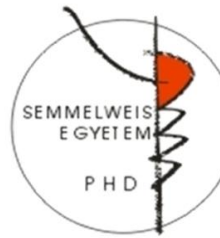


Szájban diszpergálódó tabletták vizsgálata, fejlesztése és értékelése

Doktori tézisek

Szakonyi Gergely

**Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**



Témavezető: Dr. Zelkó Romána, egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Csóka Ildikó, egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Budai Marianna, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Török Tamás, egyetemi tanár, D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Láng Győző, egyetemi tanár, D.Sc.

Dr. Stampf György, egyetemi docens, Ph.D.

Budapest

2014

Bevezetés

Az ún. szájbán diszpergálódó gyógyszerhordozó rendszerek célja a betegek együttműködő-készségének és kényelmének növelése. A tabletták és kapszulák lenyelésének nehézsége előfordulhat minden korosztályban, különösen az időseknél, vagy nyelési nehézséggel (dysphagia) járó betegségek esetén, illetve fekvőbetegeknél. Bizonyos esetekben ezért lehetetlen tablettát vagy kapszulát lenyelni. Gyerekeknek szintén nehézséget okozhat szilárd gyógyszerformák lenyelése. Utazó betegeknél is felmerülhet ez a probléma, ha folyadék nem áll rendelkezésre. Ezek a problémák megoldhatók szájbán oldódó/diszpergálódó tablettákkal (orally disintegrating tablets, orodispersible tablets, ODT).

Definíciószerűen az orális, gyorsan diszpergálódó gyógyszerforma egy szilárd adagolási forma, ami gyorsan feloldódik, vagy szétesik a szájüregben, ezáltal víz alkalmazása nélkül is oldat vagy szuszpenzió keletkezik. Ezek a tabletták többnyire kellemes vagy nem kellemetlen ízűek. A megfelelő íz fontos a betegek szempontjából. A folyékony gyógyszerformákhoz képest kényelmesebb és pontosabb adagolásuk. A gyógyszer felszívódása gyorsabb lehet a pre-gasztrikus területről (pl. száj, garat, nyelőcső), ami egy gyorsabban kialakuló hatást eredményezhet, ezáltal növekedhet a biohasznosulás, csökkenthető a dózis.

A szájbán széteső tabletták jellegzetességei annak köszönhetőek, hogy a víz gyorsan bejut a tablettamátrixba, ami biztosítja a gyors szétesést. Így a fejlesztés lehetséges megközelítési módjai: maximalizálni a tablettamátrix porózus szerkezetét; megfelelő dezintegráns anyag(ok) alkalmazása; nagymértékben

vízoldékony segédanyagok használata. Igen fontos szerepük van az ún. szuperdezintegráns segédanyagoknak. Ezek az egyedülálló anyagok higroszkópos polimerek térhálósított változatai, melyek nagymennyiségű folyadékot képesek felszívni a tablettamátrixba, miközben jelentősen megnövelik térfogatukat. Eddig számos technológiát dolgoztak ki különféle elvek alapján. A gyógyszerformák különbözhetnek egymástól mechanikai stabilitásban, ízben, a kioldódás sebességében, a nyálból történő felszívódásban, lenyelhetőségben, biohasznosíthatóságban, stb. Számos cég szabadalmaztatott gyorsan széteső technológiát, így igen sokféle termék van jelen a kereskedelmi forgalomban.

Ezen termékek megbízható *in vitro* jellemzése a gyártástechnológiai szempontok mellett fontos szerepet játszhat a készítmények kifejlesztésében.

Célkitűzés

Munkám célkitűzései az alábbiak voltak:

- Szuperdezintegránsok víztartalmának meghatározása ATR-FTIR spektroszkópiával;
- Tablettaformulálás a különböző gyógyszerészetben alkalmazott szuperdezintegránsok hatékonyságának a vizsgálatához;
- A kroszpovidon duzzadási és a xilit fázisátalakulási tulajdonságainak kombinációján alapuló, szájban diszpergálódó tablettá-formuláció kialakítása;
- Módszer kidolgozása különböző szájban széteső tabletták szétesési idő értékeinek *in vitro* meghatározásához;
- Hidrogén-hidas polimer komplexek kialakítása vízoldékony hatóanyag szájüregben történő felszabadulásának gátlására ízfedési céllal.

