

Inert pelletmagok alkalmazása multipartikuláris gyógyszerforma előállítására

Doktori értekezés

Kállai Nikolett

Semmelweis Egyetem
Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola



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

Konzulens: Dr. Mátyus Péter egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Kata Mihály professzor emeritus, D.Sc.
Dr. 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
2010

Bevezetés

Egy hatóanyag farmakokinetikai jellemzői tovább javíthatóak megfelelő gyógyszerforma kiválasztásával. Számos farmakon (pl.: antiarrhythmiai szerek) esetében a hatékonyság, és tolerálhatóság növelésének szempontjából vizsgálva sikeres megoldásnak bizonyult a pelletekből kialakított multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszer. Ennek következtében, a gyógyszeres pelletek kialakítására alkalmas előregyártott inert pelletmagok kiindulási segédanyagként történő felhasználása nő, a gyógyszerkészítmény fejlesztője illetve gyártója számára viszonylag egyszerű technológia kidolgozását kínálják alternatívaként az agglomerációs pelletezéssel szemben.

A különböző szemcseméretben elérhető inert pelletmagok gyártására számos gyógyszerkönyvben hivatalos gyógyszeranyagot vizsgáltak, így szacharózból vagy mikrokristályos cellulózból készült inert pelletek elterjedtek. A cukorgömböket hosszú ideje alkalmazzák, mint pelletmag cikkelyként szerepel gyógyszerkönyvekben (USP/NF; Ph. Eur.). A mikrokristályos cellulóz extrúziós/szferonizációs eljárások segédanyagai közül 'arany standardnak' is tartják, azonban figyelembe kell venni számos hátrányát mátrix pelletek előállítása során, így például a hatóanyag adszorpciója történhet a felszínen, vagy kémiai reakció következményeképp inkompatibilitás alakulhat ki számos hatóanyag esetében. Mátrix szerkezetű pellet esetében a szétesés lassú, vagy egyáltalán nem jön létre.

Az izomalt, mint félszintetikus cukoralkohol szacharózból előállítható. Gyógyszeripari szempontból vizsgálva az izomalt számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik, nem okoz fogszuvasodást illetve alkalmazható diabétesz esetén is. További előny, hogy karbonil csoporttal nem rendelkezik (nem lehetséges a Maillard-reakció), ennek következtében kémiaiailag stabilabb, mint más cukorszármazékok. Napjainkban az izomalt eddig a gyógyszeriparban, mint tablettázási és granulálási segédanyag terjedt el.

Célkitűzések

Munkám során célkitűzéseim a következők voltak:

- Izomalt, gyógyszeres pelletek kialakítására alkalmas előregyártott neutrális pelletmagként való új típusú felhasználhatóságának vizsgálata. Mint új pelletmag, főbb minősítő paramétereinek meghatározása, és a vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása a gyógyszeriparban már régóta kiindulási inert pelletmagként alkalmazott segédanyagok (cukorgömbök, mikrokristályos cellulózból készült pelletmagok) eredményeivel.
- Különböző típusú inert pelletmagok, mint kiindulási segédanyagok használata rétegzett szerkezetű pelletek előállítására. A különböző vízdékonysággal jellemezhető modellhatóanyagokat tartalmazó réteg kialakítása fluidizációs eljárással. A hatóanyagot tartalmazó pelletek felületén eltérő arányban Eudragit RS (ERS) és Eudragit RL (ERL) polimert tartalmazó bevonat kialakítása.
- A hatóanyag rétegzésének, és filmbevonás folyamatának nyomon követése roncsolásmentes (NIR spektroszkópiás és mikroszkópos képelemző) vizsgálati módszerekkel.
- Hatóanyag-leadás vizsgálata és összehasonlítása a különböző kiindulási pelletmagot tartalmazó, különféle hatóanyagokkal rétegzett, bevont pelleteknek. A fiziológias körülményeknek megfelelő, különböző ozmolalitású kioldóközegekben is végrehajtani a vizsgálatokat.

