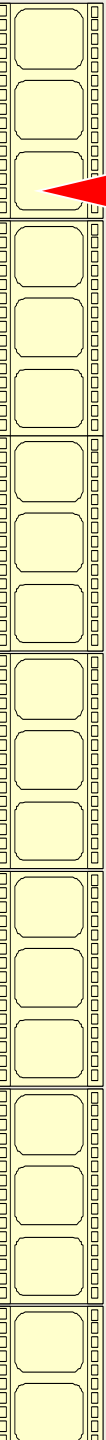


# **A liberáció fizikai- kémiai alapjai**

**Pál Szilárd**

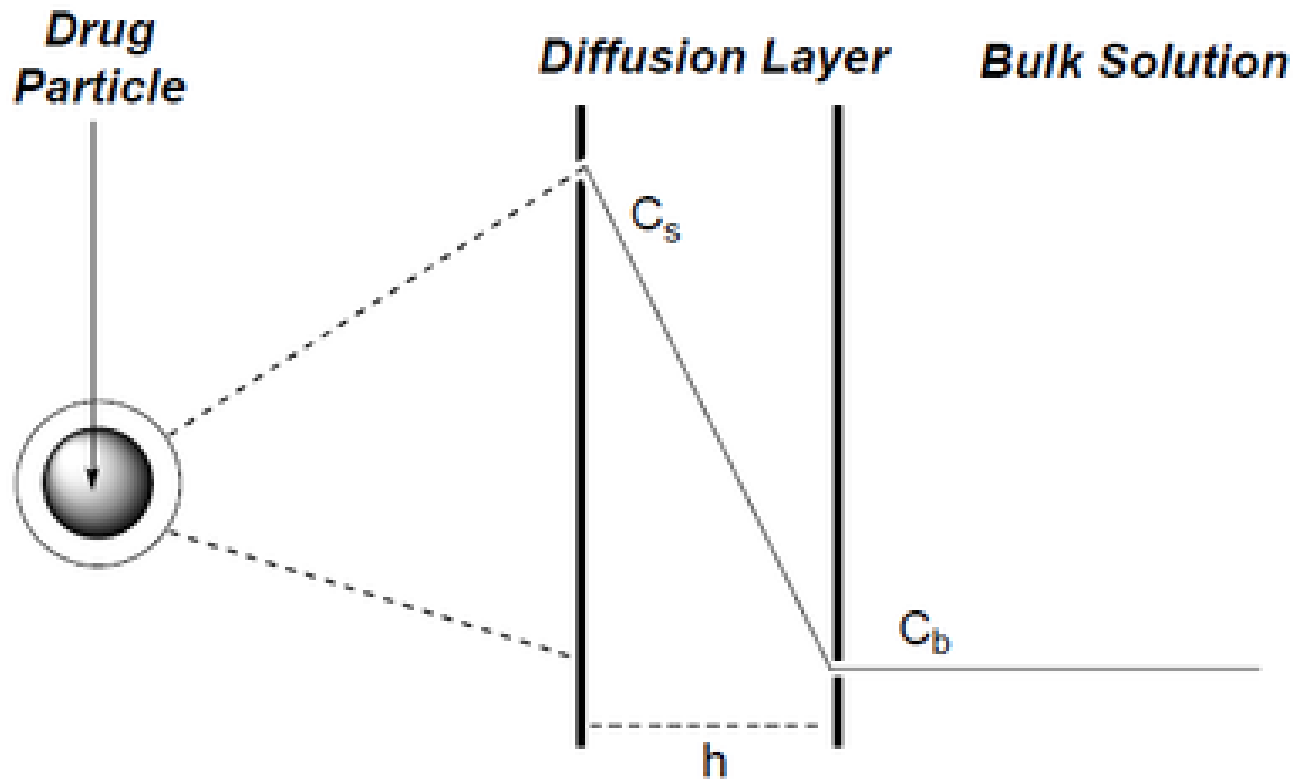


1897

- Noyes és Whitney

- "The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solution."
- A kioldódás mértékét a részecske felszínén található túltelített réteg szabályozza

# Noyes-Whitney elmélete



*Scheme 1. Dissolution of drug particles according to diffusion layer model.*



1900

- Brunner és Tolloczko

- Bizonyítják, hogy a kioldódás a szilárd részecskék fizikai-kémiai tulajdonságától, felületétől és a hőmérséklettől függenek



1904

- Nernst és Brunner

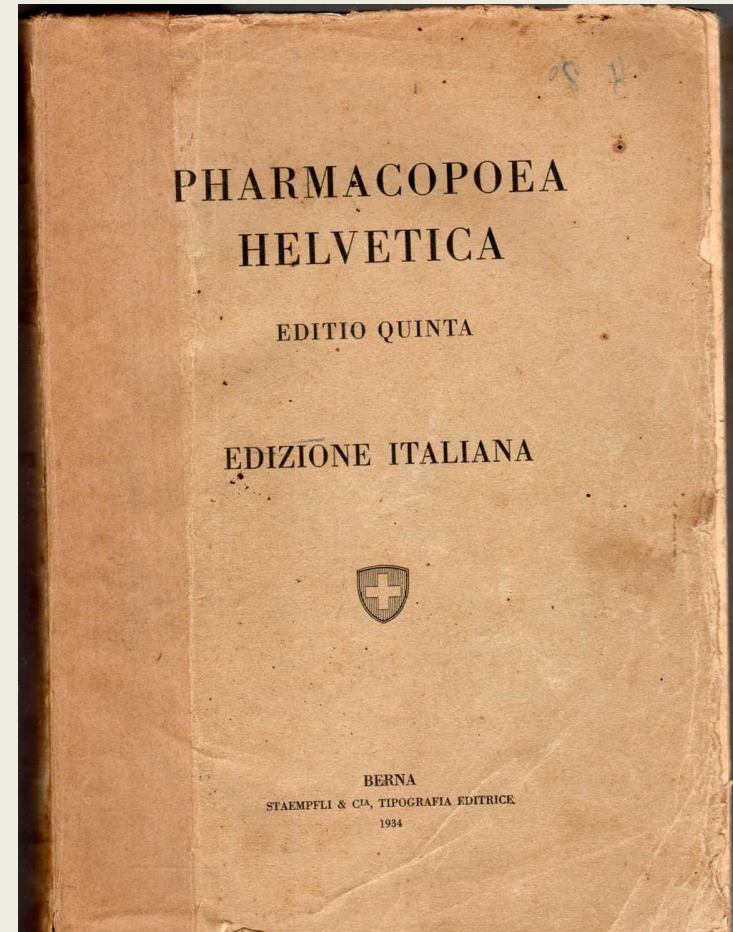
- A Noyes-Whitney összefüggést módosítva Fick diffúziós törvényét integrálták az összefüggésbe, mely a diffúziós állandótól is függővé tette a kioldódást.

# IVIVC

- **FDA** – in vivo-in vitro koreláció – prediktív matematikai modell, mely leírja az összefüggést a gyógyszerforma hatóanyagának in vitro kioldódása és az in vivo megjelenése között.