Módszerek

Különböző szuperdezintegráns segédanyagokat tároltam nagy nedvességtartalmú környezetben meghatározott ideig, melynek során a szuperdezintegránsok nedvességet kötöttek meg. Kilenc eltérő nedvességtartalmú minta készült ötféle, kereskedelmi forgalomban kapható szuperdezintegráns felhasználásával, így összesen 45 minta víztartalom és FTIR vizsgálatát végeztem el. A minták kiindulási nedvesség-tartalmát szárítási veszteségük alapján határoztam meg, a felszívott nedvesség-mennyiséget pedig tömegnövekedésük alapján. A szuperdezintegránsok tárolásának végén tömegüket lemértem, valamint felvettem az ATR-FTIR spektrumukat (Jasco FT/IR-4200 spektrofotométer ATR feltétellel kiegészítve (ATR PRO470-H, Jasco)). A spektrumok 1510 és 1050 cm^{-1} közötti görbe alatti területeit (AUC) $\text{AUC}_{\text{polymer}}$ -nek neveztem el, mivel ez a hullámszám-régió a polimereknek az ATR feltételekkel való tömörödéséről nyújtott információt, míg a 3700 és 2800 cm^{-1} közötti régió AUC értékeit $\text{AUC}_{\text{polymer} \times \text{water}}$ -ként jelöltem, mivel ez a tartomány mind a polimerek tömörödéséről, mind a segédanyagok víztartalmáról információt adott. Azt találtam, hogy az $\text{AUC}_{\text{polymer} \times \text{water}} : \text{AUC}_{\text{polymer}}$ hányados arányos a száraz tömörített megkötött nedvesség-mennyiséggel. Az eredmények alapján kalibrációs egyeneseket vettem fel a hányados értékek és a víztartalmak felhasználásával, lineáris regressziós módszerrel.

Tablettákat készítettem a szuperdezintegránsok hatékonyságának vizsgálatára. Töltőanyagként közvetlenül préselhető mannitolt használtam, szuperdezintegránsként pedig kroszpovidont, kroszkarmellóz-nátriumot és nátrium keményítő-glikolátot. A tabletták három szinten tartalmazták a

szuperdezintegránsokat (3, 5 és 7 m/m%). Kétféle préserőt használtam a tablettázáshoz olyan értékekkel, hogy az azonos összetételű tabletták jelentősen különbözzenek egymástól törési szilárdság és szétesési idők tekintetében. A tablettákat kis üvegedényben egy hatrétegű papírrétegre helyeztem, ami 4 ml metilénkék oldatba merült, amely módszerrel mérhető volt a vízfelszívási idő. A vízfelszívás teljesnek volt tekinthető, amikor a víz az egész tablettafelületen észlelhetővé vált. Az átnedvesedett tabletták konzisztenciáját közvetlenül ezután mértem, azáltal, hogy ujjal enyhe nyomást gyakoroltam a tablettákra és osztályoztam az észlelt tablettakonzisztenciákat. Az *in vitro* szétesési idő meghatározásoknál a tablettákat 20 ml vízbe helyeztem, majd mértem a teljes széteséshez szükséges időt.

Tablettákat állítottam elő a kroszpovidon duzzadási jellegzetességét és a xilit olvadását felhasználva. Minden formuláció töltőanyagként mannitot tartalmazott, örölt citromsavat ízesítőként, xilitet olvadó komponensként és nátrium sztearil-fumarátot lubrikánsként. Néhány formuláció további töltőanyagokat is tartalmazott. Az alkalmazott szuperdezintegránsok a kroszpovidon, a kroszkarmellóz-nátrium és a nátrium keményítő-glikolát voltak. Különböző összetétel-sorozatokat készítettem és hasonlítottam össze. Minden egyes sorozat esetén enyhe módosítások történtek a formulációk között, így az összetevők, vagy az előállítási módok hatásai vizsgálhatók voltak. Mindegyik formuláció esetén azonos tablettakezelést alkalmaztam. Az elkészült tablettákat telített NaCl oldat fölött tároltam a nedvesség-megkötés érdekében, majd a tablettákat 93 °C-on tároltam 12 percig, ami a xilit részleges megolvadását okozta. Az *in vivo* szétesési időket randomizált vak módon határoztam meg, ahol teljes szétesésnek tekintettem, amikor már szilárd tablettamaradvány nem volt észlelhető a szájban.