Módszerek

Hatóanyag-rétegzett, bevont pelletek előállítása

A cukorgömbök, MCC és izomalt inert pelletmagokra a különböző vízdékonysággal jellemezhető modellhatóanyagok (metoprolol-tartarát, ibuprofén-nátrium, diklofenák-nátrium) rétegzése, és a filmbevonás ERS és ERL polimereket különböző arányokban tartalmazó diszperziókkal (0:100, 50:50 és 100:0) fluid rendszerű bevonó készülékkel történt (Aeromatic Strea I., Aeromatic-Fielder AG).

Minőségi jellemzők – Fizikai vizsgálatok

A szemcseméretet, alakot és a szemcseméret-eloszlást számítógépes képanalízissel végeztem. A vizsgálathoz sztereomikroszkópot (Nikon SMZ 1000) fényforrását (Intralux 5000-1 típus, Volpi), digitális fényképezőgépet (Nikon Coolpix 4500 típus) és Image Pro Plus (Media Cybernetics, Bethesda, USA) nevű képelemző programot használtam. A pelletek vízben való viselkedésére és alak paramétereinek változására fluidizáció során szintén a képanalizáló módszert alkalmaztam. A morfológiai jellemzők vizsgálata pásztázó elektronmikroszkópiás (SEM, JEOL JSM-6380 LA típus) módszerrel történt. A pelletek törési szilárdságát 5 kg mérőcellával felszerelt készülékkel (TA-HDi@plus Texture Analyser) mértem. A valódi sűrűséget gáz piknométerrel (Ultrapycnometer 1000, Quantachrome) határoztam meg, hélium gázt alkalmazva, tömöríthetőségüket Omron HFCX-A4 számlálóval ellátott STAV 2003 készülékkel vizsgáltam. A hatóanyag rétegzésének, és a filmbevonás folyamatának nyomon követése céljából Hitachi U-3501 spektrofotométer segítségével NIR spektroszkópiás vizsgálatokat is folytattam.

Minőségi jellemzők – Kioldódás-vizsgálatok

A kioldódás-vizsgálatokat Hanson SR8 típusú kioldódás-vizsgáló készülékben végeztem, forgókosaras módszert (USP 1) használtam. A kioldódott hatóanyag mennyiségét UV-spektrofotometriás módszer alapján

határoztam meg. A kioldóközeg ozmolalításának méréséhez fagyáspont csökkenésen alapuló ozmométert használtam (Knauer-OSMO 2320 típus). A pelletek duzzadását a hatóanyag-leadás során képanalízissel vizsgáltam.

Kioldódás-vizsgálatok kinetikai értékelése

A különböző alakú kioldódási görbék matematikai leírására, a Weibull-féle eloszlás függvényt alkalmaztam:

$$M_t = M_\infty \left[1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{\tau_d}\right)^\beta} \right] \quad (1)$$

ahol M_t a t időpontig leadott hatóanyag-mennyiséget, M_∞ a maximálisan leadható hatóanyag-mennyiséget, t_0 a késleltetési időt, β függvény alakú paraméterét, és τ_d jelöli közepes kioldódási időt, melynél a hatóanyag 63,2 %-a felszabadult a gyógyszerkészítményből. A statisztikai elemzéseket TableCurve@3D v4.0 (Systat Software Inc.) programmal végeztem. A független változók hatását a y válasz paraméterre polinom függvényvel modelleztem, melynek formája a következő volt:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (2)$$

ahol x_1 és x_2 , mint független változók a faktorokat, a b együtthatók pedig a fő (b_1, b_2), a nemlineáris kvadratikus (b_{11}, b_{22}) és az interakciós (b_{12}) hatásokat írják le.

