

Szabályozott áteresztőképességű polimerek a csomagolóeszközökben, az üzemanyag-rendszerekben és a gyógyításban

Tárgyszavak: csomagolóipar; üzemanyagtartály; poliamid; gázáteresztő képesség, záróképesség; nanotöltőanyag; gyógyszergyártás; szabályozott gyógyszerleadás; felszívódás bőrön át.

A műanyagok áteresztőképességét ma már széles határok között tudják változtatni. A csomagolóipar legtöbbször az áteresztőképesség csökkentését igényli, hogy a becsomagolt élelmiszereket megvédjék a behatoló oxigéntől, vagy éppen megakadályozzák a szénsavas italok széndioxid-veszteségét. A járműgyártás a műanyag üzemanyagtartályok és vezetékek szénhidrogén-áteresztését kívánja csökkenteni. A gyógyszeripar legkorszerűbb termékei pedig azok a készítmények, amelyek hatóanyagukat előre meghatározott sebességgel adják le, amit az ezekben alkalmazott műanyagok segítségével érnek el.

Gázzáró polimerek nanotöltőanyagok segítségével a csomagolástechnika és az autógyártás számára

A nanométeres töltőanyagok (röviden nanorészecskék) bekeverése műanyagokba sok előnyös tulajdonságot eredményez, pl. javítja a mechanikai és a gázzárási jellemzőket. Az utóbbi években a szálerősítés és a nanorészecskék kombinációjával előállított poliamidkompozitok jelentős tömegcsökkentés mellett tették lehetővé a korábbiakkal azonos jellemzőjű termékek előállítását.

A poliamid+nanoanyag (montmorillonit) nanokompozitokra vonatkozó irodalmi adatokból kiderül, hogy mindössze 5% töltőanyag hozzáadására 23 °C-on a szakítószilárdság 40%-os, 120 °C-on 20%-os javulása tapasztalható, a modulus 70%-kal nő, a terhelés alatti behajlási hőmérséklet 65 °C-ról 152 °C-ra emelkedik. Természetesen még további javulás érhető el, ha rövid vagy hosszú üvegszálat is adnak a rendszerhez. Jelenleg a legnagyobb érdeklődést

az autóipar mutatja az ilyen termékek iránt (pl. tükörtartók, ajtófogantyúk, elosztócsatornák, ékszíjburkolatok stb. gyártására). Egyéb ipari alkalmazások a háztartási gépek, valamint az informatikai és számítástechnikai berendezések gyártásában találhatók.

A nanoagyag jelentősen csökkenti a gázáteresztő képességet. A poliamid oxigénáteresztése nanoagyag adagolásával kb. felére csökkenthető a módosíthatatlan polimeréhez képest. Ennek magyarázata a lemezes nanorészecskék rendkívül nagy tengelyhányadosa (a lemez vastagságának és átmérőjének hányadosa). A csökkent gázáteresztő képesség fontos pl. az élelmiszer-csomagoló eszközök gyártásakor (legyen szó lágy vagy merev csomagolásokról). Az ilyen anyagok számításba jönnek a vákuumcsomagolt termékeknel, az extrúziós bevonással kombinált papíroknál, továbbá a koextrúziós palackgyártásnál is (pl. széndioxid-tartalmú üdítőitalok és sörök). A kisebb gázáteresztő képesség ezeknél a termékeknel hosszabb eltarthatóságot és szavatossági időt jelent az áruházak polcain.

Oxigénzáró poliamid

A **Honeywell** cég poliamid nanokompozitokra építve aktív/passzív oxigénzáró fóliarendszert fejlesztett ki, amelyben szerepet játszanak az ömledéktechnológiával bevitt lemezes szilikátok (passzív komponens), valamint a közelebről meg nem nevezett kémiai (aktív) oxigénmegkötő adalékok is. *A passzív adalék önmagában 15–20%-kal csökkenti a gázáteresztést, amihez még hozzájárul az aktív komponens. A megnövelt diffúziós út megnehezíti az oxigénmolekulák átjutását és megnöveli az abszorpció valószínűségét, ami hosszú időre gyakorlatilag teljes oxigénmentességet biztosít a becsomagolt áru számára.* Az ilyen anyagok érthető módon felkeltik az élelmiszer-csomagoló ipar figyelmét. A **Triton Systems** cég pl. az USA hadseregével együttműködve hűtés nélkül 3 évig tárolható élelmiszerek fejlesztésén dolgozik.

