



Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszertechnológiai Intézet



**Ph.D. értekezés tézisei**

**Riboflavin tartalmú módosított hatóanyag-leadású orális  
gyógyszerformák fejlesztése és vizsgálatuk**

**Buchholcz Gyula**

Témavezető:

**Prof. Dr. Habil. Hódi Klára Ph.D., D.Sc.**

**Szeged**

**2015**

Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Oktatási Program  
Programvezető: Prof. Dr. Habil. Révész Piroska Ph.D., D.Sc.

Gyógyszertechnológiai Intézet  
Témavezető: **Prof. Dr. Habil. Hódi Klára Ph.D., D.Sc**

**Buchholcz Gyula**

## **Riboflavin tartalmú módosított hatóanyag-leadású orális gyógyszerformák fejlesztése és vizsgálatuk**

### **Szigorlati Bizottság:**

**Elnök:** *Prof. Dr. Erős István, SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai Intézet*  
**Tagok:** *Dr. Bácskay Ildikó, DE GYTK Gyógyszertechnológiai Tanszék*  
*Dr. Blaszó Gábor, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet*

### **Bíráló Bizottság:**

**Elnök:** *Prof. Dr. Báthori Mária, SZTE GYTK Farmakognóziái Intézet*  
**Opponensek:** *Dr. Antal István, SE GYTK Gyógyszerészeti Intézet*  
*Dr. Bajdik János, Meditop Gyógyszeripari Kft. Pilisborosjenő*  
**Tagok:** *Dr. Vecsernyés Miklós, DE GYTK Gyógyszertechnológiai Tanszék*  
*Dr. Szakonyi Zsolt, SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet*

**Szeged**

**2015**

# 1 BEVEZETÉS

A vitaminok a táplálék útján kis mennyiségben a szervezetbe jutó szerves anyagok, melyek nélkülözhetetlenek az emberi szervezet normális működéséhez, mivel többek között a bőr, csont és izmok biokémiai reakcióiban kulcsfontosságú szerepet játszanak. Alapvető fontosságúak a szervezet növekedésében és fejlődésében, a táplálék által biztosított kémiai energia hasznosításával a sejtek, szövetek és szervek egészséges működésében, valamint a fehérjék, szénhidrátok és zsírok anyagcsere folyamataiban.

A riboflavinnak farmakológiai hatása nincs, hatékony formája a szervezetben flavokináz katalizálta foszforiláció révén keletkezik. Ezek a flavin-mononukleotid (FMN), és flavin-adenin-dinukleotid (FAD) koenzimek, amelyek a sejtlegzésben felelős flavoproteinek funkcionális részeként a hidrogénátvitelben vesznek részt a különböző redox folyamatokban. B<sub>2</sub>-vitamin hiánya pharinitist, stomatitist, cheilosist, glossitist a szájzugban rhagadok megjelenését, súlyosabb esetben dermatitist, anaemiát, corneavascularisatiót, neuropathiát okoz.

Számos riboflavin tartalmú termék található a kereskedelemben, így pl. pezsgőtabletták és instant granulátumok. A modern terápia azonban igényli a módosított hatóanyag-leadású perorális gyógyszerformákat is.

# 2 CÉLKITŰZÉS

A riboflavin – specifikus transzportmechanizmussal – a tápcsatorna felső szakaszából szívódik fel. A szövetekben kis koncentrációban egyenletesen oszlik el. A riboflavin felszívódik a duodenumból és a jejunumból is, azonban a vékonybél ezen szakaszain való gyors áthaladás miatt a felszívódás mértéke itt korlátozott. A riboflavin biohasznosíthatósága növelhető gasztroretentív vagy módosított hatóanyag-leadású gyógyszerformákkal. Ezek az orális gyógyszerformák biztosítják, hogy a gyógyszerhatóanyagok a GI traktus felső szakaszában hasznosuljanak.

A munka fő célja volt megvizsgálni annak a lehetőségét, hogyan módosítható a szűk „abszorpciós ablakkal” rendelkező hatóanyagok biológiai hasznosíthatósága, részben filmbevonattal rendelkező kapszula, részben módosított hatóanyag-leadású monolitikus mátrix tablettá kifejlesztésével. Másodlagos cél volt tisztázni, hogy milyen farmakokinetikai modellel írható le a kapszula és a tablettá in vitro hatóanyag felszabadulása.

## **3 KÍSÉRLETI RÉSZ**

### **3.1 Termék I. Módosított hatóanyag-leadású kapszula előállítás**

#### **3.1.1 Anyagok**

Nátrium-riboflavin-5'-foszfát volt a hatóanyag, amelyből 1,0 g ekvivalens 0,73 g riboflavinnal. A só forma jobban oldódik vízben, de a szervezetben való felszívódása és kiválasztása megegyezik a riboflavinéval.

A mag Cellet 300, a bevonó folyadék Eudragit NE 30D volt. A vizes diszperzió még Dimethicon E,-t hidrophil szilícium-dioxidot és talkumot tartalmazott. Az oldószer etanol 96% és desztillált víz volt.

#### **3.1.2 Módszerek**

##### **3.1.2.1 Mag bevonása**

A hatóanyag felvitele a magokra rétegzéses technikával drázsírozó üstben, a hatóanyag 10 %-os vizes oldatával történt. Az üst fordulatszámja 23 rpm, a Walther porlasztó pisztoly fúvóka átmérője 0,8 mm, a porlasztó levegő nyomása 0,6 bar, a porlasztási sebesség 5 ml/min és a szárítási hőmérséklet 30-35 °C volt.

A bevont pelletek kemény HPMC kapszulába töltése Zuma 150/A4 félautomata kapszulatöltő géppel.

##### **3.1.2.2 Kapszula bevonása**

A bevonó diszperzió összetétele az alábbi volt:

Eudragit NE 30D 75,24 g, Dimeticon E 5,8 g, Aerosil 200 0,44 g, ethanol 96% 18,68 g, talkum 3,34 g, és desztillált víz 86,74 g. A porlasztó típusa és átmérője, valamint a bevonási paraméterek megegyeztek a hatóanyag felvitele során alkalmazottal. A szárítási hőmérséklet azonban 25-30 °C volt.

A bevonó diszperzió mennyisége: 50.0 g (Kapszula A: szárazanyag mennyiség: 7,5 g), 100,0 g (Kapszula B: szárazanyag mennyiség: 15,0 g) és 250.0 g (Kapszula C: szárazanyag mennyiség: 32,0 g) volt.

##### **3.1.2.3 Bevont kapszula vizsgálata**

###### *Filmvastagság mérése*

A bevont kapszula sapka és korpusz felületén kialakult film vastagságának meghatározása Mitutoyo csavarmikrométerrel. A mérés a kapszula bevonása előtt és után is 0,001 mm pontossággal történt.