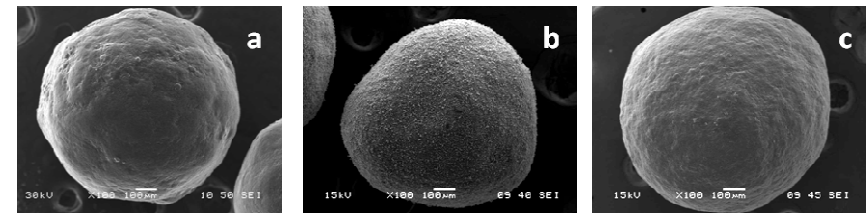
I. táblázat A kísérlettervben szereplő független változók (x_1 és x_2) szintjei és értékei

Szintek	Aktuális értékek	
	x_1 : Filmképző polimerek aránya a bevonó összetételben (%)	x_2 : Kioldóközeg ozmolalítása (Ozmol/kg)
-1	Eudragit RS : Eudragit RL (100:0)	0,106
0	Eudragit RS : Eudragit RL (50:50)	0,483
1	Eudragit RS : Eudragit RL (0:100)	0,706

Eredmények és következtetések

A. Izomalt, mint új inert pelletmag

A különböző inert pelletmagok alakú paramétereinek értékei (kör alakúság, oldalarány, Feret-átmérő) között jelentős különbség nem mutatkozott. A törési szilárdság értéke a cukorgömböknek, és az izomaltból készült inert pelletmagnak kisebb volt, mint az MCC pelleteknek, de a szemcsék kopását nem tapasztaltam fluidizációs eljárás során. Az új pelletmag további műveletekhez megfelelő alakú, szemcseméret-eloszlással, és mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik a többi pelletmagként alkalmazott anyagokhoz hasonlóan.



1. ábra. Elektronmikroszkópos felvételek inert pelletmagokról 100x-os nagyításban. Inert pelletmag: cukorgömb(A), izomaltból készült pellet (B) és MCC alapú inert pellet (C)

B. Fluidizációs eljárások nyomonkövetés

A hatóanyag rétegzése inert pelletmagokra, és különböző hatóanyag-tartalmú pelletek bevonását roncsolásmentes vizsgálati módszerekkel (NIR, számítógépes képanalízis) sikeresen nyomon követhetőek voltak.

C. Kioldódás-vizsgálatok

A kioldódás-vizsgálatok eredményei szerint, jó vízdékonyságú hatóanyag esetében alapvetően csak a bevonat összetétele, a kioldóközeg ozmolalítása játszik főszerepet a hatóanyag-leadás során, a kiindulási magként alkalmazott inert mag típusának nincs jelentős hatása. Rossz vízdékonyságú hatóanyag

esetében, azonban az előbb felsorolt tényezők mellett a felhasznált inert pelletmag típusa rendkívül fontos a hatóanyag-leadás kinetikája szempontjából. A permeabilis bevonattal ellátott pelleték hatóanyag kioldódása közben végbemenő szemcseméret-változás nyomon követésével megállapítottam, hogy a duzzadás mértéke független a neutrális pelletmagtól, és alapvetően nem a bevonat szétrepedése játszik szerepet a hatóanyag-leadás során. Az izomalt és a cukor alapú rétegzett szerkezetű pelleték esetében jelentős ozmotikus nyomás alakul ki a kioldódás során, ami segíti a gyorsabb hatóanyag-leadást.