Nagyon fontosak a poliamid gázzáró tulajdonságai az üzemanyagtartályok gyártásában is. *A poliamid 66 szénhidrogén-áteresztő képessége nanoagyag hozzáadására jelentősen csökken.* Ez a technológia megtakarítást jelent a korábbi megoldásokhoz képest, és alkalmazható nem csak a tartályok, hanem az üzemanyag-vezetékek gyártásánál is.

Átlátszó, vízálló fóliák

A nanotöltőanyagok másik nagy előnye a mikrotöltőanyagokkal szemben, hogy javítják és nem rontják a fóliák átlátszóságát, csökkentik azok homályosságát. Ennek egyik oka az, hogy a nanorészecskék mérete adott esetben kisebb lehet a fény hullámhosszánál (ez az agyagokra nem igaz, csak a minden irányban nanométer nagyságrendű tartományba eső részecskékre), a másik

az, hogy a nanotöltőanyagok csökkentik a szferolitok méretét az olyan részlegesen kristályos polimerekben, mint a poliamid. *Bevonatként alkalmazva a polimer nanokompozitok gázzárást biztosítanak anélkül, hogy rontanák a felületi jellemzőket.*

Mivel a nedves környezet degradálhatja a műanyagokat, kívánatos, hogy minél kevesebb vizet vegyenek fel. A lemezes szerkezetű *nanotöltőanyagok nem csak a gázok, hanem a vízgőz diffúzióját is jelentősen* megnehezítik, ami meglassítja a vízfelvételt. Ha a töltőanyagot felületkezeléssel hidrofóbbá tesszük, nem csak a vízfelvétel sebessége, hanem az egyensúlyi víztartalom is jelentősen csökken. Egy ilyen záróréteg alkalmazása megóvhatja az alatta levő érzékenyebb műanyagot a víz károsító hatásától.

A kereskedelmi forgalomban egyre több polimer nanokompozit kapható, pl. PA 6- és PP-alapú csomagolóanyagok és fröccsöntésre alkalmas granulátumok; kis átteresztőképességű részlegesen kristályos poliamidok üzemanyag-tartályok és vezetékek gyártásához; epoxigyanta-alapú bevonatok és nagyfeszültségű szigetelők; telítetlen poliészterbevonatok vízi járművekhez; poliolefin kábelanyagok, villamos szerelőanyagok stb. A *Nanomer* márkanévű módosított felületű montmorillonitok számos műanyaghoz igazítva vásárolhatók meg. 2% Nanomert tartalmazó poliamidokat a **Honeywell** és a **Bayer** cég forgalmaz.

A nagy gázzáró képességű nanokompozitok alkalmazása

Mivel egyre több helyen alkalmaznak műanyag csomagolóanyagokat fémek és üveg helyett, egyre nagyobb az igény a minimális gázmennyiséget átteresztő műanyagok iránt. Különösen nagy a kereslet az olyan anyagok iránt, amelyek kombinálhatók az italcsomagolásban gyakran használt poliészterekkel, elsősorban a PET-tel. A **Mitsubishi Gas Chemical Company** által kifejlesztett *MXD6 poliamidnak* önmagában is kitűnő a gázzáró képessége, amelyet még tovább lehet javítani nanotöltőanyagok hozzáadásával. Az így kapott kompozit még az eddigi legjobbnak tartott etilén/vinil-alkohol kopolimernél is kisebb permeabilitást mutat gázokkal szemben, nedves körülmények között is. Az MXD6-ot eredetileg a poliésztergyártásban tapasztalt **Eastman Chemical Company**-val közösen fejlesztették ki csomagolási célokra. Az *MXD6 nanotöltőanyagot tartalmazó változata Imperm* márkanéven kapható, és *PET palackokhoz is felhasználható*. A palackfűvás technológiája következtében az orientáció nem tökéletes, ezért a palackok átteresztőképessége valamivel nagyobb, mint a tiszta *Imperm* fóliáké, de még így is sokkal kisebb, mint a versenytárs termékeké. Légköri nyomáson az oxigénátteresztés 70%-kal, a CO₂-átteresztés 60%-kal kisebb, mint a tiszta PET-é, és még háromszoros CO₂ túlnyomáson is 40%-os a javulás.