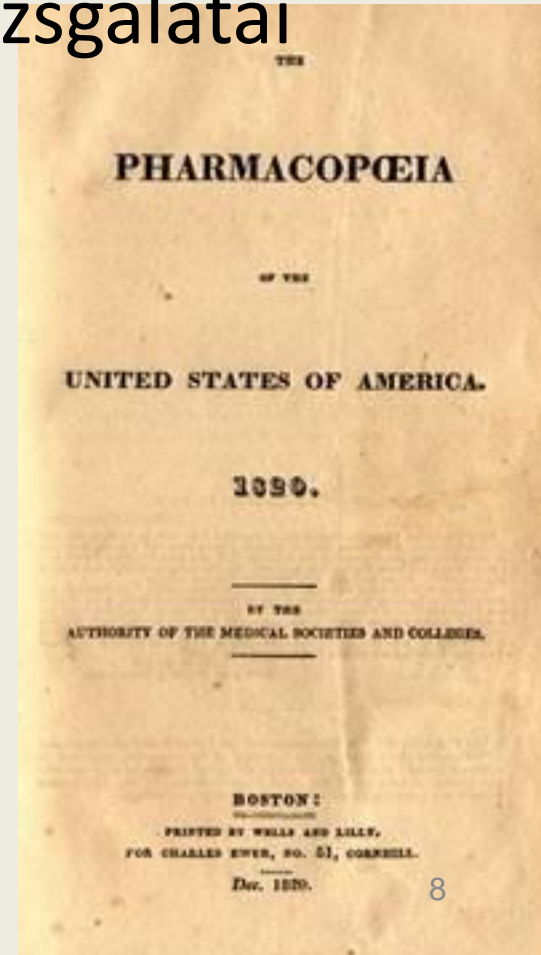
1934

- **Pharmacopoea Helvetica** – elsőként írja le a tabletták szétesésvizsgálatát



1950

- A szétesésvizsgálatot az USP 14 is felvette a hivatalos gyógyszer technológiai vizsgálatai közé





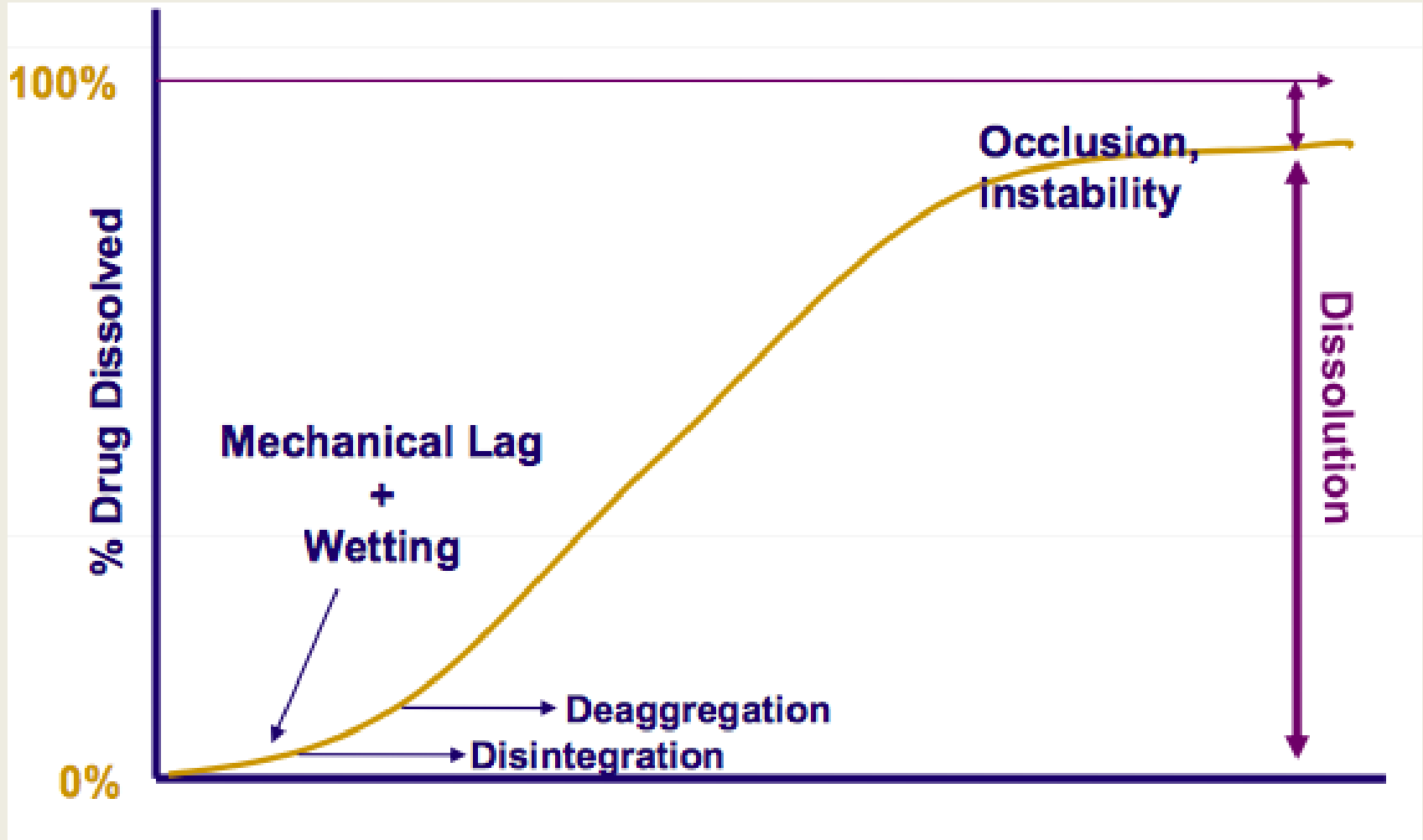
1960

- Levy és Hayes

- Három különböző gyártótól Aspirin tabletták vizsgálata során 30-60 rpm háromlapátos keverőt alkalmazva jelentős különbséget tapasztaltak.