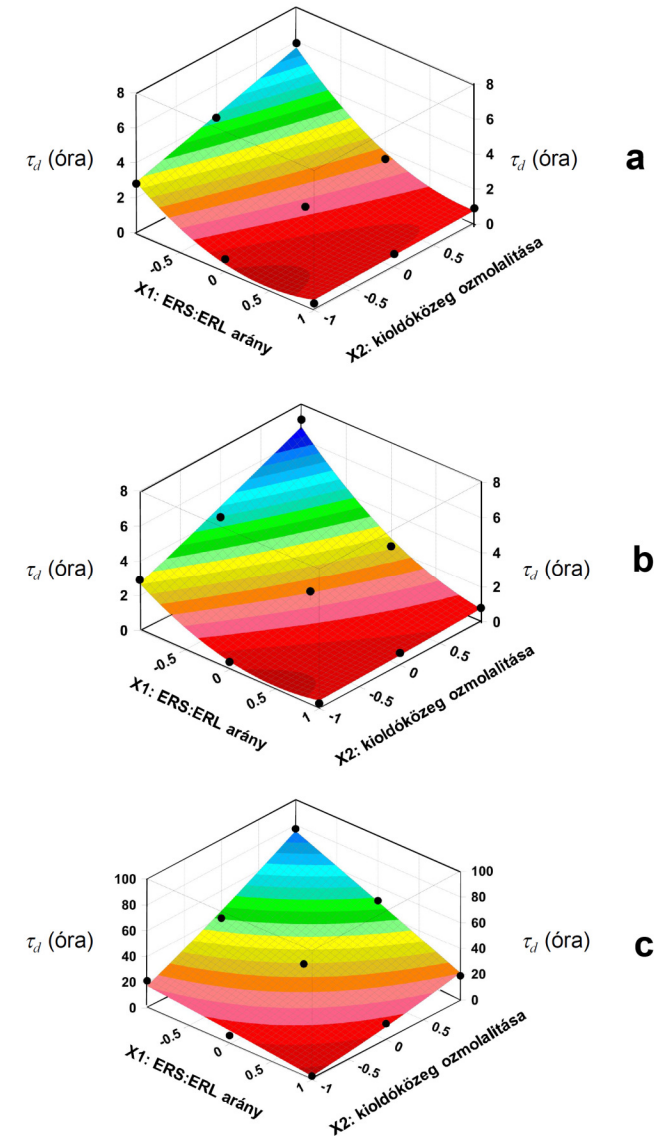
Kioldódás-vizsgálatok kinetikai értékelése

A kinetikai paramétereket (τ_d , β , t_0) Weibull-féle eloszlás függvényvel kiszámítottam. Bevont, hatóanyag-rétegzett izomalt alapú pelleték kioldódás görbéi, kinetikai paraméterei hasonlóak rétegzett cukorgömbökhöz. Az Eudragit RS-el bevont pelleteknél megfigyelhető, hogy a kioldóközeg ozmolalitásának növekedése a hatóanyag-leadás késleltetését növeli ($t_0 > 0$), különösen diklofenák-nátriummal rétegzett MCC pellet esetében. A polinom egyenlet szerint számított τ_d paraméterre illesztett felület-függvény görbét mutatja a 2. ábra. Az eredmények szerint a két független változó hatása τ_d paraméterre izomalt cukor és izomalt inert pelletmagot tartalmazó pelleték esetében hasonló, és lényegesen különböző MCC alapú pelletektől. Látható az is, hogy a permeabilisabb bevonatok esetében a hatóanyag-leadás nem olyan kifejezetten függ a kioldóközeg ozmolalitásától, mint az alacsony permeabilitású bevonatok esetében. A hatás mértékét, azonban nemcsak a bevonat permeabilitása, hanem a kiindulási magként alkalmazott inert mag típusa is befolyásolja:

$$\tau_{d,cukorgömb} = 1,14 - 1,79x_1 + 0,73x_2 + 1,33x_1^2 - 0,65x_1x_2 \quad R=0,993$$

$$\tau_{d,izomalt} = 1,50 - 2,04x_1 + 1,07x_2 + 1,12x_1^2 + 0,04x_2^2 - 0,925x_1x_2 \quad R=0,986$$

$$\tau_{d,MCC} = 27,69 - 17,14x_1 + 19,13x_2 - 0,41x_1^2 + 1,77x_2^2 - 10,03x_1x_2 \quad R=0,990$$



2. ábra. Független változók hatása bevont pelleték átlag kioldódási idő (τ_d) értékeire (inert mag típusa: a: cukorgömb; b: izomaltból készült pellet; c: MCC alapú pellet)