### *Kioldódási vizsgálat*

A kioldódott hatóanyag mennyiségének meghatározását a Münzel féle „half-change” módszerrel végeztük, amely lehetővé teszi a mesterséges gyomor- és bélnedvben változó pH (1,2-7,5) melletti meghatározást.

A kioldódási vizsgálat keverőlapátos módszerrel, Erweka DT 700 készülékkel történt. A kioldó közeg térfogata 900 ml volt. A vizsgálat (enzimek nélküli) gyomornedvben indult, és a kioldóközeg fele minden órában bélnedvvel lett helyettesítve. Óránként meghatározásra került a kioldódott hatóanyag koncentrációja, és ezután a kioldódó közeg fele bélnedvvel volt helyettesítve. A kioldó közeg hőmérséklete  $37 \pm 0,5$  °C, a keverés fordulatszáma 100 rpm volt. A minták (5 ml) 1, 2, 3, 4, 5, 6 és 7 óra eltelte után automatikusan kerültek gyűjtésre a kioldó közegből. Minden egyes kapszula sarzsból három párhuzamos vizsgálat történt. Az abszorbancia meghatározása spektrofotométerrel történt ( $\lambda_{\max} = 266$  nm).

#### **3.1.2.4 Statisztikai értékelés**

##### *Modell független értékelés*

A kioldódás mértéke ( $DE$ ) az alábbi egyenlettel számítható:

$$DE = \frac{\int_0^t m(t) dt}{m_{100}t} \cdot 100 \quad (1)$$

ahol  $m(t)$  a kioldódott hatóanyag mennyisége  $t$  időpontban, és  $m_{100}$  a kioldódott hatóanyag mennyisége 100% kioldódás esetében.

##### *Modell függő értékelés kioldódási görbéből*

A görbe alakjától függően különböző matematikai modellekkel írható le a kioldódás folyamata (első rendű, Higuchi, Hixson–Crowell, Hopfenberg, Korsmeyer–Peppas, Rosin–Rammler–Sperling–Benett–Weillbull (RRSBW) (módosított Weibull), stb.). Sigmoid görbe esetén általában az RRSBW modell használatos, de ilyen esetben a Chapman–Richards modell is használható.

A korrelációs együttható ( $R^2$ ) fontos kritérium a modellek egyenleteinek értékelése szempontjából. Ez esetben a RRSBW eloszlási modellt és a Chapman–Richards növekedési modellt alkalmaztuk a kioldódási görbék illesztésére.

##### *RRSBW modell*

RRSBW eloszlási modellt általánosan használják a kioldódás matematikai értelmezésére. Ez a következő egyenlettel írható le:

$$M(t) = M_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{(t-T)^{\beta}}{a}}\right) \quad (2)$$

ahol  $M(t)$  a  $t$  időben kioldódott hatóanyag mennyisége,  $M_{\infty}$  a kioldódott hatóanyag maximuma,  $T$  a késleltetési idő,  $a$  az idő-függést leíró skála paraméter,  $\beta$  alakparaméter.

Amennyiben  $\beta = 1$ , a görbe alakja megfelel a  $k = 1/a$  konstansú exponenciális profilnak. Ez a kioldódási folyamat nulladrendű kinetikáját jelenti:

$$M(t) = M_{\infty} (1 - e^{-k(t-T)}) \quad (3)$$

Amennyiben  $\beta = 0$ , az egyenlet

$$M(t) = M_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{1}{a}}\right) \quad (4)$$

Ha  $\beta < 1$ , egy kezdeti gyors kioldódás figyelhető meg, amit egy lassúbb folyamat követ.

Ha  $(t-T)^{\beta} = a$ , az egyenlet

$$\frac{M(t)}{M_{\infty}} = 1 - e^{-\frac{a}{a}} = 1 - e^{-1} = 0.632 \quad (5)$$

ahol  $a = t_{63.2\%}$  a karakterisztikus kioldódási idő.

#### *Chapman-Richards modell*

A Chapman-Richards módszer magába foglalja a Bernoulli differenciál egyenleten alapuló 3-paraméteres szigmoid növekedési funkciót. Ez a differenciálegyenlet a konstruktív és destruktív növekedés különbségéből adódó mennyiségi növekedés leírására használható:

$$\frac{dM}{dt} = \alpha M^{\beta} - \gamma M \quad (6)$$

ahol  $M$  a mennyiség,  $\alpha M^{\beta}$  a konstruktív rész és  $\gamma M$  a destruktív rész. Az egyenlet általános megoldása a 3-paraméteres Chapman-Richards összefüggés:

$$M(t) = M_{\infty} (1 - e^{-kt})^{\beta} \quad (7)$$

ahol  $M_{\infty}$ ,  $k$  és  $\beta$  regressziós paraméterek.

A kioldódási görbét a (7) egyenlet szerint illesztettük, ahol  $M(t)$  a  $t$  időben kioldódott hatóanyag mennyisége,  $M_{\infty}$  a hatóanyag teljes mennyisége,  $k$  a kioldódási sebesség és  $\beta$  alakparaméter, amely a kioldódás késleltetési idejére utal.

Az RRSBW modellben  $\beta = 1$  első rendű kinetikát jelent.

### 3.1.3 Eredmények

#### *Filmbevonat vastagsága*

A filmbevonat vastagsága és egyenletessége fontos szerepet játszik a kioldódás során, ezért fontos azt mérésrel meghatározni. Az 1. táblázat ezt foglalja össze.

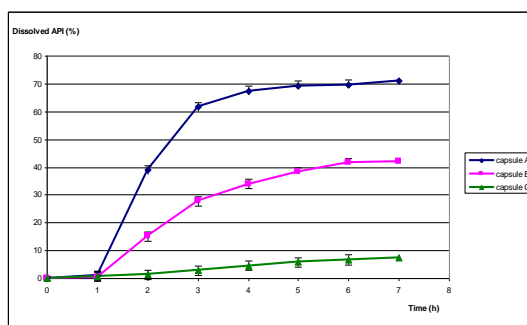
1. táblázat: Film vastagság a kapszulán

Kapszula	Film vastagság ( $\mu\text{m}$ )	
	Sapka	Korpusz
A	$161 \pm 12$	$182 \pm 5$
B	$200 \pm 20$	$240 \pm 36$
C	$227 \pm 26$	$269 \pm 36$

A bevónószert mennyiségének növelésével a filmréteg vastagsága is növekszik, de az adatok jól mutatják a kapszula sapka és korpusz bevonata közötti réteg vastagság eltérését. Ez elsősorban a kapszula alakjának köszönhető, ugyanis a bevonatlan kapszula esetében is mindig van némi ( $\sim 30\text{-}40 \mu\text{m}$ ) differencia a sapka és a korpusz átmérője között. A film réteg vastagságbeli különbsége nem nagyobb, mint a bevonatlan kapszulák esetében. Ez arra enged következtetni, hogy a bevonó diszperzió egyenletesen vonja be kapszulát a művelet során és egyenletes réteg alakul ki.