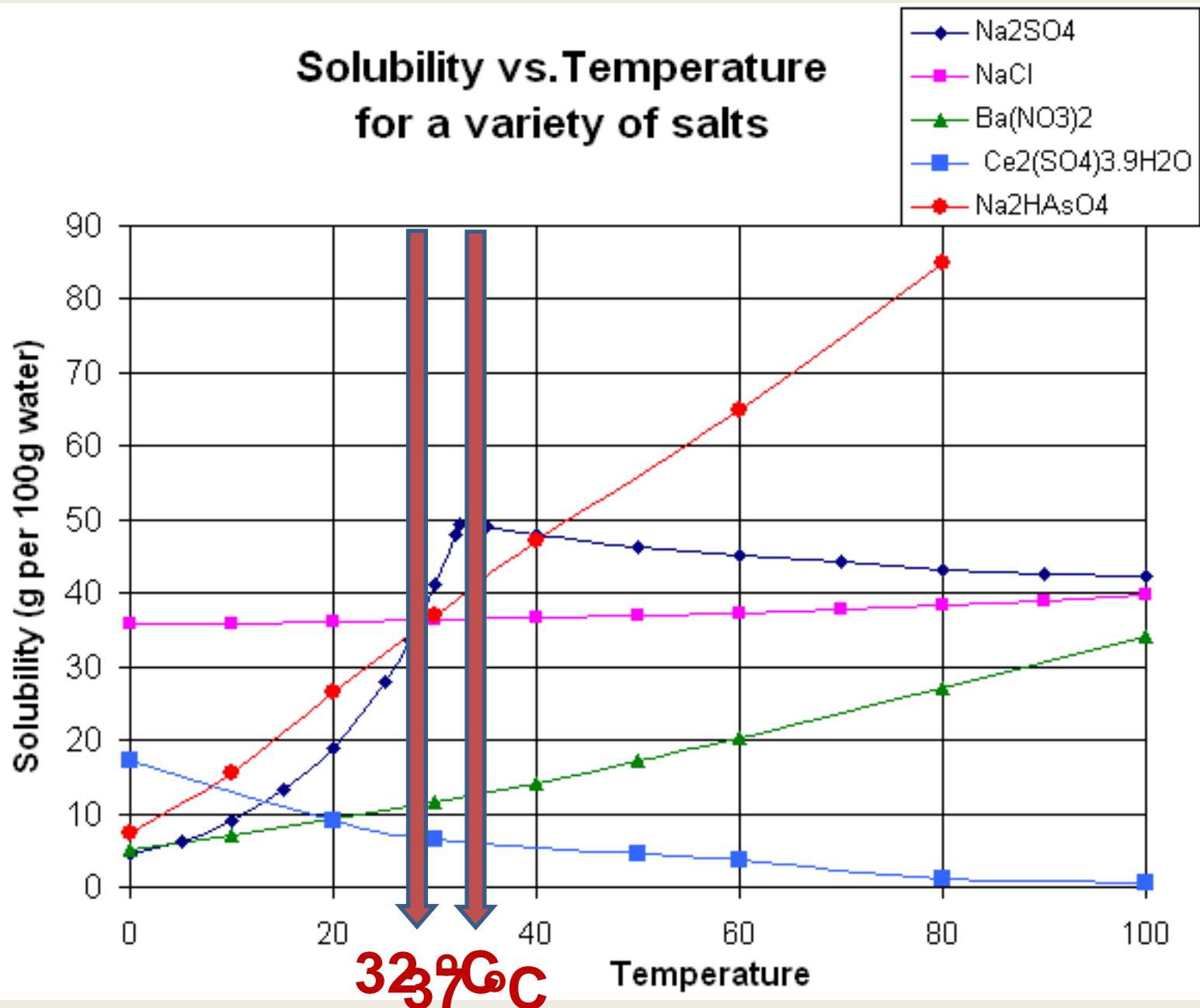


# A liberáció alapjai



# Hőmérséklet

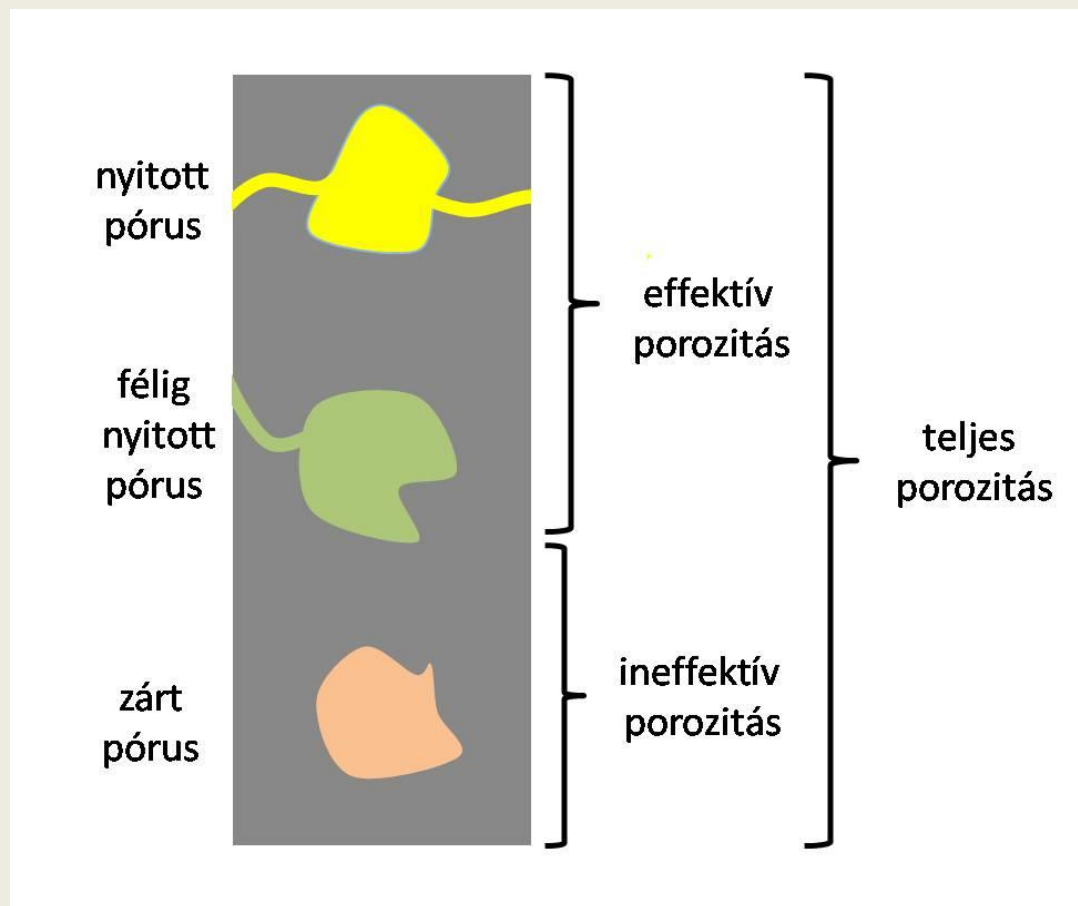
## Solubility vs. Temperature for a variety of salts



# Porozitás

# Porozitás

## Valódi térfogat, porozitás



# Porozitás

## Valódi térfogat, porozitás

$$\Phi = \frac{V}{V_t}$$

$V$  a hézagok, lyukak, csatornák össztérfogata,

$V_t$  a készítmény teljes térfogata

# Porozitás

## Valódi térfogat, porozitás

A teljes porozitás ( $\Phi_p^t$ ) az effektív ( $\Phi_p^e$ ) és ineffektív ( $\Phi_p^{ie}$ ) részből tevődik össze:

