

B 3808

**KÜLÖNBÖZŐ ANYAGOK ÉS
TECHNOLÓGIAI ELJÁRÁSOK HATÁSA
A TABLETTÁK ÉS KRISTÁLYOK
NÉHÁNY PARAMÉTERÉRE**

Ph.D. thesis



IFJ. DR. KÁSA PÉTER

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERTECHNOLÓGIAI INTÉZET**

Szeged, 2001

BEVEZETÉS

Napjainkban a gyógyszeriparban a legnagyobb arányban előállított gyógyszerformák a tabletták, pelletek, granulátumok vagy a bevont tabletták ("draszék"). Ezen gyógyszerformák mindegyike könnyen alkalmazható és hosszú fizikai és kémiai stabilitással kell rendelkezzen. Ezek a gyógyszerformák különösen a tabletták sokkal népszerűbbek a betegek körében, mint pl. a szuszpenziók vagy az emulziók.

A gyógyszerformák előállításához különböző anyagok szükségesek eltérő mennyiségben. A tabletták előállításának módszere nagymértékben függ a hatóanyagok tulajdonságaitól, de néhány esetben a segédanyagok tulajdonsága a meghatározó. Amennyiben az anyagok minősége lehetővé teszi a legkönnyebb és a legolcsóbb módszer a közvetlen préselés, de számos esetben ez az eljárás nem lehetséges. A szilárd gyógyszerformák előállításánál a hatóanyag és az egyéb alkalmazott anyagok fizikai tulajdonságai különböző problémákat okozhatnak. A különböző technológiai eljárások ellenére (közvetlen préselés, granulálás, pelletkészítés, stb.) számos probléma merül fel. További probléma lehet az anyagok kellemetlen íze vagy szaga.

A kiváló minőségű tabletták előállításához nélkülözhetetlen a megfelelő tulajdonságokkal (homogenitás, folyási tulajdonság és préselhetőség) rendelkező kiindulási anyag. Amikor a porkeverék nem rendelkezik ezen tulajdonságokkal akkor előkezelés szükséges. A közvetlen préselés csak akkor alkalmazható, ha a tablettázandó porkeverék tulajdonságai megfelelőek. A porkeveréknek könnyen folyónak és megfelelő kötőerőt biztosítónak kell lennie. Sajnos a legtöbb tablettázandó porkeverék esetében ez nincs meg, így előzetes granulálás vagy pelletkészítés szükséges.

CÉLKÍTÜZÉS

Jelen munka célja tanulmányozni **a)** különböző eljárások és anyagok hatását a tablettakészítésre és a tabletták paramétereire, **b)** a tablettázás során használt különböző kristályok tulajdonságait, **c)** pelleteket és gyúrt termékeket.

Szűkebb célok:

a)

1. Különböző technológiai eljárások tanulmányozása, a morfológiai jellemzők vizsgálata, a fizikai paraméterek, a folyási tulajdonság és a kioldódás mértékének vizsgálata különböző anyagokkal előállított metronidazol tablettá esetében.
2. Vizsgálni a tabletták paramétereiben a granulálási eljárás hatását.

3. Tanulmányozni a közvetlen préselés hatását a tabletták fizikai paramétereire és texturájára különböző száraz kötőanyag (Avicel[®], és Heweten[®]) és egyéb segédanyagok felhasználása esetén.
4. Bemutatni néhány anyag módosító hatását az Avicel PH 301[®] és az Avicel PH 302[®] esetében a közvetlen préselés során.

b)

1. Igazolni hogy a kristályosítási folyamat és a felület kezelés megváltoztatja az acetilszalicilsav kristályok paramétereit és morfológiáját, a kioldódását, a folyását, a préselhetőséget és a tablettázhatóságot.
2. Közvetlen préseléshez használható aszpartik sav só szférikus kristály agglomerátumok fejlesztése.
3. Nitrazepam kristályok préselhetőségének tanulmányozása.
4. Bemutatni a fenobarbitál és az α -metildopa morfológiai struktúráját és folyási tulajdonságait.
5. Összehasonlítani különböző sarzsú szulfadimidin minták morfológiai tulajdonságait.
6. Tanulmányozni a tolbutamid kristályok tömöríthetőségét és préselhetőségét, a különböző préserőn előállított komprimátumok texturáját, Röntgen-sugaras analízissel detektálni, hogy a préselés során változik-e a kristályszerkezet.

c)

1. Tanulmányozni a polimeres bevonás hatását a pelletekből történő hatóanyag felszabadulására.
2. Bemutatni a β -ciklodextrin tartamú szufadimidin fizikai keverék és gyúrt termék morfológiai és a hatóanykioldódási különbségeit.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Anyagok

Hatóanyagok: nitrazepam (Nitrazepamum, Ph.Hg.VII), tolbutamid (Tolbutamidum, Ph.Hg.VII), α -metildopa (EGIS, Gyógyszergyár, Budapest), fenobarbitál (Ph. Eur. 3) (Alkaloida, Tiszavasvári), metronidazol (Ph. Eur. 3), aszpartik sav só (Merck, Darmstadt, Németország).

