

Izomalt segédanyag alkalmazása granulátum és tableta előállítására céljából

Doktori tézisek

Dr. Sáska Zsófia Éva

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Bácskay Ildikó egyetemi adjunktus, Ph.D.
Kovácsné Dr. Balogh Judit egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Újhelyi Gabriella c. egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Vecsernyés Miklós egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2012

Bevezetés

A gyógyszerforma tervezésekor olyan hordozórendszer kialakítása a cél, amelyből a hatóanyag az élő szervezetbe juttatva élettani és/vagy terápiás hatást képes kifejteni, másrészt az ipari méretben történő előállítás is lehetővé kell tennie, harmadrészt egyszerűsíteni beteg számára a hatóanyag szervezetbe vitelét.

A hatóanyagok tablettává préseléséhez segédanyagokra valamint előkészítő műveletekre is szükség lehet, mert a hatóanyagok döntő többsége nem rendelkezik megfelelő folyási tulajdonsággal illetve préselhetőséggel.

A paracetamol a nehezen préselhető hatóanyagok népes csoportjához tartozik. A formulálás nehézségéhez hozzájárul az a tény is, hogy a hatóanyag egyszeri dózisa is magas (250-1000 mg). A nagy dózisú hatóanyag tablettázásánál törekedni kell arra is, hogy a tabletták a hatóanyag mellett minél kevesebb segédanyagot tartalmazzon, mert a túl nagyméretű tabletták alkalmazása kellemetlen.

Az izomalt egy, az élelmiszeriparban már elterjedt, szacharózból két lépésben előállított cukor-derivátum. Szerepel a jelenleg érvényben lévő gyógyszerkönyvekben, ennek ellenére gyógyszer technológiai segédanyagként történő alkalmazása még ritka. Főként orális illetve perorális adagolású gyógyszerformák előállításához ajánlott.

Doktori kutatómunkám célja bemutatni az izomalt, mint új segédanyag gyógyszer technológiában való alkalmazhatóságának lehetőségeit paracetamol tartalmú szilárd készítmény előállításának példáján. A paracetamol erre megfelelő modell hatóanyag, mert rossz préselhetősége technológiai szempontból kihívást jelent a granulálás és tablettapréseleés lépéseiben.

Célkitűzések

Munkám során a célkitűzéseim a következők voltak:

- Örölt izomalt alkalmazása nedves granulálás műveletéhez.
- Nem megfelelő préselési tulajdonságokkal rendelkező modell hatóanyag – paracetamol – préselhetőségének javítása izomalt segítségével. Örölt izomalt szerepének tanulmányozása tablettázás során.
- Az előállított granulátumok vizsgálata, valamint azok tablettázhatóságának vizsgálata (tablettázás folyamata, préselt tabletták tulajdonságai).
- A formulálást illetve a gyógyszerforma (granulátum, tablettá) tulajdonságait befolyásoló tényezők feltárása statisztikai elemzéssel. A kísérleti paraméterek hatásának vizsgálata – hatóanyag és segédanyag aránya a formulában, keverés sebessége granulálás során, granuláló folyadék minősége – az előállított granulátumok, majd belőlük préselt tabletták tulajdonságaira.
- Az eredmények értékeléséből nyert tapasztalatok alapján optimális összetétel megjelölése, mely paracetamol tartalmú, bevonattal nem rendelkező tablettá középüzemi méretnövelésének kiinduló pontja lehet.

Módszerek

Paracetamol-tartalmú granulátumok és tabletták előállítása

A paracetamolt, mint modell hatóanyagot és az izomaltot tartalmazó homogén porkeverék granulálását különböző koncentrációjú PVP oldatokkal (0, 2,5 és 5%) Stephan UMC-5 nagysebességű laboratóriumi keverő berendezésben végeztem. Az elkészült granulátum szitálása Erweka oszcilláló granuláló berendezéssel történt, a szárítása pedig szárítószekrényben. A granulátumokat a lubrikánst és dezintegránst tartalmazó külső fázis hozzáadása után Diaf TM 20 típusú excenteres tablettázógéppel, műszerezett, 10 mm széles lapos bélyegzőkkel préseltem.