Szabályozott áteresztőképességű műanyagok a gyógyszergyártásban

Az utóbbi években *egyre fontosabbá vált a polimerek alkalmazása a gyógyszerek hatóanyagának előre tervezett ütemű adagolásában*. Ezzel elkerülhetővé válik a túladagolás, és elegendő ritkábban a szervezetbe juttatni a lassan felszívódó gyógyszeradagot. A legerőteljesebb kutatás a nulladrendű kinetikával (időben lineárisan) kioldódó gyógyszerek területén folyt. A leadás sebessége függ az alkalmazott mátrixtól, de természetesen a környezettől is. A nulladrendű kinetika szájon át adagolt (orális) gyógyszerformák esetében nehezen, bőrön keresztüli (transzdermális) adagolásnál könnyebben valósítható meg. A transzdermális adagolási rendszerek (TDD) fontosságára különösen az hívta fel a figyelmet, hogy orálisan adagolva sok gyógyszer toxikus vagy kevésbé hatékony. A TDD megoldást nehezíti viszont az a tény, hogy az emberi bőr diffúziós gátat alkot a legtöbb gyógyszermolekulával szemben. A bőr áteresztőképessége fizikai és kémiai módszerekkel is befolyásolható, manapság leggyakrabban vegyi áthatolást segítő (CPE) molekulákat alkalmaznak a hatóanyagok mellett.

Gyógyszert bőrön keresztül adagoló rendszerek

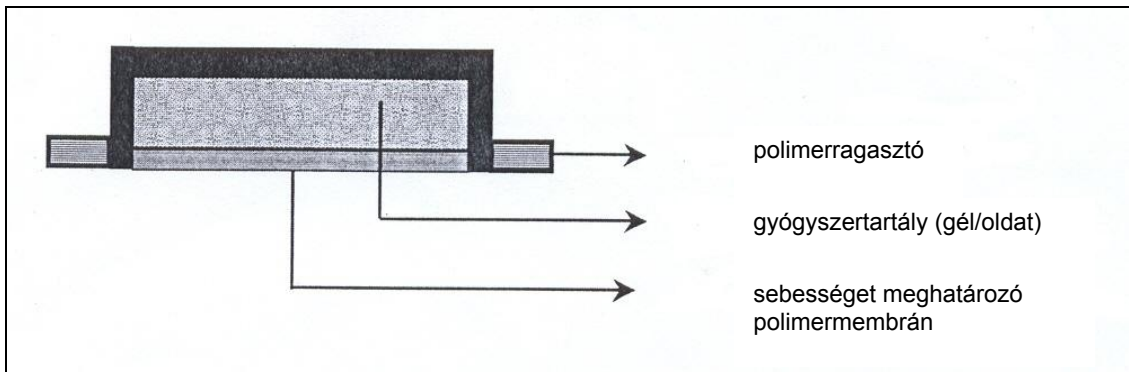
Legalább háromféle transzdermális gyógyszeradagoló rendszert alkalmaznak a bejuttatandó gyógyszermolekula jellegétől függően, de ezeknek vannak közös jellemzőik is :

- elegendő hatóanyag-tartaléknak kell lennie,
- van bennük egy diffúziósebességet meghatározó polimermembrán,
- jelen kell lennie egy át nem járható hátfalfóliának is,
- van rajta egy ragasztóréteg, amely elegendően hosszú ideig a bőrön tartja az eszközt, hogy az kifejthesse hatását.