Segédanyagok: Avicel PH 101, 301, és 302 (FMC Corp., Philadelphia, USA), Heweten 12[®] (VEB Freiburger Papierfabrik, Németország), Vitacel A 300[®] (Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., Ellwangen-Holzmühle, Németország).

MÓDSZEREK

1. Tablettakészítés
2. Granulátum és pellet készítés
3. Morfológiai vizsgálatok
4. Szemcseméret analízis
5. Homogenizálás
6. Tömöríthetőségi és préselhetőségi vizsgálatok
7. Porreológiai vizsgálatok

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Tabletták készítésének és tulajdonságainak eredményei

1. Az elvégzett kísérletek alapján a legjobb fizikai paraméterekkel rendelkező és a legjobb hatóanyag-kioldódási tulajdonságú metronidazol tablettá hidroxilpropilmetilcellulózzal (Klucel LF®), 10 kN présérről készíthető.
2. A nedves granulálási eljárás hatással van a tabletták paramétereire.
3. Az Avicel® és a Heweten 12® nemcsak a közvetlen préselés során, hanem a hatóanyag kioldódása során is van hatással a tablettákra.
4. Az A301 és az A302 tömöríthetősége változtatható szorbit hozzáadásával. A vizsgált keverékek jól tömöríthetőek.

Következtetés: Az eredmények alapján megállapítható, hogy nemcsak a hatóanyag, hanem a különböző segédanyagok és a különböző tablettakészítési eljárások is hatással vannak a tabletták tulajdonságaira.

A kristályszerkezet tanulmányozásának eredményei

1. Az ASA kristályok vizsgálata megmutatta, hogy csak a szférikus kristályosítási eljárás illetve a felület kezelt ASA ajánlható a tablettázáshoz. Az így kezelt kristályok jó folyási és kedvező préselhetőségi tulajdonsággal rendelkeznek.
2. Az aszpartik sav só szférikus kristály agglomerátumok fejlesztése megmutatta, hogy a gyors kezdeti hűtés és a lassú keverési sebesség igen kedvező a közvetlen préseléshez is felhasználható kristály agglomerátumok kialakulásához.

3. A nitrazepam kristályok fizikai jellemzői elektronmikroszkópos vizsgálattal is követhető. A morfológiai eredmények azt mutatták, hogy a közvetlen préselés az anyag rekrisztallizációját váltja ki a tablettá felületén.
4. A fenobarbitál és az α -metildopa kristályok vizsgálata azt mutatta, hogy a nemcsak méretükben, hanem méreteloszlásukban is különböznek. Megállapítható volt, hogy a fenobarbitál porreológiai paraméterei jobbak mint az α -metildopa eredményei.
5. A különböző sarzsokból vett szulfadimidin kristályok vizsgálatakor kiderült, hogy a préselés első fázisára nagy hatással van a szemcsék méretének különbsége és a szemcseméret eloszlás.
6. Kimutatható volt, hogy a tolbutamid kristályok szerkezetében az 5 kN-os préserő szignifikáns változást okozott, azonban a préserő 10 kN-ra történő növelése nem okozott a további különbséget.

Következtetés: Ebből a részből látható, hogy nemcsak a technológiai folyamat, hanem egyéb paraméterek is fontos változást okozhatnak a kristályok szerkezetében és tulajdonságaiban.

Pelletek és gyúrt termékek eredményei

1. Az eredmények azt mutatták, hogy megfelelő, egységes filmbevonat képezhető szférikus pelletéken. Az Eudragit bevonattal ellátott pelletekből a hatóanyag felszabadulása kellően gyors. A Surelease film, azonos vastagság mellett sokkal lassab hatóanyagliberációt eredményez, mint a polimetakrilát film.
2. Az eredmények kimutatták, hogy a β -ciklodextrin hatással van a szulfadimidin kioldódására. A gyúrt termékből történő jobb hatóanyagkioldódás magyarázható a szemcsék kialakulásával, ahol a szulfadimidin kristályok és a β -ciklodextrin együtt található. A szulfadimidin kioldódásának javítása érdekében a β -ciklodextrin alkalmazása javasolható.