Tablettákat készítettem ODT készítmények szétesési idő értékeinek *in vitro* meghatározásához. A tablettázáshoz felhasznált segédanyagok porlasztva szárított mannit, mint töltőanyag, nátrium sztearil-fumarát, mint lubrikáns, őrölt citromsav és nátrium-hidrogén-karbonát 1:1 arányban, mint pezsgő komponens, valamint őrölt citromsav, mint ízesítő voltak. Az alkalmazott szuperdezintegránsok a kroszpovidon, a kroszkarmellóz-nátrium és a nátrium keményítő-glikolát voltak. Az *in vivo* szétesési idők randomizált, vak módon kerültek meghatározásra. Az első öt tablettá-formulációt (T1-T5, kalibrációs tabletták) használtam az állományelemzési módszer optimális körülményeinek meghatározásához. A többi tablettát (T6-T9) az optimalizáció kiértékeléséhez használtam fel. A mérésekhez egy CT3 állományelemzőt (Brookfield Engineering Laboratories) használtam. A tablettákat a mérőfejre rögzítettem; a széteséshez használt eszköz egy mini rozsdamentes szitából állt, amit egy extrudált polisztirol lapra (XPS) helyeztem. A szétejtő-közeget az XPS lap és a szita között levő térbe pipettáztam úgy, hogy a folyadékszint a szitaháló felszíne felett volt. A mérés elindítása után a tablettá elindult a kioldóközeg felé, majd a műszerhez tartozó program (TexturePro CT, Brookfield Engineering Laboratories) elkezdte a terhelés-elmozdulás pontok (görbék, 100 pont/mm) rögzítését, amint a tabletták elérték a szitaháló felszínét. A végpont, amikor a mérőfej elérte a szitaháló felszínét, könnyen észlelhető volt a terhelés-elmozdulás görbék alakja alapján. Minden egyes állományelemzővel végzett mérés során kiszámoltam a görbe alatti területeket (AUC), valamint egyeneseket illesztettem a görbék végpontja körüli rövid görbeszakaszokra. Egy k korrekciós faktort definiáltam az illesztett görbeszakaszok hajlásszöge alapján:

$$k = \frac{\sin \alpha}{105^\circ} \quad (1)$$

Az AUC és a k értékek alapján létrehoztam egy *in vitro* DT nevű empirikus függvényt, mellyel az *in vivo* szétesési idők (*in vivo* DT) megbecsülhetők:

$$\textit{in vitro DT} = \frac{\text{AUC}^{n_1}}{k^{n_2}} \cdot c \quad (2)$$

ahol n_1 és n_2 az AUC és a korrekciós faktor hatványkitevői voltak, míg c egy, az *in vivo* szétesési időkből számolt szorzó:

$$c = \frac{\textit{in vivo DT} \cdot k^{n_2}}{\text{AUC}^{n_1}} \quad (3)$$

Minden AUC, k , n_1 és n_2 kombinációhoz egy adott c érték tartozik a (3) egyenlet alapján minden egyes kalibrációs tabletta esetén. Optimális körülmények között ezek a c értékek közel azonosak mind az öt tablettára. Ekkor átlaguk (c_{av}) jellemző az egész rendszerre, mely a tablettákat, az *in vivo* szétesési időket és az állományelemzési módszer paramétereit foglalja magában. Ezt az átlagolt c értéket alkalmazva a kalibrációs tabletták *in vitro* szétesési idő értékei közel vannak az *in vivo* értékekhez. Mind a kilenc tabletta (T1-T9) *in vivo* szétesési idejét megbecsültem a (2) egyenlet segítségével, ahol a c_{av} értéket használtam c helyett az optimalizált paraméterek meghatározása után. A kalibrációs tablettákra vonatkozó AUC és a k korrekciós faktorokhoz tartozó regressziós egyenletek meghatározása után lehetőség nyílt a kalibrációs tabletták *in vitro* DT függvényeinek és c értékeinek együttes vizsgálatára a (2) és (3) egyenletek segítségével, azáltal hogy az állományelemzési módszer független paramétereit egy matematikai eljárással változtattam. A független paraméterek egy olyan

kombinációját kerestem, ahol a c értékek hasonlóak mind az öt tablettá esetén. Ekkor átlagukat használva (c_{av}) kiszámoltam az *in vitro* DT függvények értékeit, melyeket a megfelelő *in vivo* DT értékekkel hasonlítottam össze az SSR függvény segítségével:

$$SSR = \sum_{i=1}^5 (in\ vivo\ DT_i - in\ vitro\ DT_i)^2 \quad (4)$$

ahol i a tablettá száma volt. A képzett SSR függvényt minimalizáltam az optimalizációs eljárás során, mivel az *in vitro* és az *in vivo* szételési idők egyre jobb egyezése esetén az SSR egyre kisebb lesz. Mind a kilenc tablettát lemértem az állományelemzővel a kapott optimális beállítások alapján és a nyert *in vitro* DT értékeket összehasonlítottam az *in vivo* eredményekkel az optimalizációs eljárás hatékonyságának kiértékeléséhez.