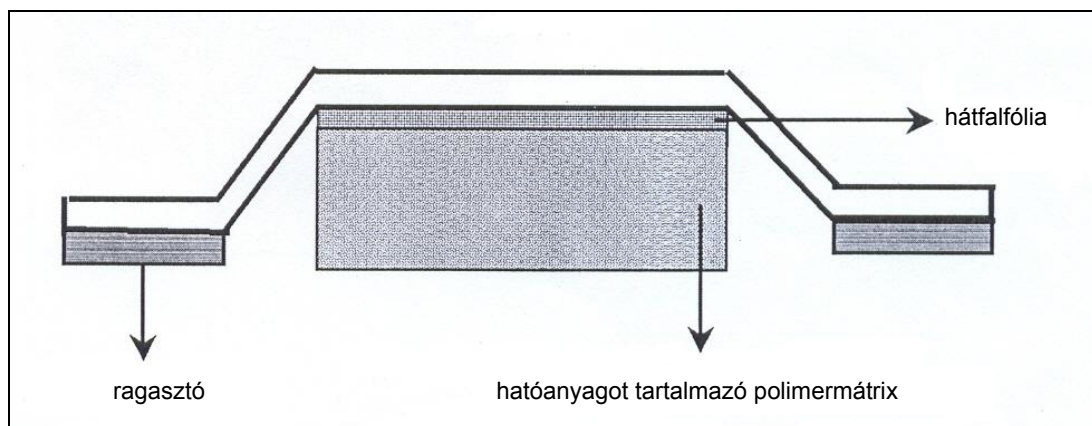
A legegyszerűbb a *membránalapú, áteresztőképességgel szabályozott eszköz (1. ábra)*, amelyben a hatóanyagtartály két fólia (membrán) között helyezkedik el. A sebességet meghatározó membrán közvetlenül a bőrfelülettel érintkezik, ezen keresztül jut be a hatóanyag a szervezetbe. A hatóanyag szilárd polimerben, gélben vagy viszkózus folyékony polimerben van elosztatva. A sebességet meghatározó membrán lehet mikroporózus vagy nem porózus jellegű, amelyet nyomásérzékeny ragasztómembrán vesz körül, ez rögzíti a rendszert a bőrre. Ennél az eszköznél a gyógyszerleadás sebességét a hatóanyagtartály összetételével és a sebességet meghatározó réteg vastagságával lehet szabályozni. A pórusmentes etilén/vinil-acetát kopolimer (EVA) membránon keresztül nagyon lassú a diffúzió, ezért jól alkalmazható sebeségmeghatározó membránként. A vérnyomást szabályozó propranolol-hidroklorid adagolására pl. sikerrel alkalmaztak 4%-os hidroxipropil–metil-cellulóz (HPMC) „tartályt”, 3%-os EVA diffúziós membránt és 3%-os poli(vinil-alkohol)

hátfalóliát. Az EVA membrán vastagságával jól szabályozható a (nulladrendű) leadás sebessége.

Különbéle akrilátkopolimerek ugyancsak jól használhatók a diffúzió sebességének beállítására. 17- β -ösztradiol adagolására sikerrel alkalmaztak akrilátalapú Eudragit E100, RSPO és RLPO membránokat sebességet meghatározó és ragasztómembránként. Ezzel a megoldással 216 órán keresztül sikerült nulladrendű kinetikával ösztradiolt bejuttatni a szervezetbe.