$$\Phi_p^t = \Phi_p^e + \Phi_p^{ie}$$



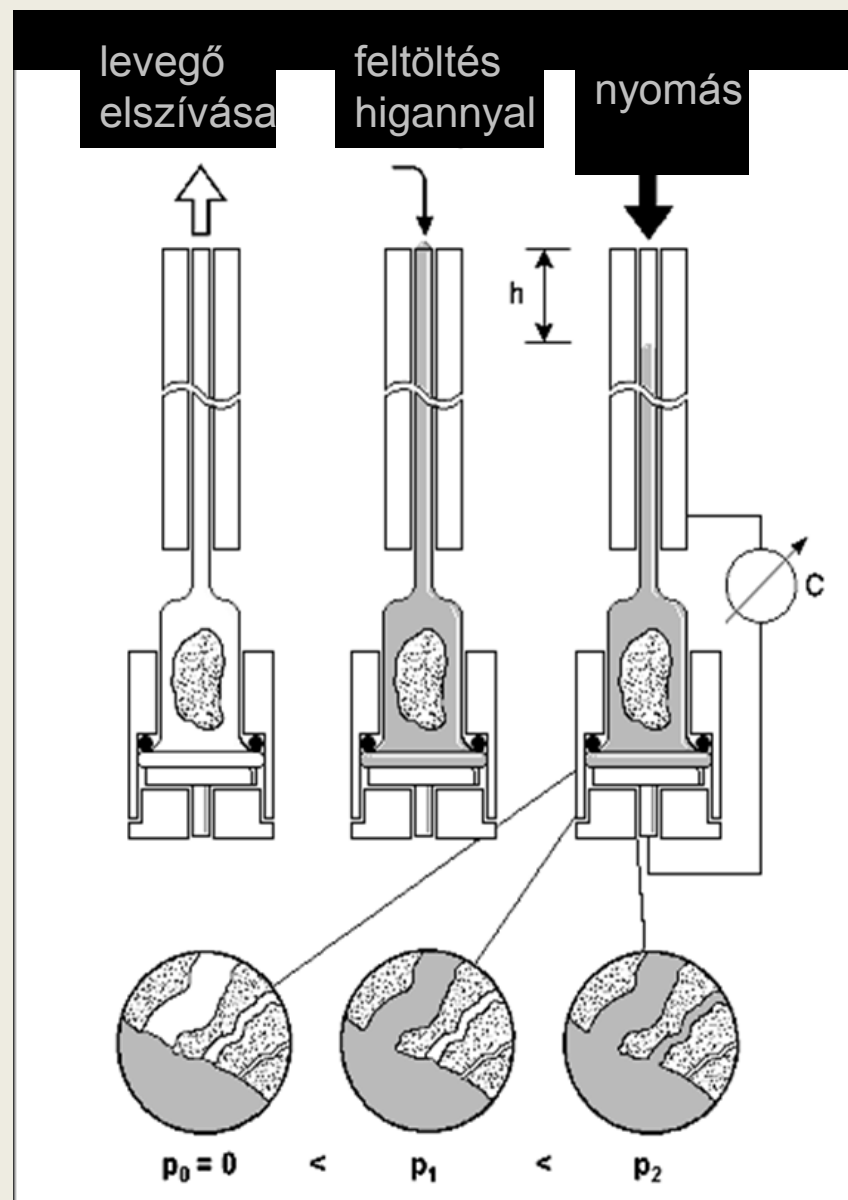
# Porozitás

Higanyos poroziméter

Washburn – egyenlet

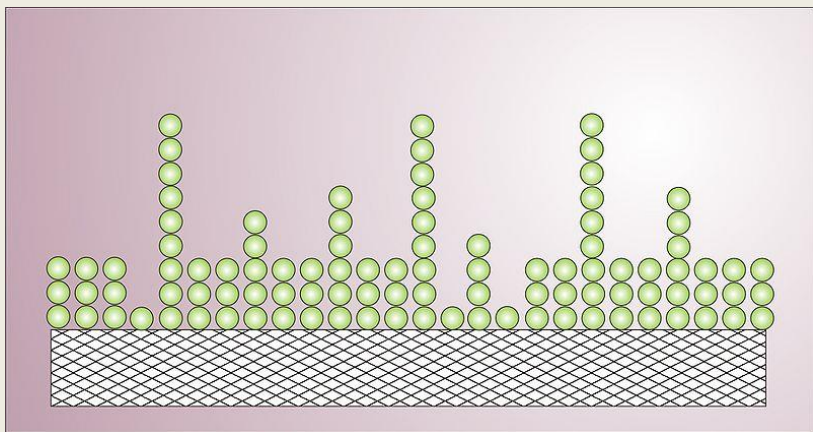
$$L_p^2 = \frac{\gamma \cos \Theta r t}{2\eta}$$

$L_p$  folyadék penetrációja  
 $\gamma$  felületi feszültség  
 $\theta$  nedvesedési peremszög  
 $r$  pórus sugár  
 $\eta$  viszkozitás  
 $t$  idő