#### *Kioldódási vizsgálat*

Első lépésben a riboflavin kioldódása volt vizsgálva a bevonatlan és a bevont kapszulából. Az eredmények azt mutatták, hogy a riboflavin teljes (100%) mennyisége kioldódik 60 perc alatt a bevonatlan kapszulából. A bevont kapszulák kioldódási vizsgálatait (half change módszer) világosan mutatták miként befolyásolja a filmréteg vastagság a kioldódást (1. ábra).



1. ábra: Kioldódási görbe a bevont kapszulából

2. táblázat: Kioldódási görbe paraméterei

Kapszula	RRSBW modell			Chapman–Richards modell			
	$\beta$	$a$	$R^2$	$M_\infty$	$\beta$	$k$	$R^2$
A	1,3602	1,3186	0,9171	69,6771	16,8461	1,66817	0,9991
B	1,6813	2,4113	0,9228	42,2965	5,2131	0,8363	0,9970

Az A és B kapszulák esetében a kioldódási görbék szigmoid alakúak, amely a késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerformákra jellemző. A célkitűzések szempontjából az A kapszula tűnt megfelelőnek, mivel a hatóanyag nagy része ( $\sim 70\%$ ) kioldódott  $\text{pH} \approx 7$  mellett.

A független statisztikai értékelés azt mutatta, hogy az A kapszula esetében volt a legjobb a kioldódás ( $DE$ ) hatékonysága.

3. táblázat: Modell független eredmények értékelése

Kapszula	$DE$ (%)
A	54,14
B	28,47
C	4,2

A kioldódás folyamatát számos matematikai modellel írták le, eredményeink szerint az RRSBW és a Chapman–Richards modellek bizonyultak a legjobbnak. Ezeket az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

Az  $R^2$  értéke azt mutatta, hogy az A és B kapszulák kioldódási görbéi a Chapman–Richards egyenlettel jól leírhatók.

A C kapszula görbéje lineárisan illeszthető volt ( $R^2 = 0.9949$ ), de a  $DE$  érték nem volt elegendő a további vizsgálatok szempontjából.

A 3. táblázat szerint az A kapszula  $DE$  értéke volt legnagyobb, de a hatóanyag csak a  $\approx 70\%$ -a oldódott ki. Nyilvánvaló, hogy a filmréteg vastagsága befolyásolja a kioldódás mértékét. Felmerül a kérdés, hogy lehet-e növelni a riboflavin tartalmú kapszula biohasznosíthatóságát. Milyen film vastagság mellett oldódik ki a teljes hatóanyag mennyiség a vékonybélben 2-5 óra alatt?

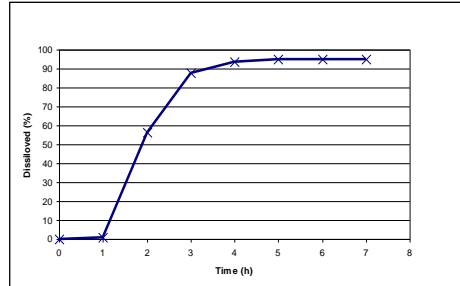
A kérdést a Chapman–Richards modell alapján felállított elmélettel lehet megválaszolni az illesztések figyelembe vételével. Ebben a modellben a hatóanyag 95-100%-a 2-5 óra között szabadul fel. Az elméleti modell és a mérési eredmények alapján az optimális filmréteg vastagságot az alábbi egyenlettel lehet megadni:

$$d_{opt} = d_A - (d_B - d_A) \frac{s_m - s_A}{s_A - s_B} \quad (8)$$



ahol  $d_{opt}$  az optimális film vastagság,  $d_A$ , és  $d_B$  az A és B kapszula film vastagsága,  $s_m$  a modell kioldódási görbéjének meredeksége, és az  $s_A$  és  $s_B$  az A és B kapszula kioldódási görbéjének meredeksége.

Ebben az esetben a korpuszon a várt optimális rétegvastagság, ami biztosítja a kívánt kioldódást 112,1  $\mu\text{m}$  (2. ábra).



2. ábra: Prediktív kioldódási görbe 112,1  $\mu\text{m}$  filmréteg vastagságú korpusz esetén

### 3.1.4 Megbeszélés

Ebben a kísérletben egy új szilárd gyógyszerforma került kifejlesztésre, amelyben a kapszulába töltött mikrokristályos cellulóz pelleték (Cellet 300) felületére vittük fel porlasztással a nátrium-riboflavin-5'-foszfát vizes oldatát „layering” technikával. A kemény kapszulák bevonása Eudragit NE polimerrel történt különböző filmvastagságot kialakítva. A biohasznosíthatóság megerősítésére természetesen további farmakokinetikai vizsgálatokra van szükség. A kioldódási görbék statisztikai elemzéséből előre jelzett legjobb készítményt a Chapman–Richards egyenlettel lehetett legjobban leírni. Az eredmények ismeretében felállítható egy elméleti modell, amely optimális előrejelzésre képes.

## 3.2 Termék II. Mátrix tabletta kifejlesztése

### 3.2.1 Anyagok

Ez esetben is nátrium-riboflavin-5'-foszfát volt a hatóanyag. Gelcarin GP 379 NF (iota-carrageenan) szerepelt mátrixképzőként. Mikrokristályos cellulóz (MCC) (Vivapur® 102), mint nem duzzadó mátrixképző és kötőanyag, és laktóz-monohidrát mint töltőanyag szerepelt az összetételben.

### 3.2.2 Módszerek

#### 3.2.2.1 Granulátum készítése

A homogenizálást és a porkeverék átnedvesítését „high-shear” (ProCepT 4M8) granulátorban végeztük. A porkeverék összetételének megtervezése  $3^2$  faktoriális tervezéssel történt (4. táblázat).

#### 4. táblázat: Porkeverék összetétele

Gran kód	Iota-carrageenan (%)	MCC (%)	$\alpha$ -laktóz-monohidrát (%)	MCC/(MCC +laktóz) arány (%)
<u>Gran1</u>	30	45	25	64,5
<u>Gran2</u>	30	55	15	78,6
<u>Gran3</u>	30	35	35	50

Homogenizálási paraméterek: impeller sebesség: 1000 rpm, chopper sebesség: 0 rpm, homogenizálási idő:5 perc

Gyúrási paraméterek: impeller sebesség: 1000 rpm, chopper sebesség 5000 rpm, adagolási sebesség 10 ml/perc, hatóanyag oldat mennyisége 120 ml (3 részletben)

Szárítás: A nedves granulátum átszitálás (szitaméret: 1,2 mm) után  $22 \pm 2$  °C és  $65 \pm 5$ % relatív páratartalom mellett történt.