Minőségi jellemzők – Granulátumok, préselési folyamat valamint tabletták vizsgálata

A granulátumok gördülékenységét és csúszóhatárszögét száras tölcser és stopperóra segítségével, tömöríthetőségét Omron HFCX-A4 számlálóval ellátott STAV 2003 készülékkel határoztam meg. A granulátumok szemcseméret-eloszlását Retsch típusú vibrációs szitasorozat, szárítási veszteségét pedig Scaltec SMO-01 elektronikus digitális nedvességtartalom mérő készülékkel vizsgáltam. A tablettapréselés folyamatának nyomon követése céljából a présszerszámokon elhelyezett KMT-LIAS-06-3/350-5E típusú kalibrált nyúlásmérőket és Limes L2 típusú mágneses szenzort alkalmaztam. A primer tablettapréselési adatokat USB-6210 típusú adatrögzítő és a hozzá tartozó NI-DAQmx 8.3. szoftver segítségével vettem fel. Az adatok értékelését MS Excel makroprogram segítségével végeztem. A tabletták vastagságát Digimatic Indicator ID C1012CB típusú műszer, míg a tömegét Sartorius Basic BA 1005 típusú analitikai mérleg segítségével mértem. A tabletták átmérőjét és törési szilárdságát Erweka TBH 200 típusú berendezéssel, kopási veszteségét Erweka TAP típusú friabilátor, szétesési idejét Erweka ZT 4 típusú szétesés-vizsgáló

készülék és stopperóra segítségével tanulmányoztam. A tabletták törési felületének vizsgálata JEOL JSM-5600LV típusú pásztázó elektronmikroszkóp segítségével történt.

Faktoriális kísérletterv, eredmények statisztikai értékelése

A granulátumok, az azokból préselt tabletták tulajdonságait valamint a préselés folyamatát befolyásoló tényezők hatását 3^3 típusú teljes faktoriális kísérletterv segítségével végeztem. Független változónak hatóanyag-izomalt arányt (X_1), a granulálás során alkalmazott keverési sebességet (X_2) valamint a granuláló folyadék PVP-tartalmát (X_3) választottam (**1. táblázat**). A statisztikai elemzéseket Design Expert 7.1 szoftverrel végeztem. A válaszok elemzésére a négyzetes módszert választottam, melynek során a válasz paramétert az alábbi polinomiális egyenlettel határoztam meg:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + b_{33}X_3^2 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (1)$$

ahol Y a válasz paraméter, a a 27 eredmény számtani közepe. A b_1 , b_2 és b_3 a három független változó egyéni hatását, b_{11} , b_{22} és b_{33} az egyéni hatások linearitását jellemzi. A b_{12} , b_{13} és b_{23} az egyes független változók között fellépő kölcsönhatások együtthatói, míg a b_{123} a három változó közötti kölcsönhatást jellemző koefficiens.

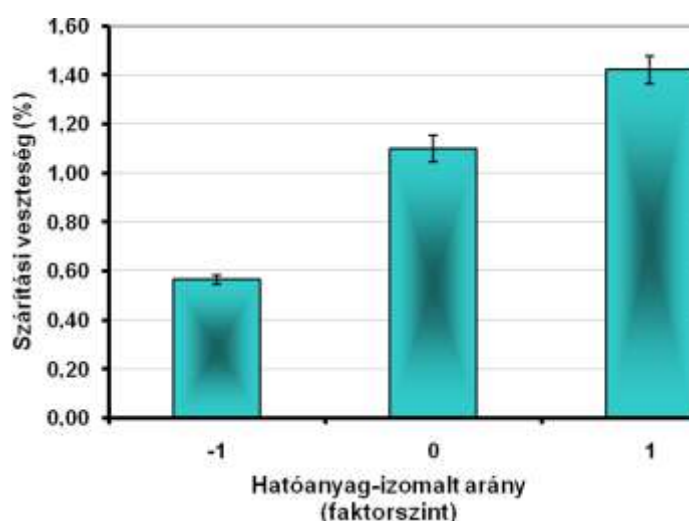
1. táblázat A kísérlettervben meghatározott független változók és szintjeik.