Hidrogén-hidas polimer komplexeket állítottam elő dezloratadin hatóanyag keserű ízének elfedésére. A dezloratadin só tiszttított vízben oldottam, majd az oldat pH értékét 3.6-ra állítottam 1M HCl oldattal. Ezután kroszpoividont adtam az oldathoz, majd pisztillussal egy sűrű, paszta-szerű szuszpenziót készítettem. Külön edényben 0.8 m/m% töménységű Carbopol® vizes oldatot készítettem. A szuszpenziót egy fecskendőpumpa segítségével a Carbopol® oldatba vezettem szilikon csövön keresztül, miközben az oldatot intenzíven kevertetem. A szuszpenzió hozzáadása után leállítottam a homogenizátort, melynek hatására a kicsapódott komplex az oldat tetejére úszott. A csapadékot vákuum-szárítóban szárítottam (60 °C, 150 mbar, 24 h). A szárított darabokat aprítottam, majd a nyert granulátumot a következő frakciókra osztottam szitasorozat segítségével: <90 µm, 90-180 µm, 180-355 µm, 355-500 µm. A komplexek kioldódás vizsgálatát foszfát-citrát pufferben végeztem el az USP 2

módszer szerint. A felszabadult hatóanyag-tartalmat spektrofotometriásan mértem. A komplexek 355-500 µm szemcseméret-tartományú szitafrakcióiból történő hatóanyag-kioldódás pH függését Erlenmeyer lombikokban végzett kioldással vizsgáltam.

Új tudományos eredmények

- Szuperdezintegránsok víztartalmának meghatározására új ATR-FTIR spektroszkópiás módszert dolgoztam ki, amely lehetővé tette a segédanyagok gyors víztartalom meghatározását. A módszer hasznos eszköz lehet egyéb higroszkópos segédanyagok jellemzésére is.
- A szuperdezintegránsok funkcióval összefüggő tulajdonságait *in vitro* jellemeztem. Az eredmények alapján a kroszkarmellóz-nátrium bizonyult a legígéretesebbnek, mannit kötőanyaggal történő tablettapréseles után már kis mennyiségben is a legrövidebb *in vitro* szétesési időt eredményezte, amelyet az *in vivo* eredmények is alátámasztottak.
- Egy, a kroszpovidon duzzadási és a xilit részleges olvadási tulajdonságainak kombinációján alapuló, új ODT formulálási módszert fejlesztettem ki és elemeztem. A formulált készítmények *in vivo* szétesési idő értékeit is meghatároztam.
- *In vivo* adatok alapján egy állományelemzésen és számítógépes optimalizáción alapuló *in vitro* szétesési idő meghatározási módszert fejlesztettem ki. A módszer lehetővé teszi az eljárás aktuális körülményekhez (különböző összetételek, betegcsoportok) történő igazítását is.

- Az ízfedési módszerek nagy száma miatt egy relatív új megközelítési módot alkalmaztam, Carbopol[®]-kroszpovidon hidrogén-hidas polimer komplexek formulálásával. A hatóanyagként választott dezloratadin-hemisulfát felszabadulása az elkészült komplexekből a szájüreg fiziológiás pH értékén lassított volt, amely a megfelelő ízfedést biztosította.

Következtetések

A szájban diszpergálódó tabletták fejlesztése komplex folyamat, ahol több különböző követelményt kell egyidejűleg kielégíteni, ezért lényeges a formulációk felhasználás szempontjából releváns valamennyi aspektusának vizsgálata.

Munkám az ODT rendszerek formulálásához nyújt hiánypótló gyakorlati segítséget a formuláció alapját képező szuperdezintegráns segédanyagok funkcióval összefüggő tulajdonságainak ismertetésével, víztartalmuk neminvazív, gyors ATR-FTIR módszerrel történő mérésével, valamint az állományelemzésen alapuló, széles körben adaptálható *in vitro* dezintegráció meghatározásával, mely az *in vivo* értékekkel jó korrelációban volt.

Saját publikációk

Disszertációhoz kapcsolható közlemények

1. Szakonyi G, Zelkó R. (2012) Water content determination of superdisintegrants by means of ATR-FTIR spectroscopy. J Pharm Biomed Anal, 63: 106-111.

2. Szakonyi G, Zelkó R. (2012) Ízfedési lehetőségek szilárd gyógyszerformák esetén. [Taste-masking possibilities in solid dosage forms.] Acta Pharm Hung, 82: 81-90.

3. Szakonyi G, Zelkó R. (2012) The effect of water on the solid state characteristics of pharmaceutical excipients: Molecular mechanisms, measurement techniques, and quality aspects of final dosage form. Int J Pharma Investig, 2: 18-25.

4. Szakonyi G, Zelkó R. (2013) Prediction of oral disintegration time of fast disintegrating tablets using texture analyzer and computational optimization. Int J Pharm, 448: 346-353.

Egyéb közlemények

5. Szakonyi G, Zelkó R. (2010) Különböző gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerészi tanácsadás. Acta Pharm Hung, 80: 121-127.