Következtetés: A bemutatott eredmények alapján elmondható, hogy a szférikus pelletéken egységes bevonat képezhető. Az alkalmazott különböző polimetakrilát filmbevonatok eltérő hatással vannak a hatóanyag felszabadulására.

A szulfadimidin kristályok vizsgálataiból látható, hogy az anyag kifestő oldékonyága javítható β -ciklodextrin hozzáadásával.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ez a munka a Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézetében készült.

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani Erős István Professor Úrnak, hogy a vezetése alatt álló intézetben lehetővé tette számomra munkám elkészítését. Hálás vagyok, hogy tanácsaival és ösztönzéseivel segítette munkámat. Külön köszönöm a munkám készítése során nyújtott folyamatos segítségét. Hálás vagyok minden kritikáért, buzdításért és a munkám során tartott megbeszélésekért.

Hálámat fejezem ki Selmeczi Béla Professor Úrnak az intézetvezetői ideje alatt nyújtott támogatásáért.

Hálámat fejezem ki témavezetőmnek Dr. Pintyéné Dr. Hódi Klárának a segítségéért, tanácsaiért, s hogy megosztotta velem tudását.

Köszönetem fejezem ki Dr. Mihalik Erzsébetnek a Szegedi Tudományegyetem Botanikai Intézetének vezetőjének az elektronmikroszkóp kezelésében nyújtott értékes segítségért.

Köszönetem fejezem ki Kata Mihály Professor Úrnak és a Technológiai intézet kutatóinak a barátságért és az értékes megbeszélésekért.

Köszönetem fejezem ki Dr. Szabóné Dr. Révész Piroskának és valamennyi szerzőtársamnak a munkám során nyújtott együttműködésért.

Szeretnék köszönetet mondani a Gyógyszertechnológiai intézet valamennyi dolgozójának a segítségért és a barátságért.

Végül szeretném megköszönni családomnak az évek során nyújtott támogatást a hozzáállást és megértést.

A disszertáció a következő közlemények alapján készült:

- I. Deák, D., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Erős, I. and Muskó, Zs.: Use of different cellulose derivatives for the preparation of tablets with a high active agent content. *S.T.P. Pharma Sci.*, 9, 525-529 (1999).
- II. Deák, D., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Erős, I. and Muskó Zs.: Influence of the granulating process on the parameters of tablets. *Hung. Ind. J. Chem.*, 28, 117-120 (2000).
- III. Göcző, H., Szabó-Révész, P., Farkas, B., Hasznos-Nezdei, M., Serwanis, S.F., Pintye-Hódi, A.K., **Kása, P. Jr.**, Erős, I., Antal I. and Marton, S.: Development of spherical crystals of acetylsalicylic acid for direct tablet-making. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 48, 1877-1881 (2000).
- IV. **Kása, P.**, Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Miseta, M., Selmeczi, B., Traue J. and Wenzel, U.: The compressibility of nitrazepam crystals. (Untersuchung der Komprimierbarkeit von Nitrazepamkristallen). *Pharmazie* 43, 556-557 (1988).
- V. **Kása, P.**, Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Miseta, M., Selmeczi, B., Traue J. and Wenzel, U.: Direct compression nitrazepam tablets (Untersuchung von direktverpreßten Nitrazepamtabletten). *Pharmazie* 43, 780-781 (1988).
- VI. **Kása, P.**, Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Miseta, M., Selmeczi, B., Traue J. and Wenzel, U.: Zur Komprimierbarkeit von Tolbutamidkristallen. *Pharmazie* 44, 47-48 (1989).
- VII. Muskó, Zs., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Eros, I. and Deák, D.: Study of the influence of polymer coating films on drug release. *Hung. J. Ind. Chem.*, 28, 111-115 (2000).
- VIII. Serwanis, F.S., Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., **Kása P. Jr.** and Erős, I.: Study of the flowability and compactibility of some types of Vivapur. *Pharmazie* 53, 881-882 (1998).
- IX. Serwanis, F.S., Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., **Kása P. Jr.** and Erős, I.: Surface treatment of acetylsalicylic acid with water soluble lubricants in a fluid bed coater by the Wurster method. *Hung. J. Ind. Chem.*, 27, 197-201 (1999).
- X. Shourbaji, M., Pintye-Hódi, K., Novák, Cs., Madarászi, J., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Erős, I. and Gál, S.: Morphological, thermoanalytical and crystallographic study of different sulphadimidine crystals. *Hung. J. Ind. Chem.*, 27, 221-226 (1999).
- XI. Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.** and Erős, I.: Morphological and flowability study of some drugs: phenobarbitone and α -methyl dopa. *Hung. J. Ind. Chem.*, 27, 209-213 (1999).