Független változók	Szintek	-1	0	1
<i>Hatóanyag-izomalt arány</i>				
	X_1	5:1	5:3	1:1
<i>Keverési sebesség</i>				
	(rpm) X_2	1000	1500	2000
<i>Granuláló folyadék</i>				
<i>PVP-tartalma</i>				
	(w/w%) X_3	0	2,5	5

Eredmények és következtetések

1. Granulátum tulajdonságok

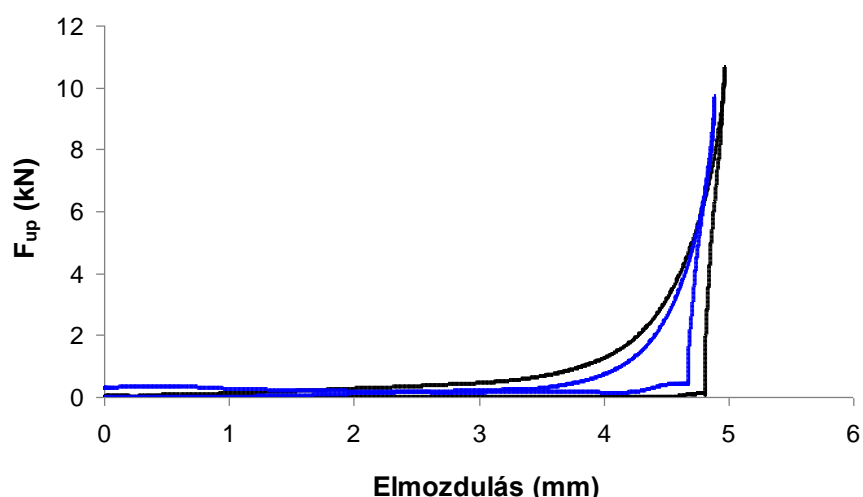
A granulometriai mérések eredményei alapján elmondható, hogy az elkészített granulátumok (a kéreg, illetve ragasztott granulátumok) mindegyike megfelel a jelenleg hatályos gyógyszerkönyvek követelményeinek. Megállapítottam, az izomalt kötőanyag nélkül, önmagában ragasztó hatású vizes granulálás során, demineralizált vízzel történő szemcsésítéssel is megfelelő minőségű kéreg granulátumot formuláltam. Továbbá megállapítottam, hogy az izomalt tartalom emelkedésével fokozódik a granulátumok szárítási vesztesége (**1. ábra**). Az izomalt így hozzájárul a granulátumok préselhetőségének javításához, mert biztosítja a kellő nedvességtartalmat az interpartikuláris kölcsönhatások létrejöttéhez. A granulálás során fontos figyelembe venni az alkalmazni kívánt keverési sebességet is, hiszen a keverési sebesség fokozása növeli a granulátum szemcseméretének homogenitását, de a szemcseméretet kisebb értékek felé tolja el, így befolyással bír a granulátum préselhetőségére, közvetve a tabletták fizikai tulajdonságaira is.



1. ábra A granulátumok szárítási vesztesége a hatóanyag-izomalt arány szerint. Az egyes faktorszinteknél a vonatkozó 9 sarzs szárítási veszteségének átlagát ábrázoltam.