1. ábra Egy membránnal szabályozott gyógyszeradagoló eszköz sematikus szerkezete



2. ábra Egy mátrixtípusú transzdermális eszköz sematikus szerkezete

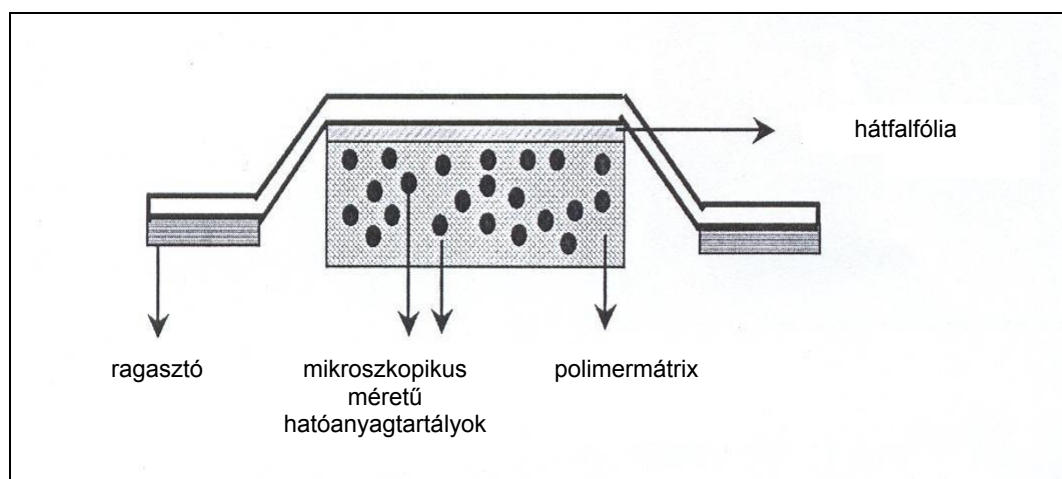
Mátrixalapú, diffúzióval szabályozott eszközökben (2. ábra) a hatóanyagot egy hidofil vagy hidrofób polimermátrixban oszlatják el, amelyből meghatározott felületű és méretű korongot készítenek („tartály”), majd ezt rögzítik egy hátfalólia közbeiktatásával a tartóeszközben, amelynek szélére viszik fel a ragasztót. Ebben az esetben maga a gyógyszer”tartály” adja át a bőrnek a hatóanyagot, és ennek összetétele és mérete határozza meg a bejuttatás sebes-

ségét. A gyógyszer tartály alappolimere sokféle lehet, pl. glutáraldehiddel térhálósított nátrium-alginát és guar gum, amelyek egyszerre térhálósodva ún. egymásba hatoló térhálós (IPN) szerkezetet alkotnak. A két polimerkomponens arányával szabályozható a gyógyszerleadás sebessége. A hidroxipropil–metil–cellulóz (HPMC) ugyancsak gyakran alkalmazott gyógyszerhordozó polimer, de használják a polietilén glikolt, a térhálósított mikrokristályos cellulózt, a nátrium–karboximetil–cellulózt is – a bejuttatandó molekula jellegétől függően.

Vizsgálták riboflavin és inzulin áthatolását poli(vinil-alkohol)/kitozán keverékmembránon keresztül a pH és a glükózkoncentráció függvényében. Összefüggés mutatkozott a víztartalom, a pH és a glükóztartalom között, ami enzimatis folyamatokkal van kapcsolatban (a glükóz-oxidáz a glükózt glükonsavvá oxidálja). A víztartalom növekedése viszont a kitozán amincsoportjainak protonálódását eredményezi a csökkenő pH mellett. Így mindkét hatóanyag átjutása a membrán víztartalmának és a benne levő víz szerkezetének függvénye.

Az áthatolást elősegítő vegyszerek között szerepelnek glikolok, zsírsavak, ionmentes felületaktív anyagok.

A mikrotartályos, oldódással szabályozott eszközök (3. ábra) az előző két típus kombinációjának tekinthetők. Itt a gyógyszer tartályt úgy alakítják ki, hogy a gyógyszer molekulákat első lépésben összekeverik egy vízzel elegyedő, oldódást segítő szerrel (pl. polietilén glikollal), majd ezt homogén módon elosztják egy hidrofób polimer mátrixban. Nagy nyíróerőket alkalmazva így sok kis csepp – apró gyógyszer tartály – képződik a keverékben. A termodinamikailag instabil emulziót térhálósítással stabilizálják, és így megadott felületű és vastagságú polimer korong jön létre, amelyet az előzőekhez hasonlóan visznek fel a bőr felszínére.



3. ábra Egy mikrotartályos transzdermális eszköz sematikus szerkezete

Néhány transzdermális gyógyszerbevitelhez használt polimertípust az 1. táblázat sorol fel.