#### 3.2.2.2 **Tablettázás**

A száraz granulátumot 2% of magnézium-sztearáttal Turbula keverőben homogenizáltuk (50 rpm, 2 perc). A tablettázás Korsch EK0 típusú excenteres tablettázógéppel 5, 10 és 15 kN préserővel, 9 mm átmérőjű, enyhén homorú bélyegzőkkel történt. A préserő kalibrálására Wazau HM-HN-30kN-D-erőmérő cella szolgált. A tabletták átlagtömege  $0,200 \pm 001$  g volt. A tablettázás sebessége 36 rpm, a hőmérséklet 24 °C, a relatív páratartalom 45% volt. Minden minta esetében 500 db tablettá készült és minden préserőnél történt mintavétel. A standard deviáció nem lehetett 5%-nál nagyobb.

A fent említett Korsch EK0 tablettázó géppel készültek a duzzadásméréshez szükséges tabletták is, ezek azonban csak mátrixképző polimert (iota-carrageenan) tartalmaztak. A préserő 5, 10 és 15 kN volt.

#### 3.2.3 **A tabletták fizikai-kémiai vizsgálata**

Egyedi és átlagtömeg (analitikai pontosság), nyomási szilárdság, kopási veszteség és a geometriai paraméterek (átmérő, vastagság) meghatározása minden esetben, 20-20 db tablettá felhasználásával történt.

#### 3.2.4 **Kioldódási vizsgálat és modellezés**

A kioldódás vizsgálat Erweka DT 700 készülékkel történt keverőlapátos módszerrel. A kioldó közeg gyomornedvben (pH = 1,2) és foszfát pufferben (pH = 4,5) volt.

A kioldódás 900 ml gyomornedvben indult (pH = 1,2) (Ph. Eur. szerinti). A hőmérséklet  $37 \pm 0,5$  °C, a keverési sebesség:100 rpm, a mintavételi idő 30, 60, 90 és 120 perc, a kivett aliquot pedig 2 ml volt. A kioldó közeget 120 perc után foszfát pufferre cseréltük. A mintavétel 30, 60, 90, 120, 150 és 180 perc után történt. Így a teljes kioldódási idő 300 perc (5 óra) volt.

Minden sarzsából 3 párhuzamos vizsgálatot végeztünk. Az abszorbancia mérése spektrofotométerrel  $\lambda_{\max} = 266$  nm-en történt.

Ezután következett a kioldódási adatok statisztikai elemzése, valamint a kioldódási profilok illesztése a különböző modellekhez.

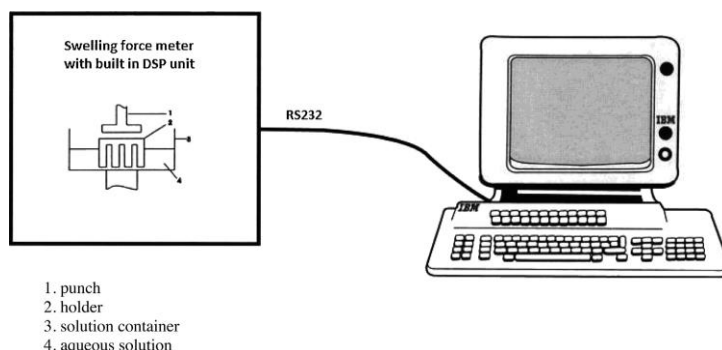
### 3.2.5 Faktoriális tervezés

Az összetétel, a műveleti paraméterek és a tabletták tulajdonsága közötti kapcsolat tanulmányozása céljából  $3^2$  faktoriális tervet készítettünk (Statistica for Windows). A független változók az MCC/(MCC + laktóz) arány és a préserő, a függő változók pedig az 5 óra alatt kioldódott hatóanyag mennyisége, a kopási veszteség és a nyomási szilárdság voltak.

### 3.2.6 Duzzadás mérése

A duzzadási erő mérésére az intézetben kifejlesztett műszert alkalmaztuk. A tabletták különböző préserővel készültek. A duzzadást sósavban (pH = 1,2) és foszfát pufferben (pH = 4,5) vizsgáltuk. A hőmérséklet  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a duzzadási idő 30 perc volt. Párhuzamosan 5 mérés történt.

A mérést egy elektronikus kompenzálású Sartorius mérleg végzi a készülékbe beépített DAQ hardver segítségével. A készülék RS232 kábelen keresztül összeköttetésben van egy számítógéppel (3. ábra). A mintatartó egy 10 mm átmérőjű, oldalán résekkel ellátott réz henger, melybe pontosan illeszkedik egy hasonló átmérőjű réz dugattyú. A tablettát a mintatartóba helyezve, a készülék bekapcsolása után megkezdődik a mintatartó kívánt hőmérsékletre történő felmelegítése. A hőmérséklet elérése után a készülék beleengedi a folyadékot a mérőcsészébe, és ezzel kezdetét veszi a mérés. A vizes oldat a réseken keresztül penetrálódik a tablettába, aminek következtében megkezdődik a duzzadás. Az e közben keletkező nyomást – tekintve hogy a dugattyú fixen áll - detektálja a mérleg és értékeli a szoftver.



3. ábra: Duzzadásmérő műszer

A monitoron látható a duzzadási folyamat (erő-idő görbe) és minden fontosabb paraméter (duzzadási erő értéke, karakterisztikus duzzadási idő ( $t_{63.2\%}$ )), továbbá lehetséges a görbe

illesztése is.

### 3.2.7 Eredmények és megbeszélés

#### 3.2.7.1 Granulálás

A granulálási paramétereiből megállapítottuk, hogy a minták nem mutattak nagy különbséget a granulálás végpontját jelző impeller nyomaték értékében, azonban a laktóz arányának növelésével növekvő tendenciát mutatott.

**23%** volt az MCC/(MCC + laktóz) 78,6% aránynál (*Gran2*), **26%** az MCC/(MCC + laktóz) 64,5% aránynál (*Gran1*), és **31%** volt az MCC/(MCC+laktóz) 50% aránynál (*Gran3*).

#### 3.2.7.2 Tablettázás

A magnézium-sztearáttal homogenizált megszáradt granulátumok (nedvesség tartalom:  $5,00 \pm 0,5\%$ ) tablettázásra kerültek. A tabletták fizikai-kémiai paramétereit az 5. táblázatban találhatók. Látható, hogy a tabletták adagolási pontossága jó, ami granulátum folyási tulajdonságainak és az egyenletes töltési térfogatnak köszönhető. A mechanikai paraméterek (nyomási szilárdság, kopási veszteség) a minták között különbséget mutatnak.