2. Tablettázás műveletének tanulmányozása

Az izomalt javította a paracetamol-tartalmú granulátumok préselhetőséget, csökkentette a részecskék között fellépő súrlódást, fokozta a lubrikációt. A polivinil-pirrolidon szintén javította a granulátumok préselésének energiaviszonyait. Mennyiségének növelése a kísérlettervben meghatározott mértékben a lubrikációt jobban fokozta, mint az izomalt mennyiségének növelése a kísérlettervben meghatározott mértékben. Az izomalt és a polivinil-pirrolidon mennyiségének növelésével azonban a tabletták elaszticitása is fokozódott. A **2. ábra** egy kisebb és nagyobb relatív elaszticitású sarzs préseléskor felvett préserő-elmozdulás függvényt ábrázol. Megállapítottam, hogy a kéreg granulátumok tablettázása során nagyobb mértékű súrlódási valamint nettó – pusztán a tablettá préselésére fordítódó – munka lépett fel, mint a ragasztott granulátumok tablettázásakor. A nettó munka mind a 27 gyártási tétel esetében nagyobb mértékűnek bizonyult, mint a súrlódási munka, azonban ezen értékek közötti különbség az alacsony izomalt tartalmú formulák esetében mérsékeltebb.



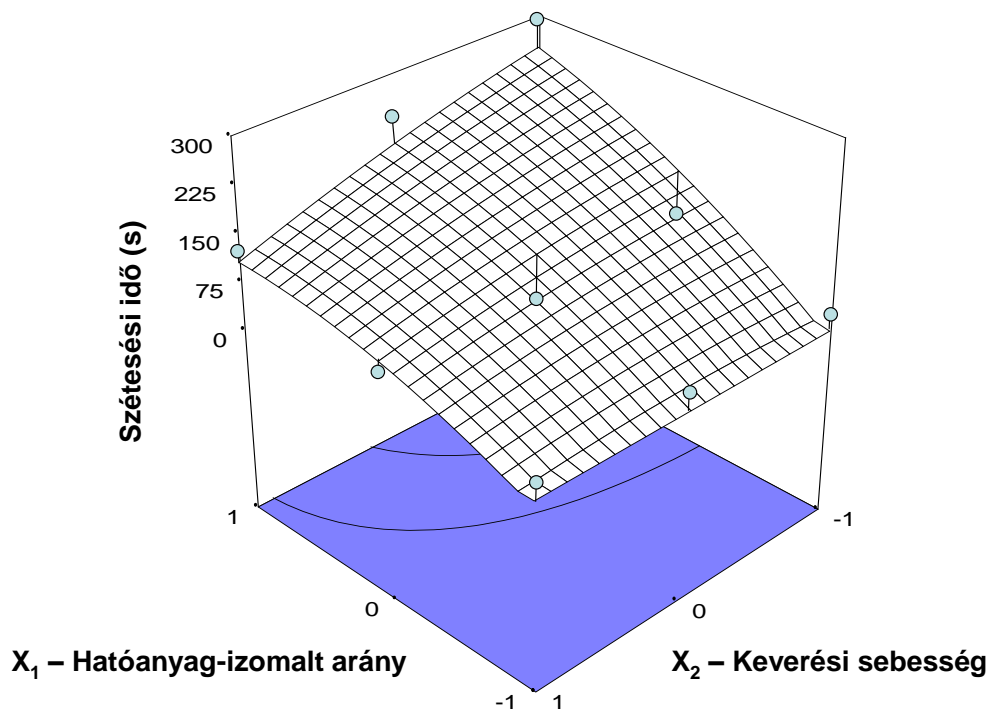
2. ábra Felső bélyegző által kifejtett erő az elmozdulás függvényében 10 kN beállított préserőnél. A kék görbe egy elasztikusabb (RE=71,14%), míg a fekete görbe a kevésbé elasztikus sarzsot (RE=55,70%) jelöl.