1. táblázat

Gyógyszert a bőrön át a szervezetbe juttató rendszerben használt néhány polimertípus

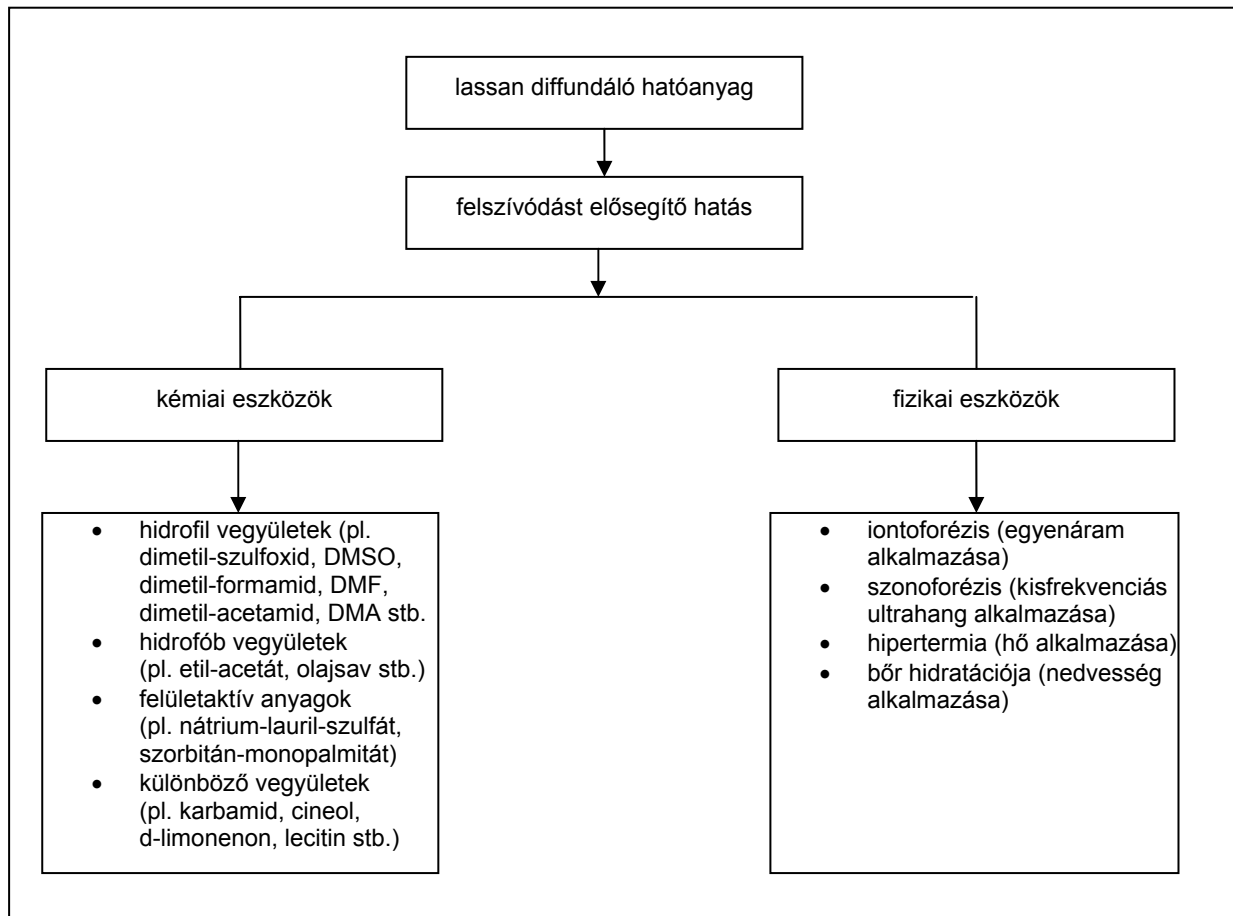
Polimer neve	Alkalmazás kifejlesztett rendszerben
Poli(vinil-pirrolidon)	mátrix
Poli(vinil-alkohol)	mátrix és szabályozott membrán
Hidroxi-propil–metil-cellulóz	mátrix és szabályozott membrán
Metil-cellulóz	mátrix
Eudragit RS 100	mátrix és szabályozott membrán
Eudragit RL 1000	mátrix
Etilén/vinil-acetát kopolimer	mátrix és szabályozott membrán
Cellulóz-acetát	mátrix és szabályozott membrán
Etil-cellulóz	mátrix és szabályozott membrán
Kitozán	mátrix
Nátrium-aginát	mátrix
Nátrium–karboximetil guar	mátrix
Poli(4-metil-pentén)	mátrix
Poliuretán	mátrix
Carbopol	gél
Keményítő	gél
2-etil-hexil–akrilát	ragasztómátrix
Diaceton-akrilamid	ragasztómátrix
Hidroxi-propil–cellulóz	gél
Karaya gumi	gél
Polietilén-glikol – poli(dimetil-sziloxán) blokk-kopolimer	ragasztómátrix

