíliát antibakteriális, végül víz- és olajtaszító szerrel kezelték.

A PTFE/PUR fóliát több lépésben készítették el. A duzzasztott PTFE port emulziós polimerizációval állították elő. 20% olaj kenőanyag hozzáadásával 13 mm átmérőjű rúddá extrudálták, majd a rudat hengerek között lemezzé alakították. A lemezt 200 °C-on hengerekkel nyújtották, aminek során az olaj elpárolgott. Az így létrejött, gyártásirányban megnyújtott PTFE-alaplemezt hőkezeléssel stabilizálták, hogy a későbbiekben ne zsugorodjon. A PET szövetet laminálták a PTFE membránnal, végül az egészet PUR oldattal vonták be.

Az így kialakított védőréteget sokoldalúan jellemezték. Mérték a nedvesítési szöveget, a vízgőzáteresztő képességet (GB/T 12704-91 vagy ASTM E96 B módszer, g/24h m² egységben). A mechanikai stabilitást lefejtési szilárdsággal jellemezték. A felületi morfológiát aranygőzölés után pásztázó elektronmikroszkópiával vizsgálták. Mérték az antisztatikus és az antibakteriális jellemzőket is. Az utóbbit az alábbi képlettel számolták:

$$Y = (A - B) / A \cdot 100\%$$

ahol A az összehasonlító felületen mért baktériumkoncentráció, B a vizsgált felületen meghatározott baktériumkoncentráció. A méréseket *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, és *Candida albicans* törzsekkel végezték. A vírusokkal szembeni áthatolhatatlanságot a WSB58-2003 módszerrel mérték poliomyelitis vírusokkal, 24 °C-on, 65% relatív páratartalom mellett, 4 órás várakozás után. A folyadékban mért áteresztőképességet vizsgálták légköri és negatív nyomás mellett is. A 99%-os visszatartást (hatékony-ságot) már elfogadhatónak ítélték. A vérrel szembeni áteresztőképességet „mesterséges vérrel” (Tween 80) vizsgálták.

A védőruha jellemzői

A beépített antisztatikus (vezető) szálak révén a PET szöveten fellépő sztatikus töltéssűrűség eredeti állapotban 1,5 C/m² és 50 mosás után is csak

2,5 C/m² volt. Ez a kitűnő antisztatikus tulajdonság megakadályozza, hogy a baktériumok megtapadjanak a védőruhán. Az *antibakteriális jellemzőket* az 1. táblázat foglalja össze. A jobb tulajdonságok érdekében a JAM-Y1 jelzésű antibakteriális hatóanyagot a szokott 3% helyett 6%-os koncentrációban használták. A kezelés hatékonyan megakadályozza a baktériumok szaporodását a védőruha felszínén.

1. táblázat

Az eredeti PET-szövet és a kezelt szövetek antibakteriális tulajdonságai

Minta	Baktérium	Antibakteriális hatékonyság
PET-szövet	<i>Staphylococcus aureus</i>	0
	<i>Escherichia coli</i>	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0
	<i>Candida albicans</i>	0
PET szövet PTFE/PUR védőbevonattal, eredeti állapotban	<i>Staphylococcus aureus</i>	95
	<i>Escherichia coli</i>	100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	96,7
	<i>Candida albicans</i>	99,9
PET szövet PTFE/PUR védőbevonattal, 50 mosás után	<i>Staphylococcus aureus</i>	92,5
	<i>Escherichia coli</i>	100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	94,4
	<i>Candida albicans</i>	93,3

A PTFE membrán és a PUR bevonat közti *lefejtési szilárdság* nagyságát befolyásolja a felhordásnál alkalmazott oldószer felületi feszültsége, ill. a nedvesítési szög. A 2. táblázat foglalja össze az alkalmazott oldószerek tulajdonságait ill. a kapott lefejtési szilárdságot. A dimetil-formamid (DMF) ugyan jó oldószere a PUR-nak, mivel azonban nem jól nedvesíti a PTFE-t, alkalmazása által kicsi a lefejtési szilárdság. Végül az acetone oldószer használata mellett döntöttek. Amint azt a 3. táblázat mutatja, a vízgőzáteresztő képesség csökken a PUR réteg vastagságával. Az így kapott áteresztőképesség azonban elég ahhoz, hogy a kombinált fóliával készült védőruházat kényelmesen hordható legyen.