3. Tabletták tulajdonságai

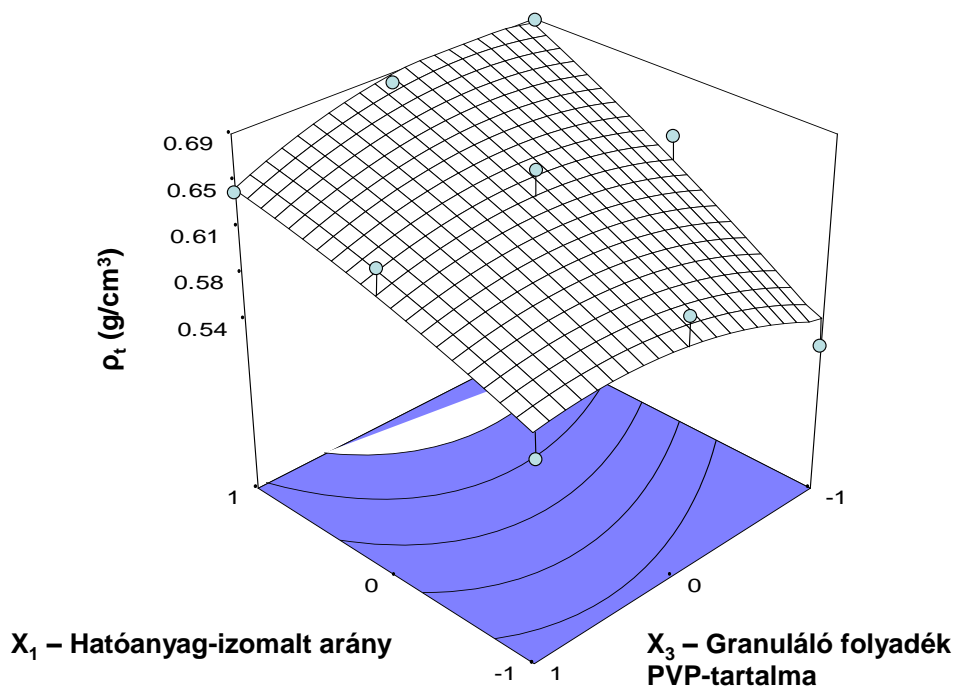
Az izomalt és a PVP kötő hatásuknak köszönhetően javították a préselt tabletták szilárdságát valamint csökkentették azok kopási veszteségét. Az izomalt fokozta a granulátumok szárítási veszteségét, mellyel szintén hozzájárult a granulátumok préselhetőségének javításához – biztosítván a kellő nedvességtartalmat, mely az interpartikuláris kölcsönhatások létrejöttéhez szükséges. Kéreg granulátumoknál alacsonyabb szilárdság és szétesés értékeket figyeltem meg, továbbá az alacsony izomalt-tartalmú tabletták préselésénél a kalaposodás, lemezesedés jelenségét észleltem. A tabletták préselhetőségének szempontjából a granulátum szemcsemérete és annak eloszlása is fontos tényező. Tapasztalataim szerint a keverési sebesség növelésével a granulátumok átlagos szemcsemérete csökkent, azonban a homogenitás fokozódott, mely közvetve befolyásolta a tablettázást, a préselt tabletták tulajdonságait.