# Porozitás

BET gázadszorpció



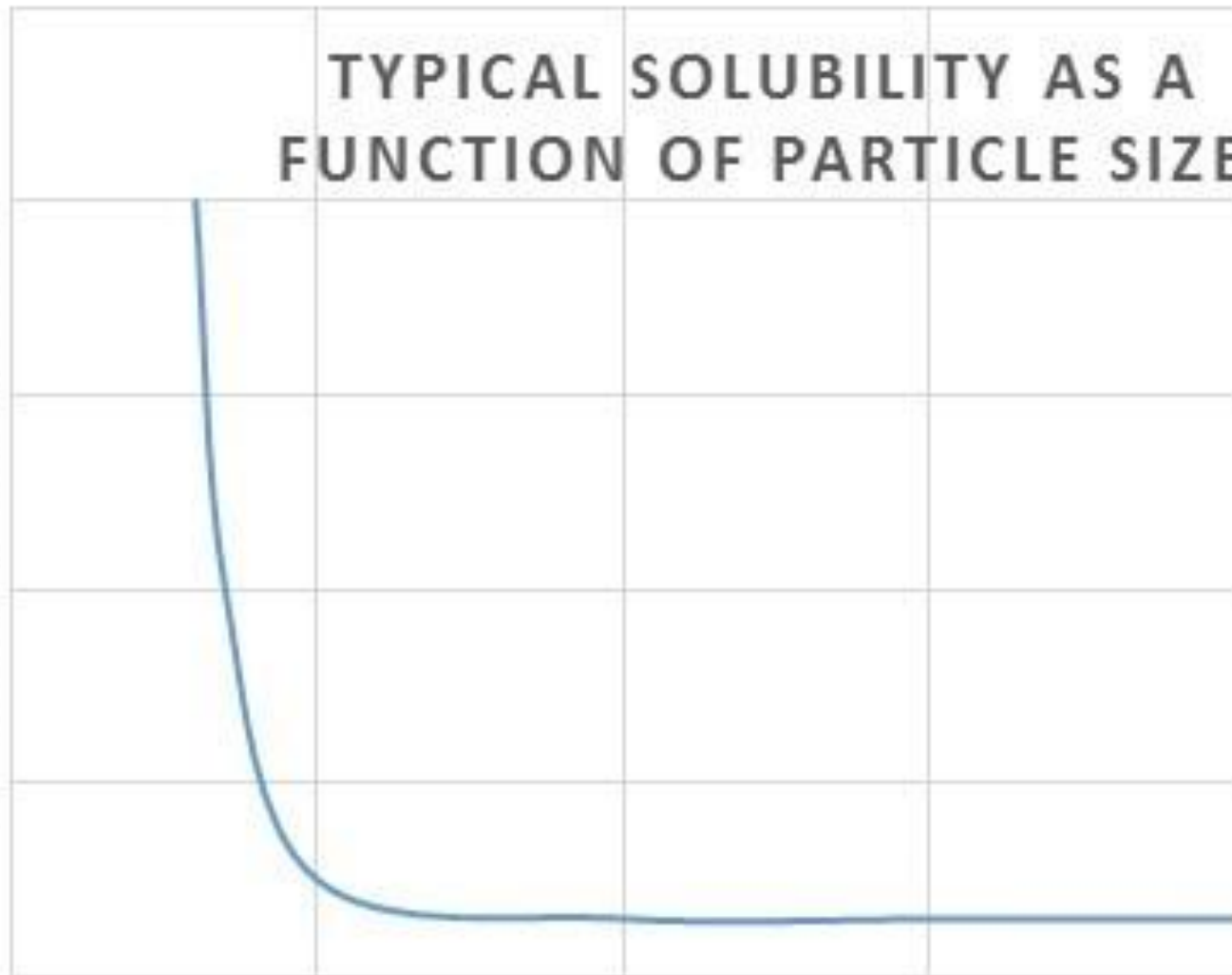
Többrétegű adszorpció



# Szemcseméret

# TYPICAL SOLUBILITY AS A FUNCTION OF PARTICLE SIZE

SOLUBILITY/ARBITRARY UNITS



0.001

0.01

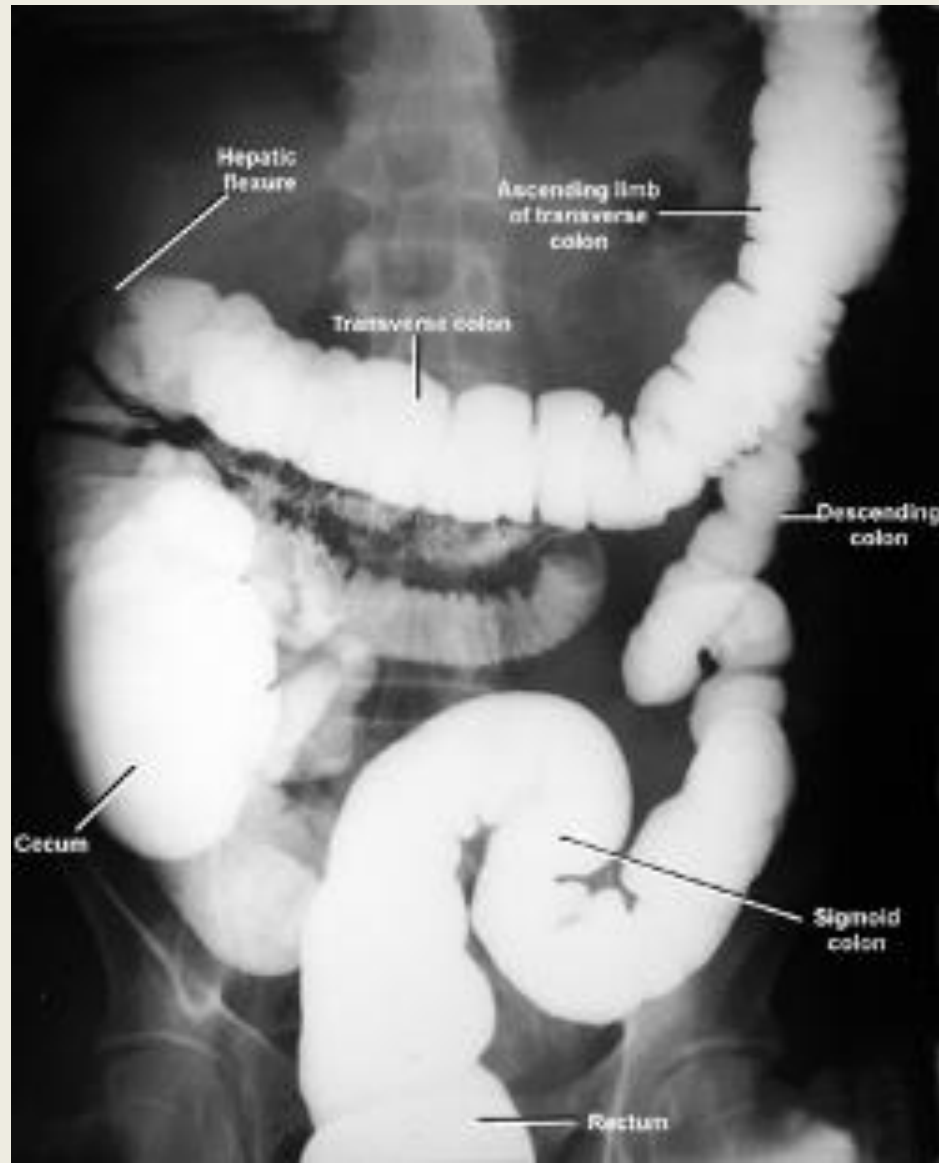
0.1

1

10

PARTICLE SIZE/MICRONS

# Barium sulphate

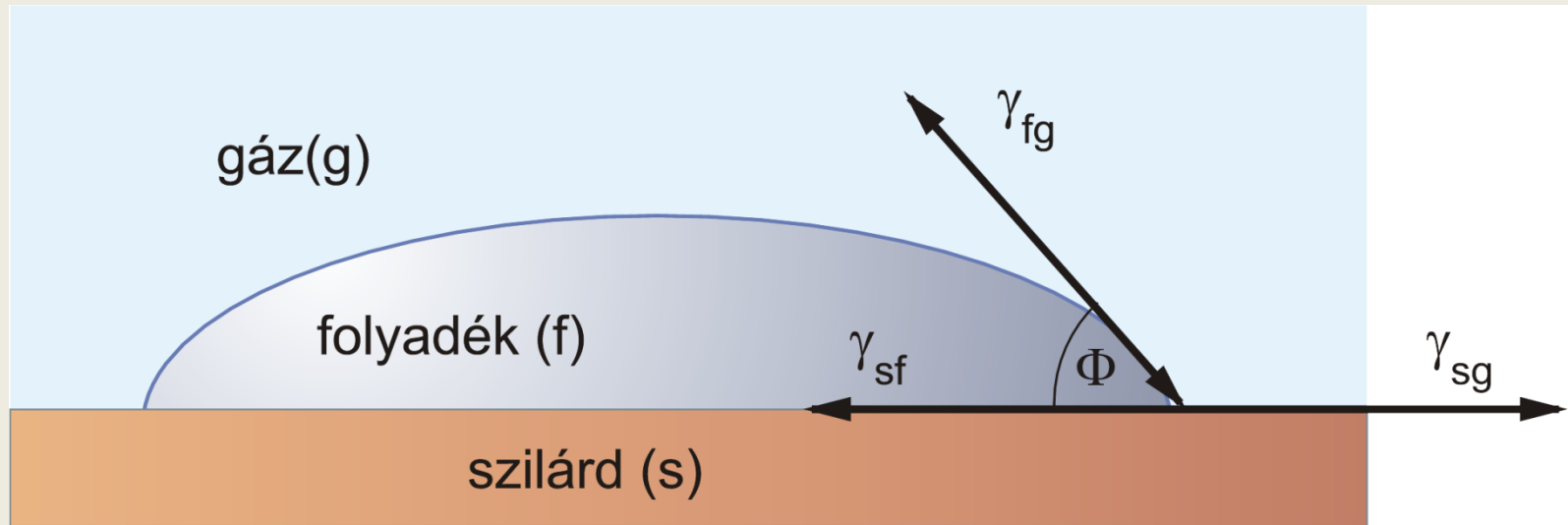


# Glibenclamid



**Nedvesedés**

# Nedvesedés



- $\theta$  a szilárd felületen kialakuló peremszög
- $\gamma_{sg}$  a szilárd/gáz,
- $\gamma_{sf}$  a szilárd/folyadék,
- $\gamma_{fg}$  a folyadék/gáz közötti határfelületi feszültség