A mesterséges vér áteresztése is a szabvány által előírt határokon belül maradt. A víz- és olajtaszító tulajdonságok miatt a vér nem fogja meg a szövetet, de ha odakerülne is, a PTFE membrán meggátolja annak az emberi bőrre való eljutását. A vírusszigetelő képesség is jobb volt 99%-nál, még 15-szöri mosás után is.

2. táblázat

A PTFE membrán bevonásánál használt oldószerek nedvesítési jellemzői és a felhordott PU membrán lefejtési szilárdsága.
(DMF = dimetil-formamid, MEK = metil-etil-ke-ton, AC = aceton, EtOAc = etil-acetát, T = toluol)

Oldószer	Egység	DMF	MEK**	AC**	EtOAc**	T**
Nedvesítési szög	°	92	nedvesít	nedvesít	nedvesít	nedvesít
Felületi feszültség	$\times 10^{-3}$ N/m	35,20	26,90	23,70	23,75	25,75
Lefejtési szilárdság*	N/2,5 cm	2,5/2,7	4,9/52	5,1/5,1	4,7/4,8	5,3/4,9

* Az első érték hossz-, a másik keresztirányban mérve.

** A felhordáshoz használt oldószereket 1:1 tömegarányban DMF-dal hígították.

3. táblázat

Az egyes rétegek és a teljes védőtextil vízgőzáteresztő képessége ($\text{g}/24 \text{ h} \cdot \text{m}^2$ egységben) különböző vastagságú PUR membrán mellett

PUR membrán vastagsága, μm	PUR membrán	PTFE/PUR membrán	laminált textil*
10	17 290	16 532	13 498
15	16 587	14 312	12 398
19	15 421	12 780	11 496
22	13 496	12 341	11 120

* Egy szőtt textilt kötöttek a PTFE membránhoz, majd bevonták PU oldattal

A védelem mechanizmusa

A kiszűrendő részecskék jellemző méreteit a 4. táblázat mutatja. A különböző membránok kombinációjával végzett kiválasztás viszonylag új technológia, amelybe most már beletartozik a mikroszűrő membránok alkalmazása is. A SARS vírus mérete 80–120 nm. Mivel a PTFE membrán pórusmérete 250 nm, azzal a vírus nem választható el a levegőtől – ezért van szükség a PUR bevonatra is. A PUR bevonat nem pórusos, de képes a testből párolgó víz továbbítására a PTFE membrán felé, ahol az elpárologhat. Ezzel a kombinált membrán képes a SARS vírus kívül tartására, mégsem jelent kellemetlen viselkedést. A SARS vírusok egy része adszorbeálódhat a PTFE membrán pórusainak belső falán is, de a „zárást” a tömör PU réteg biztosítja.

A különböző veszélyes anyagok/élőlények jellemző
mérettartományai

Részecske	Méret, nm
Növényi és állati mikróbák	1 000–10 000
Baktériumok	300–10 000
Olajcseppek	100–10 000
Aeroszol	100– 1 000
Vírus	30– 300
Fehérje ($10^4 - 10^6$ móltömeg)	2– 10
Enzim ($10^4 - 10^5$ móltömeg)	2– 5
Bakteriofág (300-1000 móltömeg)	0,6– 1,2
Szerves molekula (30-500 móltömeg)	0,3– 0,8
Szervetlen részecske (10 – 100 móltömeg)	0,2– 0,4
Víz (18 móltömeg)	0,2

A fenti elven működő védőruházatot hordták Kína legtöbb kórházában 2003 májusában és júniusában, és ennek köszönhetően az orvosok és ápolók nem is fertőződtek meg a SARS vírussal.

Hatóanyagot célba juttató polimer gyógyszerhordozók fejlesztése Indiában

Az indiai Karnatak Egyetem Polimertudományi Tanszékén aktív kutatómunkát végeznek a polimeralapú gyógyszerhordozó eszközök fejlesztésére. A *polimerek segítségével elsősorban a szabályozott felszívódásra szánt (CR) gyógyszereknél van szükség.* CR rendszereket kidolgoztak cellulózzsármazékokra, valamint különböző hidrogélrendszerekre építve, amelyek között vannak természetes és mesterséges alapúak. Egyre fontosabbak a biológiailag lebomló poliészterek, de sokat foglalkoznak keményítő-, kizotán-, alginátalapú stb. rendszerekkel is.