4. Eredmények statisztikai értékelése

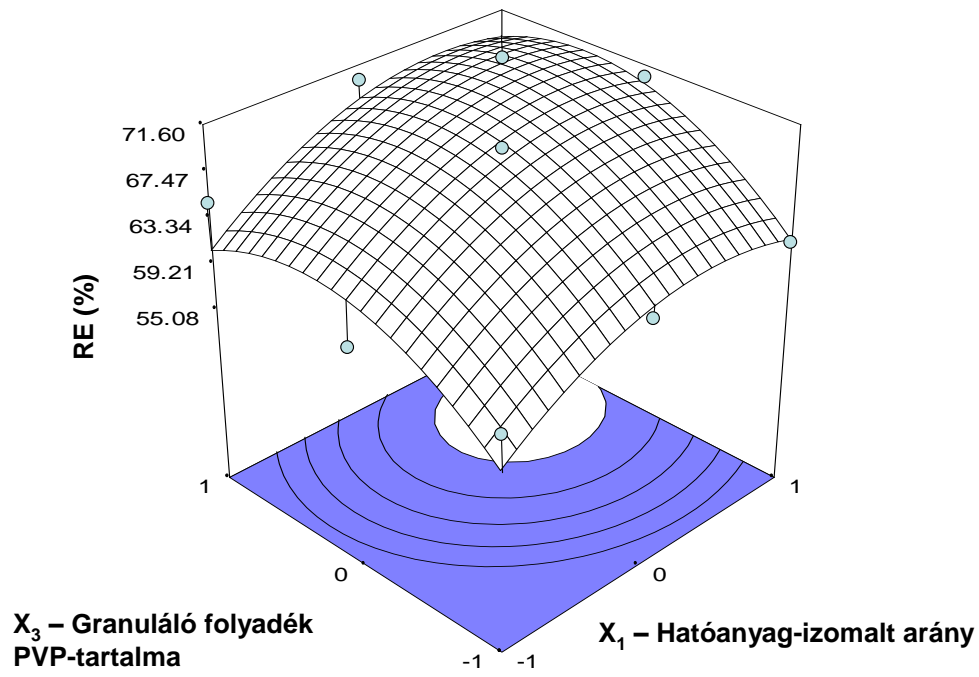
Az eredmények statisztikai értékelése alapján elmondható, hogy a keverési sebesség – ellentétben a hatóanyag-izomalt arányával és a granuláló folyadék PVP-tartalmával – csak a granulátum szemcseméret-eloszlását, valamint a tabletták szétesési idejét befolyásolta jelentős mértékben. Kölcsönhatásban a hatóanyag-izomalt aránnyal jelent meg, a 15 kN-nal préselt tabletták szétesési idejében. A szemcseméretre való hatásával azonban közvetetten befolyásolni tudja a préselt tabletták tulajdonságait (**3. ábra**). A hatóanyag-izomalt arány és a granuláló folyadék PVP-tartalma nemcsak a granulometriai eredményekre (**4. ábra**), hanem a tablettázásra (**5. ábra**) és a préselt tabletták tulajdonságaira is szignifikáns hatással volt. Emellett a jelentősnek mondható interakciók is e kettő független változó között alakultak ki. Három változó közötti interakció egyik esetben sem bizonyult számottevőnek.



3. ábra Hatóanyag-izomalt és keverési sebesség hatása 15 kN-nal préselt tabletták szétesési idejére, a granuláló folyadék nem tartalmazott PVP-t.



4. ábra Hatóanyag-izomalt arány és granuláló folyadék PVP-tartalmának hatása a granulátumok tömörített halmazsűrűségére 2000 rpm keverési sebességnél.



5. ábra Hatóanyag-izomalt arány és granuláló folyadék PVP-tartalmának hatása a relatív elaszticitásra 2000 rpm keverési sebességnél 10 kN préserőn.

Saját közlemények

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2010) Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design. *Powder Technol.* 201: 123-129. 10.1016/j.powtec.2010.03.009 (IF: 1.887)
2. **Sáska Zs**, Dredán J, Balogh E, Luhn O, Shafir G, Antal I. (2011) Evaluation of the impact of mixing speed on the compressibility and compactibility of paracetamol – isomalt containing granules with factorial design. *Powder Technol.* 213: 132-140. 10.1016/j.powtec.2011.07.019 (IF: 1.887)

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Sáska Zs**, Hajdú M, Laki M, Klebovich I, Antal I. (2008) Szemészeti hatóanyag-felszabadító rendszerek fejlesztési lehetőségei. *Acta Pharm Hung.* 78: 156-164.
2. Laki M, Hajdú M, Zahár A, **Sáska Zs**, Klebovich I, Szendrői M, Antal I. (2007) Csontműtéteknél alkalmazható antibiotikum-tartalmú hordozórendszerek tervezése. *Acta Pharm Hung.* 77: 108-115.