5. táblázat: A tabletták fizikai-kémiai paramétereit

Minták	Préselési erő (kN)	Tömeg (g)	Nyomási szilárdság (N)	Kopási veszteség (%)	Átmérő (mm)	Magasság (mm)
<i>Ribotab1</i> (arány 64,5%)	5	0,192	48,35	0,50	8,994	2,597
	10	0,211	50,90	0,48	8,999	2,526
	15	0,204	54,80	0,43	8,993	2,444
<i>Ribotab2</i> (arány 78,6%)	5	0,195	37,50	1,54	8,911	2,409
	10	0,197	37,10	1,21	8,932	2,445
	15	0,195	37,60	1,07	8,940	2,421
<i>Ribotab3</i> (arány 50%)	5	0,200	38,63	0,33	9,058	2,508
	10	0,210	57,95	0,36	9,036	2,507
	15	0,200	59,40	0,14	9,033	2,383

Az eredmények értékelése 3.2.5 szerint történt a faktoriális tervezésnek megfelelően. A tervezett mátrix és az annak megfelelő eredmények szerepelnek a 6. táblázatban.

6. táblázat: Kísérleti terv

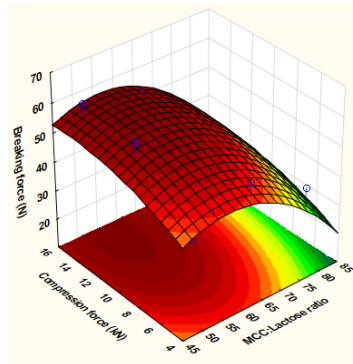
MCC/(MCC + laktóz) arány (%)	Préselési erő (kN)	Nyomási szilárdság (N)	Kopási veszteség (%)	5 óra alatt kioldódott hatóanyag mennyiség (%)
50,0	5,0	38,63	0,33	100
50,0	10,0	57,95	0,36	100
50,0	15,0	59,40	0,13	82
64,5	5,0	48,35	0,50	65
64,5	10,0	50,90	0,48	63
64,5	15,0	54,80	0,42	51
78,6	5,0	37,50	1,54	71
78,6	10,0	37,10	1,22	84
78,6	15,0	37,60	1,07	82

A tabletták mechanikai tulajdonságai robusztusabbnak tűnnek, mint a kioldódási adatok. Sem az összetétel, sem a préselési erő nem volt szignifikáns hatással ezekre a paraméterekre (9.

egyenlet); csak az MCC/(MCC + laktóz) lineáris komponense mutatott enyhe szignifikanciát, amikor a non-lineáris kölcsönhatások nem voltak figyelembe véve, de ez illeszkedés csökkenést ( $R^2 = 0.8266$  vs.  $0.9393$ ) eredményezett.

$$y = 46,91 - 7,30x_1 + 3,33x_1^2 + 4,55x_2 + 1,30x_2^2 - 5,17x_1x_2 - 2,35x_1x_2^2 - 1,23x_1^2x_2^2 \quad (9)$$

A nyomási szilárdság csökkenése (5. ábra) és a kopási veszteség növekedése (6. ábra) a granulátumok préserővel szembeni ellenállásával magyarázható, amit a magas MCC tartalom eredményez.



5. ábra: A nyomási szilárdság válaszfelszín diagramja

Az eredmények azt sugallják, hogy az MCC elveszíti deformációs képességét a granulálás folyamán, csökken a kötőerő, így a tabletták mechanikai tulajdonsága is. Mindazonáltal a mechanikai problémák inkább a kopással állnak kapcsolatban, mint a tabletták törésével, mivel a kopási veszteség nagyobb érzékenységgel jelzi a tabletták összetételének változását (10. egyenlet).

$$y = 0,67 + \mathbf{0,50x_1} - \mathbf{0,15x_1^2} - 0,12x_2 + 0,008x_2^2 - 0,07x_1x_2 \quad (10)$$

A szignifikáns faktorok vastagon kiemelve.

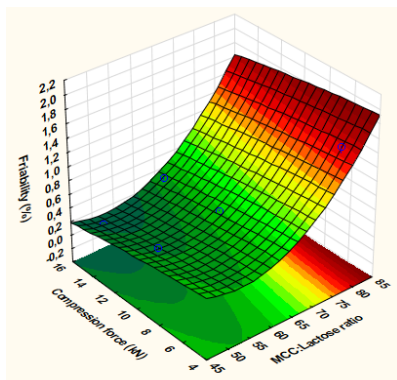
Az MCC/(MCC + laktóz) arány szignifikánsan befolyásolta a kopási veszteséget lineárisan és nem-lineárisan is. Sajnos, az interakciók négyzetének a vonatkozásában a modell nem hozott megfelelő eredményt, így ezeket a hatásokat mellőztük az analízis során.

A 4. táblázat mutatja a *Ribotab1* [MCC/(MCC + laktóz) arány 64.5 %] esetében, hogy préserő nem befolyásolta tabletták keménységét és a geometriai paramétereit. A *Ribotab2* tabletták nagyon kicsi nyomási szilárdságot mutattak, amelyek függetlenek voltak a préserőtől. Ezek a tabletták tartalmaztak laktózt a legkisebb arányban (*Gran2*). Az MCC részecskékké a carrageenan elasztikus sajátságú monolitikus mátrixot képez, amit nem zavar a laktóz. Ezzel

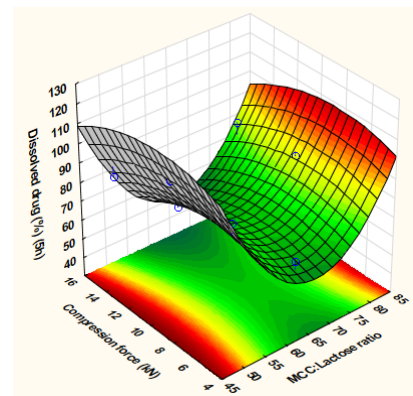
magyarázható a kopási veszteség értéke is, és a préselés utáni nagy visszarugózó képessége. Az MCC részecskék kompenzáló képessége nem volt elegendő. A *Ribotab3* több laktózzal készült (*Gran1*). Ebben az esetben az 5 kN préseléssel készült tabletták kis nyomási szilárdsággal rendelkeztek, amely növekedett a préserő növelésével, különösen 10 kN esetében. További növekedést a préserő növelése csak minimálisan okozott. A kopási veszteség értéke nagyobb kötőerőt jelzett a tablettá szerkezetében az elasztikus visszarugózás fázisában. Az eredmények statisztikai értékelésekor kiderült, hogy a faktorok közötti nem szignifikáns interakciók figyelembe vételével az illesztés pontossága szignifikánsan növekedett. A hatóanyag kioldódáskor a  $R^2$  értéke 0,7712 volt kölcsönhatás nélkül, 0,9490 lineáris kölcsönhatással és 0,9972 volt az interakciók négyzeteinek alkalmazásával. Megállapítható, hogy a hatóanyag kioldódását az MCC/(MCC + laktóz) arány befolyásolja leginkább, és erős nem lineáris kapcsolatot lehet megfigyelni e két paraméter között (7. ábra). Az alkalmazott préserőnek nem-szignifikáns hatása van erre a paraméterre, de erős interakcióban van az összetétellel (11. egyenlet).