A felszívódás elősegítése a bőrön át

A gyógyszerek csak úgy fejthetik ki hatásukat, ha koncentrációjuk a vérben az ún. terápiás ablakon belül marad, azaz sem túl magas, sem túl alacsony. Bizonyos hatóanyagok akár kémiai szerkezetük, akár nagy molekula-tömegük miatt nehezen jutnak át a bőrön. A 4. ábra néhány olyan fizikai és kémiai módszert mutat be, amelyekkel elősegíthető felszívódás a bőrön át.

A *zsírdékony hatóanyagok felszívódását elősegíthetik* olyan vegyi anyagok, amelyek részben kioldják az epidermális zsírokat, ezért a bőr jobban nedvesedik, és javulnak a felszívódás feltételei. A sejtek közötti lipidek 40 °C

körül olvadásszerű fázisátmenetet mutatnak, amelynek hőmérséklete azonban bizonyos vegyszerekkel csökkenthető. Más anyagok közös oldószerként segítik a gyógyszer felszívódását.



4. ábra A bőrön át történő gyógyszerfelszívódást segítő kémiai és fizikai módszerek

Ha a gyógyszer tartály ionos komponenseket is tartalmaz, a felszívódást elősegíthetik fizikai módszerek, ez esetben galvanikus áram alkalmazása (iontoforézis). A bőr felszíne és a gyógyszer tartály közé a bejuttatandó ion töltésének előjelétől függő töltésű elektródot helyeznek el, ami elősegíti a bőr pórusain át a behatolást. Az iontoforézis sebességét szabályozó különböző membránokkal kombinálható. A felszívódás sebességét a polimer membrán térhálósűrűségével és az alkalmazott áram nagyságával (néhány mA) lehet befolyásolni.

Egy másik lehetséges fizikai módszer az ultrahang alkalmazása (szonoforézis). Az ultrahangnak komplex, különböző termikus, kavitációs és mechanikai hatásai vannak. Mindenesetre tény, hogy az ultrahang alkalmazása gyorsítja a gyógyszer felszívódását.

sítja a gyógyszer felszívódását. A hatásnak része az is, hogy a helyi termikus hatás miatt fokozódik a helyi véráramlás is. A mikrobuborékképződés (mikrokavitáció) helyi nyíróerőket produkál, ami ugyancsak gyorsítja a diffúziót. Az ultrahangos kezelés alkalmazható biológiailag lebontható polimerekben (pl. poliglikolidok, polilaktidok) diszpergált hatóanyagokkal (pl. inzulin, szérumalbumin stb.). Az ultrahang gyorsítja a polimer lebomlását és a hatóanyag kiszabadulását.

Harmadik lehetséges módszer a hőkezelés (hipertermia), amely növeli az áramlás (többek között a véráramlás) sebességét a bőrben, de javítja pl. az érfalak átjárhatóságát is. Mivel a hőmérséklet-növelés gyorsítja a diffúziót is, pusztán ez a fizikai hatás is segíti a felszívódást. A hőkezelést alkalmazni lehet a transzdermális eszköz felhelyezése előtt is, amivel mintegy „előkészítik a terepet” a felszívódáshoz. Néhány fokos hőmérséklet-emeléssel akár duplájára is lehet növelni a felszívódás sebességét.

A fenti példákból is látható, hogy a polimerek átteresztőképessége fontos jellemző mind a csomagolástechnikában, mind a gyógyszeriparban, ezért az átteresztőképesség tudatos befolyásolhatóságának minél jobb megértése fontos cél mind az alkalmazók, mind az őket kiszolgáló műanyagipar számára.

Dr. Bánhegyi György

Aminabhavi, T. M.; Mallikarjuna, N. N.: Polymeric membranes. = Polymer News, 29. k. 6. sz. 2004. p. 193–195.

Aminabhavi, T. M.; Kulkarni, R. V.; Kulkarni, A. R.: Polymers in drug delivery. = Polymer News, 29. k. 7. sz. 2004. p. 214–218.