# Nedvesedés

Young – egyenlet

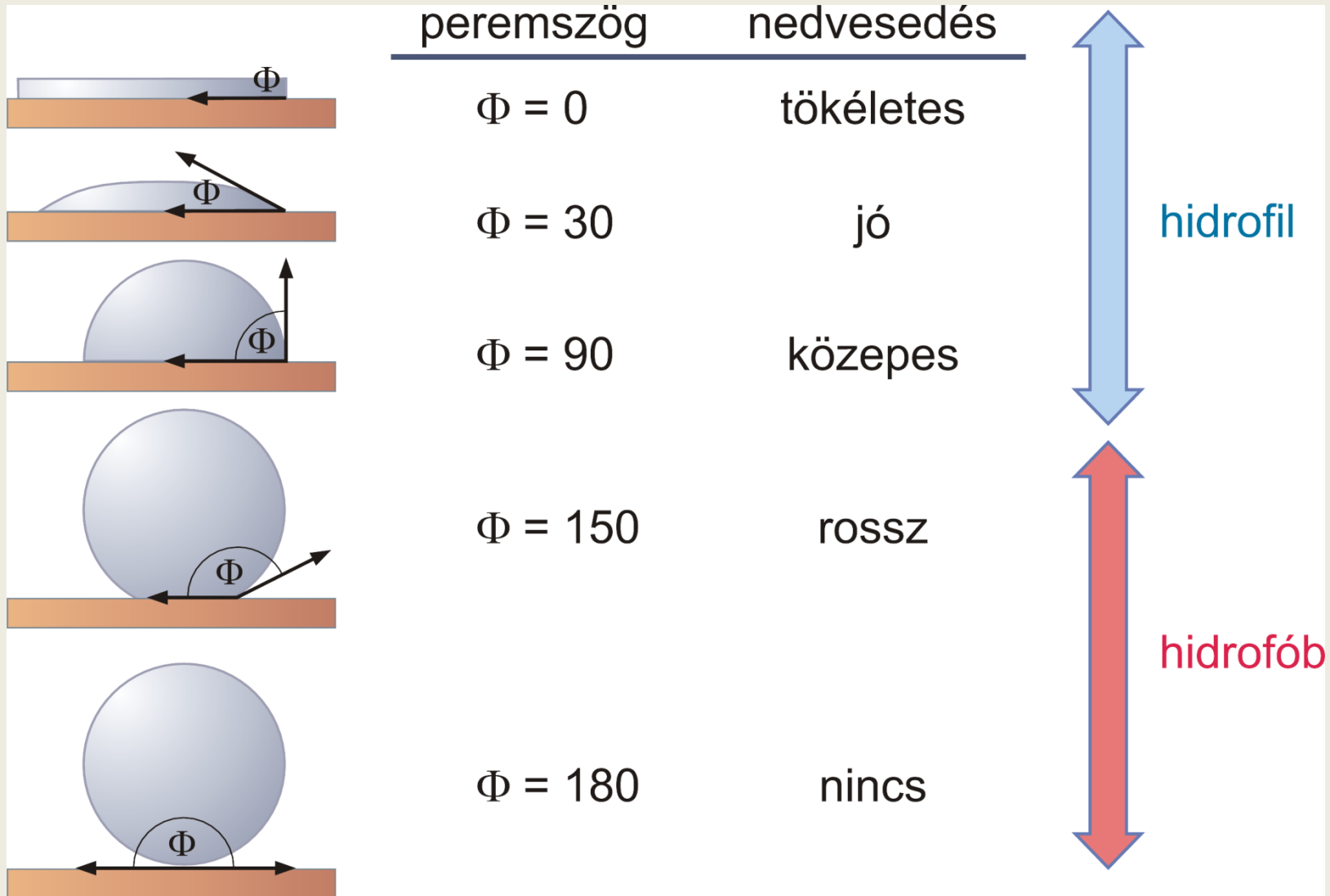
III. *An Essay on the Cohesion of Fluids.* By Thomas Young,  
M. D. For. Sec. R.S.

$$\gamma_{sg} = \gamma_{sf} + \gamma_{fg} \cos \theta$$

Read December 20, 1804.

$\theta$  a szilárd felületen kialakuló peremszög  
 $\gamma_{sg}$  a szilárd/gáz,  
 $\gamma_{sf}$  a szilárd/folyadék,  
 $\gamma_{fg}$  a folyadék/gáz közötti határfelületi feszültség

# Nedvesedés



# Nedvesedés

Darcy – egyenlet

Pórusos szerkezetű rendszerek

$$v = k_p \frac{\Delta p}{\eta}$$

- $v$  a permeáció sebessége  
 $k_p$  a pórusos szerkezetű anyag permeabilitási képessége  
 $\Delta p$  nyomás különbség  
 $\eta$  folyadék viszkozitása

# Nedvesedés

Kozeny – egyenlet

Pórusos szerkezetű rendszerek

$$k_p = \frac{\kappa \varepsilon^2}{\psi A^2}$$

- $k_p$  a pórusos szerkezetű anyag permeabilitási képessége  
 $\kappa$  alakparaméter  
 $\varepsilon$  porozitás  
 $\psi$  tortuozitás (labirintus faktor, tekervényesség)  
 $A$  a pórusok, csatornák fajlagos felülete