$$y = 77,56 - 7,50x_1 - 13,42x_1^2 - 3,50x_2 + 3,58x_2^2 + 7,25x_1x_2 - 2,63x_1^2x_2 - 0,81x_1^2x_2^2 \quad (11)$$

A szignifikáns értékek vastagon vannak kiemelve. Nagy laktóz tartalomnál nagyobb volt a kioldódás mértéke, amely azzal magyarázható, hogy a laktóz kioldódása után a mátrix porózusabbá vált. Mindazonáltal a kisebb laktóz tartalom nagyobb kioldódási értéket eredményez, ami az MCC vízbevezető hatása lehet, mivel a nagyobb víz penetráció a mátrixba erősíti a gyógyszerkioldódást a készítmény belső pórusaiból.



6. ábra: Kopási veszteség  
válaszfelszín diagramja



7. ábra: Kioldódási sebesség  
válaszfelszín diagramja

A kioldódási görbék a 8-10. ábrákon láthatók. Megfigyelhetőek gyakori töréspontok.

A *Ribotab1* esetében (8. ábrán) töréspont nem látszik 5 kN préserőnél, de a préserő további növekedésével viszont igen. Ez összhangban van a tabletták szilárdságával. Az 5 kN-on préselt tabletták könnyebben esnek szét gyomornedvben, mivel a tabletta szerkezete porózusabb. A makromolekuláris részecskék duzzadása akadálytalan, és a kioldó közeg változtatásával a gyomornedv képes gyorsan kimosni a mátrixból a hatóanyagot. Egy tömörebb mátrix esetében sokkal nehezebb a foszfát puffernek behatolni a tabletta belsejébe.

A *Ribotab2* (9. ábra) tartalmazta a legkevesebb laktózt. 5 kN préserő esetén a mátrix porózus, a makromolekuláris részecskék gyorsan duzzadnak, és a gyomornedvben kioldódik a hatóanyag. Azonban a duzzadás később gél állapotot idéz elő, a kioldó közeg változtatása után a foszfát puffer nem tud könnyen bejutni a megduzzadt részecskék közé, ezért először egy telítési szakasz mutatkozik a kioldódási görbében. A carrageenan részecskék duzzadásának ilyen mértéke akadályozza a hatóanyag kioldódását. 10 kN préserővel készült a legjobb minőségű tabletta, mivel a szerkezete és duzzadása egymással egyensúlyban van. A kioldódási profil egyenletesen növekedett 80% fölé. A 15 kN-al préselt tabletta azt mutatta, hogy makromolekuláris részecskék nem duzzadnak nagyobb mértékben, és a kioldódási profil gyakorlatilag ugyanaz, mint az előző esetben.

A 10. ábra mutatja legjobban a laktóz szerepét a kioldódásban. A *Ribotab3* tabletták tartalmazták legnagyobb arányban a laktózt a mátrixban. A laktóz részecskék nagy mértékben eloszlanak a makromolekuláris részecskék között. Erre utal a 6. táblázatban a tabletták mechanikai szilárdsága, ezek mutatták a legkisebb szilárdságot. Jól ismert, hogy a laktóz egy rideg, törékeny anyag, mely nem képes kötést kialakítani terhelés alatt. Az 5 kN préserővel készült tabletta kioldódása nincs is feltüntetve, mivel túl nagy volt a szórás, ami a nem megfelelő szilárdságból adódott. Ugyanakkor a laktóz egy jól oldódó segédanyag, beépül a makromolekuláris részecskék közé és segíti a hatóanyag felszabadulást. A hatóanyag teljes mennyisége kioldódott a 10 kN erővel préselt tablettákból. Tovább növelni a préserőt nem előnyös, mivel a tömör szerkezet megakadályozza az 5 óra alatti hatóanyag felszabadulást.

A kioldódási adatokat statisztikai analízisnek vetettük alá. A *Korsmeyer–Peppas modell* (12. egyenlet) jellemezte a legjobban a kioldódást:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = kt^n \quad (12)$$

ahol  $m_t/m_\infty$  a  $t$  időben kioldódott hatóanyag mennyisége,  $k$  a sebességi állandó és  $n$  a kioldódás kitevője.

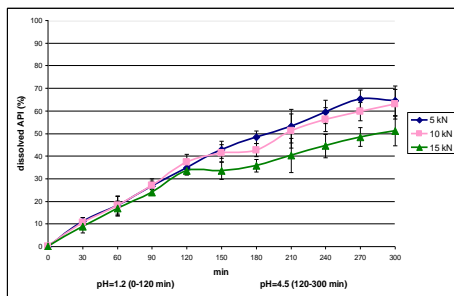
Az  $R^2$  értékek szoros korrelációt mutattak (7. táblázat), de a töréspontok miatt a kioldódási

adatokat két csoportba soroltuk, és mindegyik szakaszt a Korsmeyer–Peppas és a lineáris modell szerint is illesztettük. Az első szakasz 0-120 percig, a másik 150-300 percig kapott értékeket tartalmazta. Az eredmények a 8. és 9. táblázatban láthatók. A 8. táblázatban látható, hogy a korreláció szoros, különösen a kioldódás első szakaszában.

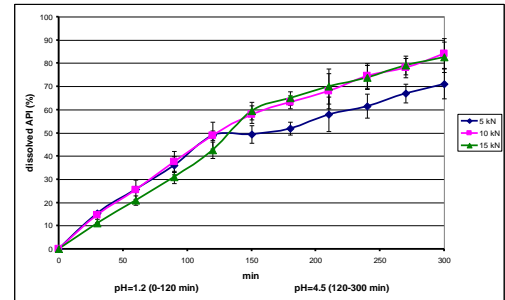
A *lineáris modell* szerinti illesztést is elvégeztük:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = at + b \quad (13)$$

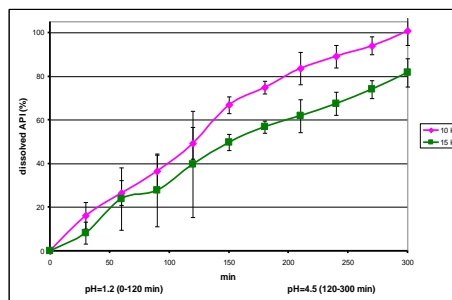
ahol  $m_t/m_\infty$  a  $t$  időben kioldódott hatóanyag mennyisége,  $a$  a meredekség és  $b$  a tengelymetszet.