Saját közlemények

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. P Mátyus, I Varga, T Rettegi, A Simay, **N Kállai**, L Károlyházy, Á Kocsis, A Varró, I Péntes, JGy Papp. (2004) Novel antiarrhythmic compounds with combined class IB and class III mode of action. *Curr Med Chem*, **11**: 61-69. (IF: 4,382)
2. **Kállai N**, Antal I. (2006) Neutrális pelletmagok jelentősége és gyógyszer technológiai vonatkozásai I. *Acta Pharm Hung*, **76**: 208-212.
3. Balogh E, **Kállai N**, Dredán J, Lengyel M, Klebovich I, Antal I. (2007) Számítógépes képanalízis alkalmazása gyógyszeres pelletek jellemzésére. *Acta Pharm Hung*, **77**: 123-131.
4. **N Kállai**, O Luhn, J Dredán, K Kovács, M Lengyel, I Antal. (2010) Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores. *AAPS PharmSciTech*, **11**: 383-391. (IF: 1,445)

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ, FOLYÓIRATBAN IN EXTENSO MEGJELENT KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK

1. I Antal, **N Kállai**, J Dredán, E Balogh, P Szilárd, A Dévay, I Klebovich. (2008) Tools of process analytical technology for predicting quality of drug layered and coated pellets. *Farmaceutski vestnik*, **59**: 148-149.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. **Kállai N**, Dredán J, Odri S, Klebovich I, Balogh E, Antal I. Gyógyszerhordozóként alkalmazott inert pelletmagok vizsgálata. *Gyógyszer az ezredfordulón VI: Továbbképző Konferencia*, Sopron, 2006. november 9-11., P-3.

2. **Kállai N**, Balogh E, Dredán J, Lengyel M, Klebovich I, Antal I. Neutrális pelletmagok vizsgálata bevont multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszer előállítására, *PhD Tudományos Napok*, Budapest, 2007. április 12-13., P-III/14.
3. I Antal, **N Kállai**, N Angyal, E Balogh, J Dredán, A Dévay, I Klebovich. Development of modified release multiple unit dosage forms. *2nd BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences*, Tallin-Tartu, Észtország, 2007. szeptember 13-15., absztr.: 10 p. *Eur J Pharm Sci*, **32** (S1): S10.
4. Antal I, **Kállai N**, Balogh E, Dredán J, Lengyel M, Klebovich I. Rétegzett pelletek előállítási folyamatának elemzése és ellenőrzése, *Gyógyszerkutató Szimpózium*, Szeged, 2007. november 9-10., E-2.
5. Balogh E, **Kállai N**, Dredán J, Lengyel M, Klebovich I, Antal I. Neutrális pelletmagok és rétegzett gyógyszeres pelletjeik vízádszorpciójának vizsgálata *Gyógyszerkutató Szimpózium*, Szeged, 2007. november 9-10., P-3.
6. **N Kállai**, J Dredán, E Balogh, M Lengyel, I Klebovich, I Antal. Studies on layered pelletization applying neutral spheres of sugar and isomalt. *6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Barcelona, Spanyolország, 2008. április 7-10., P-160.
7. I Antal, **N Kállai**, J Dredán, E Balogh, Sz Pál, A Dévay, I Klebovich. Understanding and controlling drug layering and coating processes using neutral pellets, *6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Barcelona, Spanyolország, 2008. április 7-10., P-88.
8. O Luhn, **N Kállai**, J Dredán, J Kowalczyk, I Klebovich, I Antal. Comparison of Isomalt and Sucrose Spheres as Starter Pellet for a Sustained Release Pharmaceutical Coating Application, *ExcipientFest Americas*, San Juan, Puerto Rico, 2008. április 16-17., P-18.
9. I Antal, **N Kállai**, J Dredán, E Balogh, Sz Pál, A Dévay, I Klebovich. Tools of process analytical technology for predicting quality of drug layered and coated pellets. *7th Central*

European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems, Ljubljana, Szlovénia, 2008. szeptember 18-20., P-47.