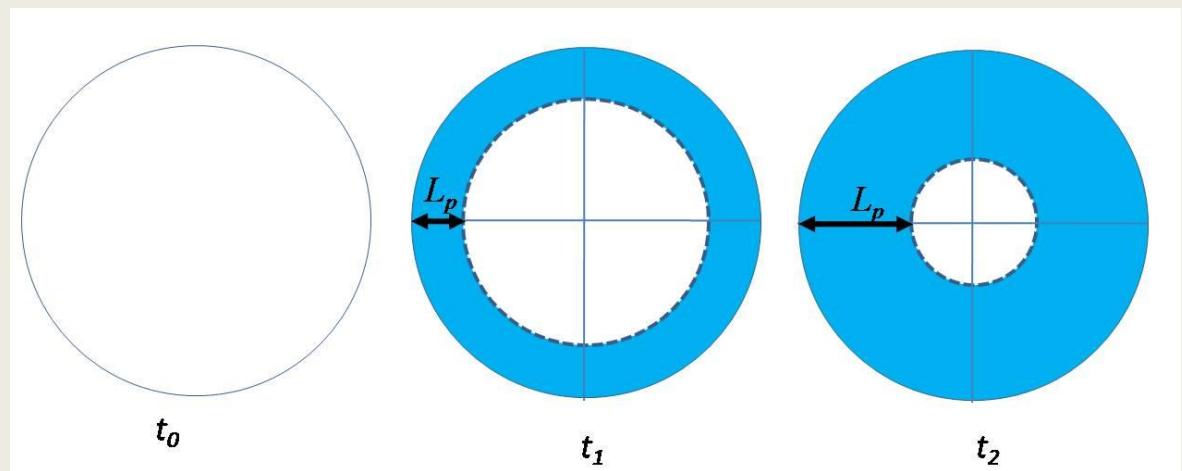
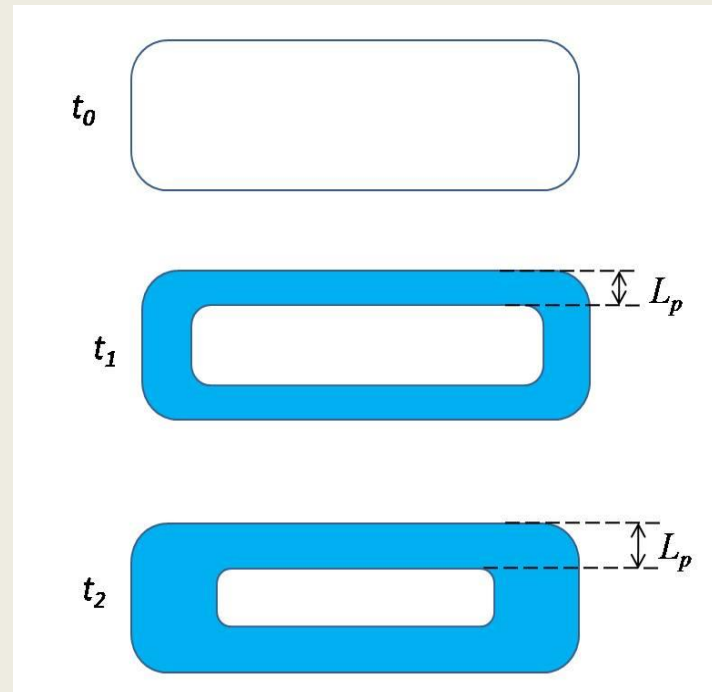
# Nedvesedés