8. ábra: Kioldódási görbe *Ribotab1*



9. ábra: Kioldódási görbe *Ribotab*



10. ábra: Kioldódási görbe *Ribotab3*

7. táblázat: A teljes kioldódási profil illesztési eredménye

Minták	$k$	$n$	$R^2$
<i>Ribotab1-5kN</i>	0,9403	0,7525	0,9924
<i>Ribotab1-10kN</i>	1,0956	0,7149	0,9916
<i>Ribotab1-15kN</i>	1,2816	0,6483	0,9866
<i>Ribotab2-5kN</i>	2,6359	0,5789	0,9860
<i>Ribotab2-10kN</i>	1,7948	0,6788	0,9920
<i>Ribotab2-15kN</i>	1,0872	0,7700	0,9777
<i>Ribotab3-10kN</i>	1,2199	0,7808	0,9888
<i>Ribotab3-15kN</i>	0,7881	0,8148	0,9930



8. táblázat: A kioldódási szakaszok Korsmeyer–Peppas modell szerinti illesztésének eredménye

Minták	0–120 perc			150–300 perc		
	$k$	$n$	$R^2$	$k$	$n$	$R^2$
<i>Ribotab1-5kN</i>	0,5277	0,8734	0,9986	1,8832	0,6262	0,9637
<i>Ribotab1-10kN</i>	0,3537	0,9690	0,9972	1,4535	0,6627	0,9705
<i>Ribotab1-15kN</i>	0,3052	0,9782	0,9982	1,2273	0,6547	0,9914
<i>Ribotab2-5kN</i>	0,7368	0,8723	0,9971	2,9937	0,5542	0,9870
<i>Ribotab2-10kN</i>	0,6548	0,9001	0,9996	3,7644	0,5434	0,9944
<i>Ribotab2-15kN</i>	0,3487	1,0011	0,9991	5,5042	0,4751	0,9987
<i>Ribotab3-10kN</i>	0,8557	0,8426	0,9971	3,7482	0,5771	0,9947
<i>Ribotab3-15kN</i>	0,4046	0,9562	0,9782	1,4330	0,7060	0,9929

9. táblázat: A kioldódási szakaszok lineáris modell szerinti illesztésének eredménye

Minták	0–120 perc			150–300 perc		
	$a$	$b$	$R^2$	$a$	$b$	$R^2$
<i>Ribotab1-5kN</i>	0,2845	1,0700	0,9956	0,1574	20,1773	0,9545
<i>Ribotab1-10kN</i>	0,3025	0,4147	0,9972	0,1562	17,1817	0,9685
<i>Ribotab1-15kN</i>	0,2736	0,2423	0,9982	0,1246	14,2783	0,9929
<i>Ribotab2-5kN</i>	0,3946	1,5450	0,9943	0,1497	26,1577	0,9923
<i>Ribotab2-10kN</i>	0,4027	1,1415	0,9977	0,1742	31,7570	0,9961
<i>Ribotab2-15kN</i>	0,3494	0,1023	0,9991	0,1543	36,9603	0,9964
<i>Ribotab3-10kN</i>	0,3968	1,8949	0,9925	0,2213	35,0401	0,9890
<i>Ribotab3-15kN</i>	0,3300	0,1267	0,9776	0,2065	18,7888	0,9959

Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét szakasz illeszthető a lineáris modellel is, de a Korsmeyer–Peppas modell azt jelzi, hogy a legtöbb esetben a mátrix modell illesztése ez utóbbinál jobb.

Egy korábbi munkában, amelyben a különböző dezintegránsok duzzadási sajátságait, s az általuk kifejtett duzzadási erőt vizsgáltuk, bizonyítottuk, hogy a tablettá dezintegrációjának duzzadási görbéje leírható az RRSBW összefüggéssel (2. egyenlet), és a duzzadási folyamat jellemezhető az RRSBW modellel. Az előzőekből kiindulva ebben a tanulmányban a mátrix tablettá duzzadási tulajdonságait vizsgáltuk. A tabletták nem tartalmaztak segédanyagokat, csupán iota-karragenánt. A mért duzzadási erő így csak ennek az anyagnak volt köszönhető. A vizsgálat gyomornedvben pH 1,2 és pH 4,5 –ön történt. Az eredmények a 10. táblázatban szerepelnek.

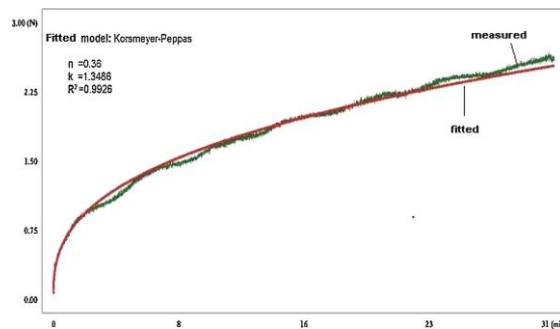
Az adatokból látható, hogy a mért duzzadási erő értékek csak 2-3 N közé estek függetlenül a pH-tól és a préserőtől, míg a duzzadási idő 25-28 perc között maximalizálódott.

10. táblázat: Iota-carrageenan tabletta duzzadása

Préselési erő (kN)	pH	Duzzadási erő (N)	Duzzadási idő (perc)
5	1,2	3,006 SD = ± 0,098	28,54 SD = ± 3,26
	4,5	2,952 SD = ± 0,388	24,8 SD = ± 3,93
10	1,2	2,106 SD = ± 0,885	28,16 SD = ± 2,05
	4,5	3,19 SD = ± 0,316	27,58 SD = ± 2,89
15	1,2	2,364 SD = ± 0,78	28,52 SD = ± 2,88
	4,5	2,946 SD = ± 0,188	27,12 SD = ± 2,66

A kísérlet időtartama: 30 perc, a hőmérséklet:  $37 \pm 1$  °C

A folyamat kezdetén gyors volt a duzzadás, majd lelassult, de a duzzadási erő növekedett. A görbe illesztése Korsmeyer–Peppas modell szerint történt ( $r^2 = 0.9930$ ) (11. ábra) 0 perctől a mérés végéig. Ebben az időtartamban gél barrier képződik, így erős fizikai-kémiai kötőerők lépnek fel a polimer részecskék között. Ezután, további víz molekulák hatolnak be a mátrixba és átrendeződnek a kötések a polimerben. A kísérletek igazolták, hogy a görbe ettől a ponttól kezdve alapvetően lineáris (11. ábra).