Guargumialapú mátrixok

Az egyik fejlesztés során *guargumi (GG) alapú mikrogömböket* állítottak elő háromféle hatóanyaggal, és készültek poli(vinil-alkohol) (PVAI)/GG alapú egymásba hatoló térhálós szerkezetű CR rendszerek is. A hatóanyag bevitelére két módszert is használtak: vagy már térhálósítás előtt adták a hatóanyagot a gélesítendő rendszerhez, vagy a térhálósított gömböcskéket telített gyógy-

szerooldatba helyezték víz-az-olajban (w/o) emulziós technika segítségével. A mikrogömböket glutáraldehiddel térhálósították, *a keletkező részecskék 260–310 µm átmérőjűek voltak. A mikrokapszulációs hatásfok 20–60% között változott.* A hatásfok javult a hatóanyagoldat töménységével és csökkent a térhálósítás mértékével. A kioldódást 6,8-as pH-jú foszfátpufferben vizsgálták, és nem Fick jellegű diffúziót tapasztaltak. A leadási görbék jellege függ a részecskék hatóanyag-tartalmától és a térháló sűrűségétől is. A 30% hatóanyag-tartalmú részecskékből pl. lassúbb volt a kioldódás, mint a 20%-osokból, ami azzal magyarázható, hogy a koncentrált hatóanyag kristályos doméneket képez a mátrixban.

Akrilamiddal ojtott guargumi mikrogömbök

A guargumi mikrogömbök ojtását akrilamiddal szabad gyökös oldatos polimerizációval végezték cérium-ammónium-nitrát iniciátorral. A térhálósítás glutáraldehiddel történt. A hatóanyagot itt is vagy térhálósítás előtt, vagy térhálósítás után vitték be a mikrogömbökbe. A pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat sima felszínű, porózus gömböket mutatott. *A szemcseátmérők 400–600 µm között változtak a térhálósító mennyiségétől függően. A térhálósító mennyiségének növekedésével csökkent a részecskeátmérő. Ha a hatóanyagot térhálósítás előtt adták a gélhez, 90%-os mikrokapszulációs hatásfokot kaptak.* Ha utána, akkor az eredmény függ az alkalmazott hatóanyag és a térhálósító mennyiségétől. A hatóanyag-leadás kinetikája más volt akkor, ha szárított mikrogömbökből indultak ki és más, ha a gömböcskék már eredetileg is vízben duzzasztottak voltak. Ha a duzzadás is a vízben következett be, a leadási görbe két különböző sebességű szakaszból állt.

Két hatóanyag kipróbálásakor az amidcsoportok részleges hidrolízisével ($\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$) a mikrogömböket pH-érzékeny tettek: a duzzadás jóval nagyobb volt lúgos közegben, mint savas közegben. A reológiai vizsgálatok tipikus polielektrolitjellegű viselkedésre utaltak. A diffúzió sebessége és jellege ugyancsak függött a pH-tól, hiszen itt relaxáció által vezérelt diffúziós folyamatokról van szó.

Cellulózszármazék-alapú szabályozott leadású gyógyszerformák

Az etil-cellulózzal, a cellulóz-acetátról és a cellulóz-propionátról ismert, hogy jó filmképzők, és mindegyiket felhasználják CR gyógyszerformák kialakításában. Az indiai kutatók olaj-a-vízben (o/w) emulziót képeztek, majd az oldószer extrakcióval és párologtatással távolították el, és így ibuprofen hatóanyagot tartalmazó mikrogömböket képeztek cellulóz-acetátból. Ennek során optimalizálták az oldószer összetételét, az emulgeálószer mennyiségét és a keverés sebességét. Az optimalizálás során kísérlettervezést használtak, line-

áris regresszióval kiegészítve. *A mikrokapszulációs hatásfok 73–98%-os volt.* Az oldószer összetétele (az acetón mennyisége) befolyásolta a mikrogömbök méretét, amelyek a hatóanyagot 8 óra alatt adták le, nem Fick jellegű kinetikával. A statisztikai analízis kimutatta, hogy az oldószer összetétele és az emulgeálószer koncentrációja hatással van a leadási jellemzőkre.