- XII. Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.** and Erős, I.: Study of the influence of some materials on the rearrangement of Avicel® PH 301 and 302. *Pharmazie* 53, 424-426 (1998).
- XIII. Szabó-Révész, P., Göcző, H., Pintye-Hódi, K., **Kása, P. Jr.** and Erős, I., Hasznos-Nezdei, M. and Farkas, B. Development of spherical crystal agglomerates of an aspartic acid salt for direct tablet making. *Powder Technol.*, 114, 118-124 (2001).

Egyéb publikációk listája:

1. Askrabic, M., Rajic, D.S., Tasic, L., Djuric, S., **Kása, P.** and Pintye-Hodi, K.: Etodolac and solid dispersion with beta-cyclodextrin. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 1123-1129 (1997)
2. Deák, D., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Erős, I. and Muskó, Zs. Mathematical evaluation of the dissolution of metronidazole from tablets. *Pharmazie* 55, 394-395 (2000)
3. Jónas, E., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P. and **Kása, P.**: Water uptake kinetics and swelling force of some disintegrants. *Pharmazie* 51, 605-606 (1996)
4. **Kása, P.**, Hódi, K., Révész, P and Erős, I.: Preparation of pellets with a centrifugal granulator. *Acta Pharm. Hung.*, 70, 41-44 (2000)
5. **Kása, P. Jr.**, Papp, H., Pakaski, M., Kovacs, I. and Kasa, P. Sr.: Amyloid β 1-42 induces reduction of vesicular acetylcholine transporter and synaptophysin-immunoreactive axon varicosities in in vitro tissue cultures, as revealed by image analysis. *Clin. Neurosci.*, 51, 55-56 (1998)
6. Kása, P., Papp, H., **Kása, P. Jr.**, and Török, I.: Donepezil dose-dependently inhibits acetylcholinesterase activity in various areas and in the presynaptic cholinergic and the postsynaptic cholinergic enzyme-positive structures in the human and rat brain. *Neuroscience* 101, 89-100 (2000)
7. Milicaskrubic, J., Rajic, D.S., Tasic, L., Djuric, S., **Kása, P.**, Pintye-Hódi, K.: Etodolac and Solid Dispersion with Beta-Cyclodextrin, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, Vol 23, Iss 11. pp 1123-1129
8. Muskó, Zs., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.**, Erős, I. and Deák, D.: Measurement of film thickness on the surface of coated pellets and its influence on drug dissolution rate. *Pharmazie*. 55, 465-466 (2000)

9. Pákási, M., Farkas, Z., **Kása, P. Jr.**, Forgon, M., Papp, H., Zarándi, M., Penke, B., Kása, P. Sr.: Vulnerability of small GABAergic neurons to human beta-amyloid pentapeptide. *Brain Res.* 796, 239-246 (1998)
10. Rakonczay, Z., Kovács, I., Török, I., **Kása, P. Jr.**, and Kása, P. Sr.: Search for selective inhibitors for the different molecular forms of acetylcholinesterase. *Clin. Neurosci.*, 51, 15-16 (1998).
11. Serwanis, S.F., Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., **Kása, P.**, Erős, I.: Surface Treatment of acetylsalicylic acid with Lubricants by the Wurster method, *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*, 47: (6) 772-776 JUN 1999
12. Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.** and Erős, I.: Study of the rearrangement of some types of Avicel®. *Pharmazie* 52, 564-564 (1997)
13. Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kása, P.**, Erős, I.: Influence of avicel PH-301 on the compressibility of alpha-methyl dopa and phenobarbitone in direct compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26: (9) 1013-1018 2000
14. Sourbaji, M., Pintye-Hódi, K., Novák, Cs., Szabó-Révész, P., **Kása, P. Jr.** and Erős, I.: A study of sulfadimidine- β -cyclodextrin mixtures. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.*, 37, 299-307 (2000)
15. Szabó-Révész, P., Bognár, K., Pintye-Hódi, K., **Kása, P. Jr.** and Erős, I.: The use of Ludipress® in view of disintegration time and release of tablets. *Pharmazie* 51, 125-126 (1996)
16. Tasic, L., Pintye-Hódi, K., Stupar, M., **Kása, P.** and Szabó-Révész, P.: Compression of paracetamol solid dispersion tablets. *Pharmazie* 53, 206-207 (1998)

Cumulative impact factor: **18.237**