11. ábra: Iota-carrageenan tabletta duzzadási görbe (préselési erő: 15 kN).

Az eredmények azt mutatták, hogy a duzzadási görbe lefutása független volt a pH viszonyoktól és a préserőtől. Így valószínűleg az iota-carrageenan mátrix tabletták hasonlóan fognak viselkedni a gyomor-bélrendszerben nyújtott hatóanyag-leadású tablettaként is.

### 3.2.8 Következtetések

Megállapítható, hogy a laktóztartalom befolyásolja a fizikai paramétereket, a kioldódás mértékét és a görbe lefutását. A kisebb laktóztartalom növeli mátrix elaszticitását, így a tabletták gyenge mechanikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Továbbá a makromolekulák igen jól duzzadnak a kioldó közegben. A kioldódási profilok leginkább a Korsmeyer-Peppas modellel illeszthetők, de a laktóz tartalomnak köszönhetően akár kétfázisú kioldódás is előfordulhat. A duzzadási erőt vizsgáló műszer alkalmazásával a mátrix tabletták duzzadási

ereje határozható meg. A duzzadási folyamatban két szakasz figyelhető meg: az elsőben a duzzadás mértéke és a duzzadási erő nagyobb, mely a makromolekulák közötti erős kötések eredménye. Ez a szakasz jól leírható a Korsh Mayer-Peppas modellel. A másodikban a kötések gyengébbek, a duzzadási erő kisebb mértékben nő az első szakaszhoz képest. Ezek a vizsgálatok igen jól alkalmazhatóak a mátrix rendszerek duzzadásának tanulmányozására.

## **4 VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉSEK, GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁG**

Ahogy a bevezető fejezetben olvasható, különböző technológiai megoldásokkal előállított, módosított hatóanyag-leadású riboflavin tartalmú készítmények előállítása volt a cél. Erre a célra a riboflavin különösen alkalmasnak bizonyult tekintettel arra, hogy a duodenumban és a jejunumban csak limitált mértékben abszorbeálódik és relatíve gyorsan keresztül halad az emésztőszervrendszer ezen szakaszán. A riboflavin biológiai hasznosíthatósága tovább fokozható gastroretentíve vagy módosított hatóanyag-leadású gyógyszerformákkal.

A dolgozatban bemutatott új eredményeket és azok gyakorlati hasznosítási lehetőségeit az alábbi pontokban összegeztem:

- Rétegzéses technikával, nátrium-riboflavin-5'-foszfát vizes oldatának indifferens pellette (Cellet 300) történő porlasztásával, majd ezen terméknek kapszulába töltésével és a kapszula filmbevonásával egy új szilárd gyógyszerformát fejlesztettem.
- Tanulmányoztam a kapszulák bevonatának vastagságát, valamint annak hatását a nátrium-riboflavin-5'-foszfát kioldódására. A kioldódási görbék statisztikai elemzéséből előre jelzett legjobb készítményt a Chapman–Richards egyenlettel lehetett legjobban leírni. Az eredmények ismeretében felállítottam egy elméleti modellt, amely az optimális filmvastagság előrejelzésére képes.
- A nátrium-riboflavin-5'-foszfát tartalmú monolitikus mátrix tablettákat nedves granulálással állítottam elő  $3^2$  teljes faktoriális tervezéssel. Ennek alapján megállapítottam milyen MCC/laktóz arány és préserő szükséges a kívánt kioldódás eléréséhez.
- A mátrix tabletták duzzadási erejének és a duzzadási görbe jellemzőinek vizsgálata egy intézeti fejlesztésű berendezéssel történt. A műszer egy RS232 kábellel csatlakozik egy személyi számítógéphez, az adatok kiértékelése pedig egy szintén intézeti fejlesztésű

szoftver segítségével történt. A monitoron a duzzadási erő-idő görbe, valamint egyéb fontos paraméterek láthatók, melyek az Analysis menü segítségével illeszthetők. A berendezés általánosan alkalmazható mátrix rendszerek vizsgálatára.

A dolgozatban bemutatott eredmények és megfigyelések hasznos információkat szolgálhatnak a gyógyszeripar technológusai számára, hiszen az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) szorgalmazza a faktoriális tervezés alkalmazását a gyógyszerfejlesztés során. Ezáltal csökkenthető a kísérletek száma, ami idő és pénz megtakarítást jelent.

## PUBLIKÁCIÓK:

**I. Buchholcz Gyula**, Erős István, Hódi Klára:

Gyógyszer-filmbevonó anyagok és eljárások Fókuszban az Eudragit®. Gyógyszerészet, 48, pp. 651-658 (2004)

**II. Buchholcz Gyula**, Hódi Klára:

Amit a vitaminokról röviden tudni kell – A sokoldalú B2-vitaminról bővebben. Gyógyszerészet, 55, pp. 538-542 (2011)

**III. Gyula Buchholcz**, András Kelemen, Klára Pintye-Hódi:

Modified-release capsules containing sodium riboflavin 5'-phosphate. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2014, 40, 1632-1636 IF: 2,101

**IV. Gyula Buchholcz**, András Kelemen, Tamás Sovány, Klára Pintye-Hódi:

Matrix tablets based on a carrageenan with the modified-release of sodium riboflavin 5'-phosphate. Pharmaceutical Development and Technology, 2014, DOI: 10.3109/10837450.2014.910810 IF: 1,202

**V. András Kelemen, Gyula Buchholcz**, Tamás Sovány, Klára Pintye-Hódi:

Evaluation of the swelling behaviour of iota-carrageenan in monolithic matrix tablets. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015, 112, 85-88 IF: 2,979

## PREZENTÁCIÓK (POSZTER):

**I. Gy. Buchholcz**, I. Erős, J. Pintye, K. Pintye-Hódi: Preparation of sustained-release capsule containing sodium riboflavin phosphate pellets, EAHP Congress Sevilla (2004)

**II. Buchholcz Gyula**, Erős István, Hódi Klára: B2-vitamin tartalmú kapszula előállítása, MGYT KGYSZ Kongresszus Debrecen (2004)

**III. Gy. Buchholcz**, I. Erős, K. Pintye-Hódi: Influence of the thickness of coating films on the dissolution of sodium riboflavin phosphate, CESPT Congress Siófok (2005)

**IV. Buchholcz Gyula**, Kelemen András, Sovány Tamás, Hódi Klára: Módosított hatóanyagleadású B2-vitamin tartalmú monolitikus mátrix tabletták előállítása, Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. Budapest (2014)