Biodegradálható mikro- és nanorészecskék

A biodegradálható mikrogömböket egyre gyakrabban alkalmazzák a lassú leadásra szánt hatóanyagok hordozójaként. Már ma is több ilyen jellegű termék van a piacon, pl. *Depot, Technosphere, Prolese* márkanéven. A polilaktid/glikolid (PLGA) típusú kopolimerek a szövetekkel összeférhetők, szájon át bevehető és beültetési terápiaira is alkalmasak. *Az egyik fontos célkitűzés a mikrogömbök előállításához használt oldószer felváltása környezetkímélőbb termékekkel.* A klórtartalmú oldószereket (diklór-metán, kloroform), amelyeket a w/o emulziós technikában alkalmaznak, megpróbálták etil-acetátra kicserélni, amely bizonyos mértékig [8,1 % (V/V)] elegyedik vízzel. A keletkező mikrogömbök mérete és morfológiája természetesen függött az emulgeálás és az oldószer-eltávolítás módszerétől. Magasabb hőmérsékleten vagy nagyobb viszkozitású polimert használva nagyobb gömböcskéket kaptak. A gyógyszerleadás kinetikája attól is erősen függött, hogy lezárt végcsoportú vagy szabad végcsoportú PLGA polimert használtak-e. A nagyobb molekulatömeg lassítja a hatóanyag-leadást.

Térhálós kitozán mikrogömbök

Különböző szerekkel (glutáraldehiddel, kénsavval) térhálósított kitozán mikrogömböket használtak diclofenac-Na mikrokapszulációjára. A mikrogömböket w/o emulziókból készítették, majd vizes fázisban térhálósították őket. A hatóanyagot beáztatásos módszerrel vitték be. *A szemcseátmérő 40–230 µm között változott.* A térháló képződésében a kitozán aminocsoportjai vesznek részt iminképződéssel vagy ionos kötések révén. *Ilyen módszerrel 25–30 % (m/m) hatóanyag-tartalmú mikrogömbök állíthatók elő.*

Nátriumalginát-alapú gyógyszert célba juttató rendszerek

A kutatók új eljárást dolgoztak ki nátriumalginát-alapú mikrogömbök előállítására: a gyöngyöket etanolban csapták ki, majd savas közegben glutáraldehiddel térhálósították. *A hatóanyag-megkötés hatásfoka 30–70% között változott a kísérleti körülményektől függően.* A magasabb hőmérsékleten, több térhálósítószerrel készült mikrogömbök kisebb hatékonysággal kötötték meg a hatóanyagot. A megkötés hatásfoka mellett vizsgálták a duzzadást és a le-

adás kinetikáját is. A térhálósság mértékét azáltal szabályozták, hogy a mikrogömb mennyi ideig volt kitéve a térhálósító oldatának.

Egy másik vizsgálatban egy antibiotikum (*cefadroxil*) felhasználásával készítettek alginátalapú egymásba hatoló térhálós szerkezetű, lassított leadású gyógyszerformát. A reprodukálhatóan előállítható termék esetében a gyors leadási szakasz teljesen hiányzott, csak a lassú, folyamatos leadás volt észlelhető. További leadási késleltetés volt elérhető, ha az alginátot albuminnal vagy zselatinnal együtt alkalmazták. A szemcseméret nem nagyon függött a térhálóképződéstől vagy a térhálósítószer mennyiségétől. Az *in vitro* kioldódási vizsgálatok anomális transzportfolyamatokat jeleztek.

Transzdermális bevitelre alginátalapú membránokat is készítettek. Az így készült membránok simák, rugalmasak és átlátszóak voltak. A membrán vízgőz számára átjárható, a hatóanyag-leadás kinetikája nulladrendű.

A fenti példákból látható, hogy a műanyagok, a szintetikus és természetes polimerek milyen fontos – és egyre növekvő – szerepet játszanak a gyógyászat különböző területein, legyen szó a kórokozókkal szembeni mechanikus védelemről vagy a gyógyszermolekulák tervezett szervezetbe juttatásáról.

Dr. Bánhegyi György

Hao, X.; Zhang, J.; Guo, Y.: Study of new protective clothing against SARS using semi-permeable PTFE/PU membrane. = *European Polymer Journal*, 40. k. 4. sz. 2004. p. 673–678.

Aminabhavi, T. M.; Soppimath, K. S.; Mallikarjuna, N. N.: Polymers in drug delivery. = *Polymer News*, 29. k. 3. sz. 2004. p. 83–86.