10. O Luhn, N Kállai, J Dredán, J Kowalczyk, I Klebovich, I Antal. Comparison of Isomalt and Sugar Spheres as Starter Pellet in Fluidized Bed Coating Processes. *2008 AAPS Annual Meeting and Exposition*, Atlanta, GA, USA, 2008. november 16-20. AM-08-01010, *AAPS Journal*, **10** (S2): S1010.
11. Kállai N, Dredán J, Balogh E, Klebovich I, Antal I. Multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek kialakítása neutrális pelletmagok felhasználásával. *PhD Tudományos Napok*, Budapest, 2009. március 30-31., E-VI/9.
12. Kállai N, Lengyel M. Neutrális pelletmagok használata módosított hatóanyag-leadású multipartikuáris rendszer kialakítására. *IX. CLAUDER OTTÓ EMLÉKVERSENY*, Budapest, 2009. április 23-24., E-absztr.: 22 p.
13. O Luhn, N Kállai, J Dredán, J Bernard, I Klebovich, I Antal. Characterization of processability and drug release from isomalt and sucrose based starter pellets. *2009 AAPS Annual Meeting and Exposition*, Los Angeles, CA, USA, 2009. november 8-12., T2244, *AAPS Journal*, **11** (S2): S1043.
14. Kállai N, Nagy Zs, Antal I. Rétegzett szerkezetű pelletek előállítás. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. E-21.
15. Balogh E, Kállai N, Dredán J, Klebovich I, Antal I. Neutrális pelletmagok fizikai tulajdonságainak összehasonlítása. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. P-144.

EGYÉB ELŐADÁSOK

1. Mátyus P, Krajsovsky G, Károlyházy L, Dunkel P, Lerner Á, Kállai N, Boros S, Riedl Zs, Hajós Gy, Maes Bert UW, Lemiére LF. Suzuki-Aza-Wittig in Tandem: an efficient

access to pyridazino[4,5-c]isoquinolines. *XXI. European Colloquium on heterocyclic chemistry*, Sopron, 2004. szeptember 12-15., P-absztr.: 59.

2. Károlyházy L, Krajsovsky G, Lerner Á, Dunkel P, Kállai N, Boros S, Mátyus P. Synthesis of pyridazinoisoquinoline and pyridazinoquinoline ring systems utilizing pyridazinoiminophosphoranes in tandem reaction sequences. *6th Tetrahedron Symposium – Challenges in organic chemistry*, Bordeaux, Franciaország, 2005. június 29 – július 1., P-absztr.: 70.
3. G Shafir, N Kállai, O Luhn, J Dredán, I Klebovich, I Antal (2008) Characterization of direct tablet compression agents analyzing compression force as a function of time. *7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems*, Ljubljana, Szlovénia, 2008. szeptember 18-20., P103.
4. Dredán J, Lengyel M, Kállai N, Klebovich I, Antal I. Bevonó polimerek és lágyítók interakcióinak vizsgálata. *Gyógyszer az ezredfordulón VII: Továbbképző Konferencia*, Sopron, 2008. szeptember 25-27., P-absztr.:15.
5. Budai M, Budai L, Kaszás N, Lenti K, Kállai N, Sándor-Kerestély Á, Gróf P, Klebovich I. Liposzómába zárt fényvédő hatóanyag használata. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. P-41.
6. Dredán J, Kállai N, Sáska Zs, Klebovich I, Antal I. Bevonó polimer keverék fizikai, fizikai-kémiai vizsgálata. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. P-50.
7. Kovács K, Kállai N, Klebovich I, Antal I, Stampf Gy. Izomalt, mint liofilizálási vázképző anyag értékelése. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. P-56.
8. J Dredán, R Zelkó, N Kállai, Zs Nagy, I Klebovich, I Antal. Investigation on interactions within coated solid dosage forms. Poster, *7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Valletta, Málta 2010. március 8-11. III. nap P-98.