# Nedvesedés

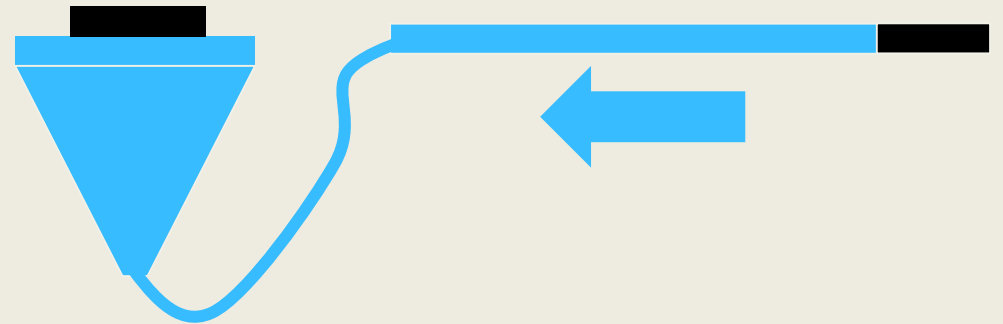
$$\frac{dL_p}{dt} = kt$$

$L_p$  nedvesedési távolság

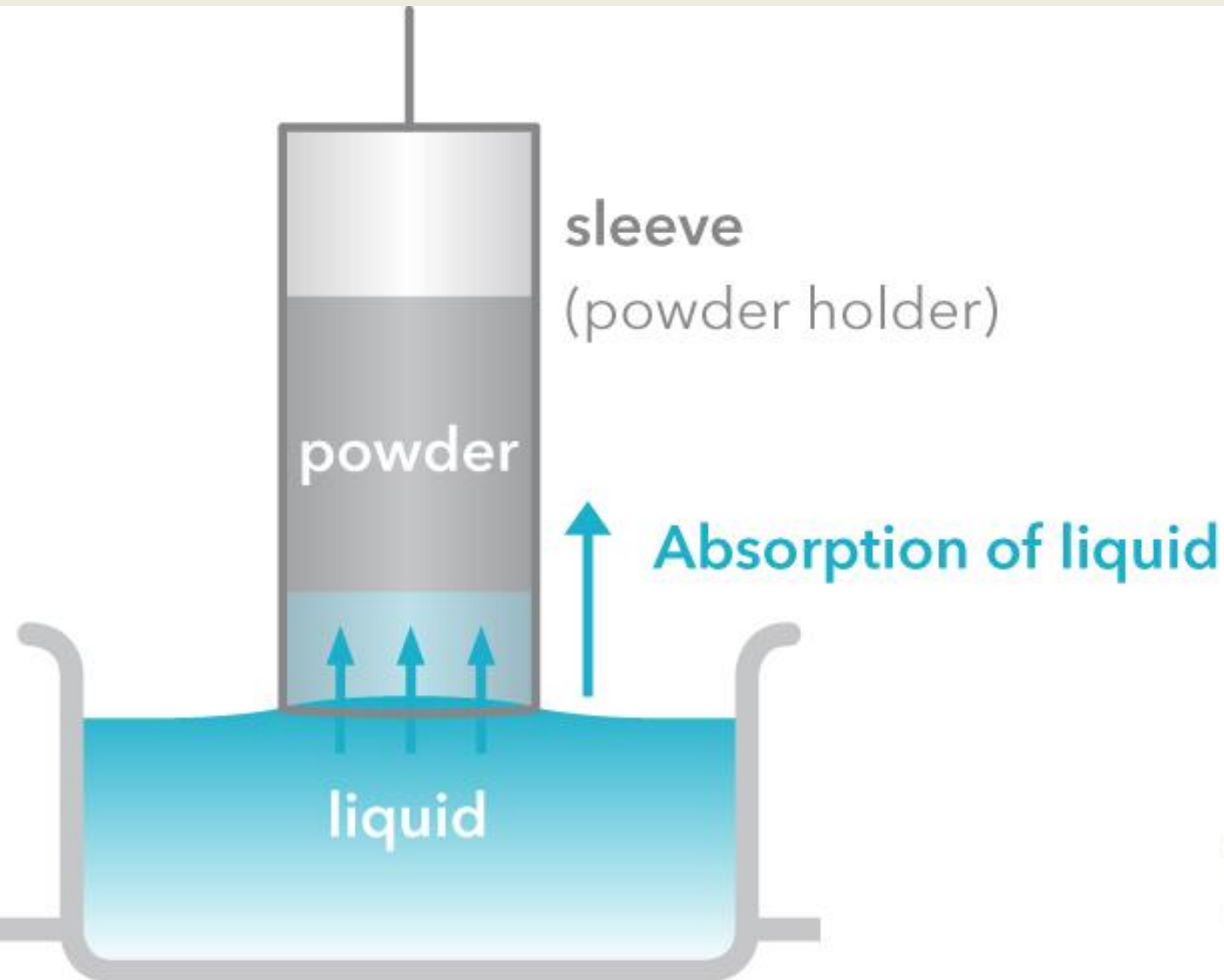


# Nedvesedés

Enslin készülék



# Nedvesedés





# Dezintegráció

# Dezintegráció

- Széteső készítmények



0. perc



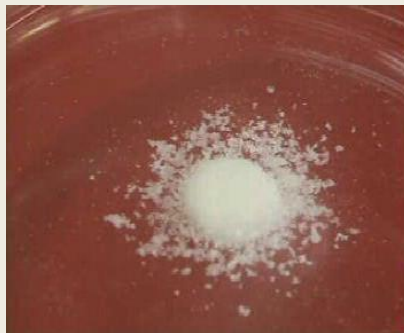
3. perc



6. perc



9. perc



12. perc



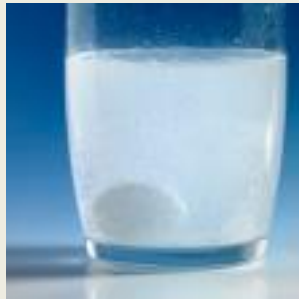
15. perc

# Dezintegráció

- Széteső készítmények



0. perc



1. perc



2. perc



3. perc



4. perc



5. perc

# Dezintegráció

- Széteső készítmények



0. perc



1. perc



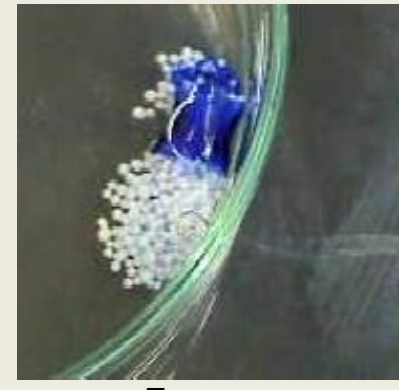
2. perc



3. perc



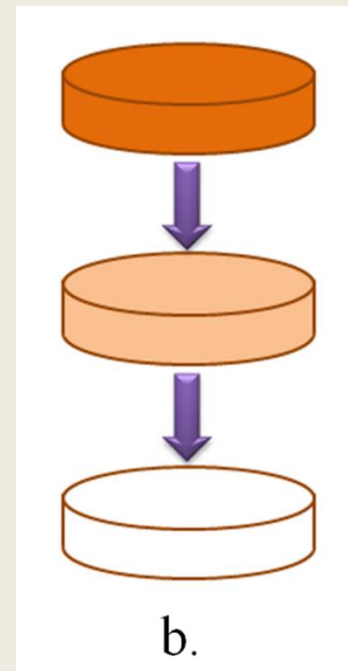
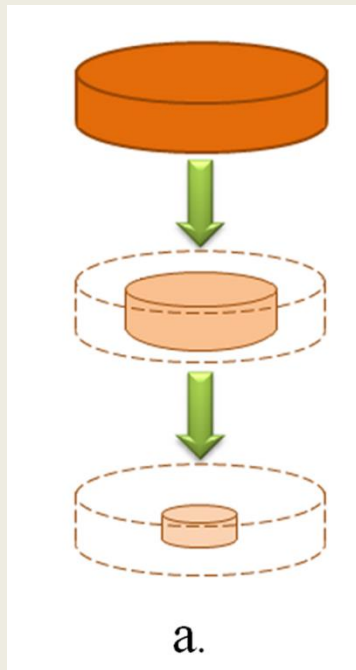
4. perc



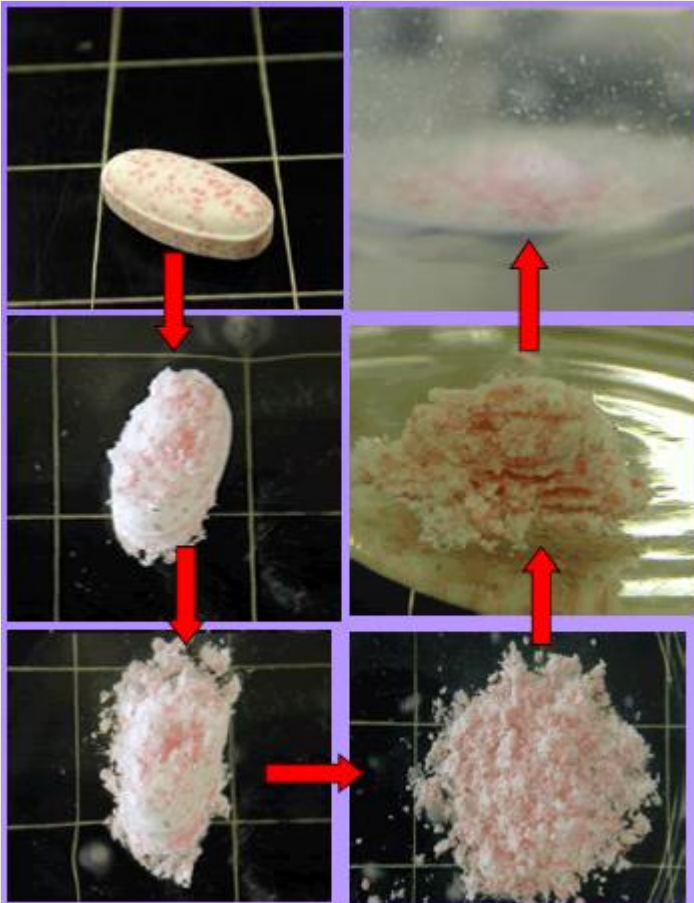
5. perc

# Dezintegráció

- Nem széteső készítmények



# Szételésvizsgáló berendezés

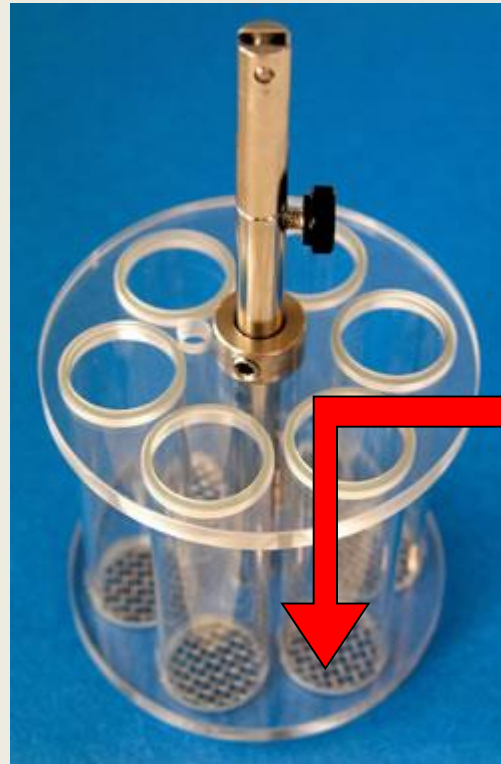








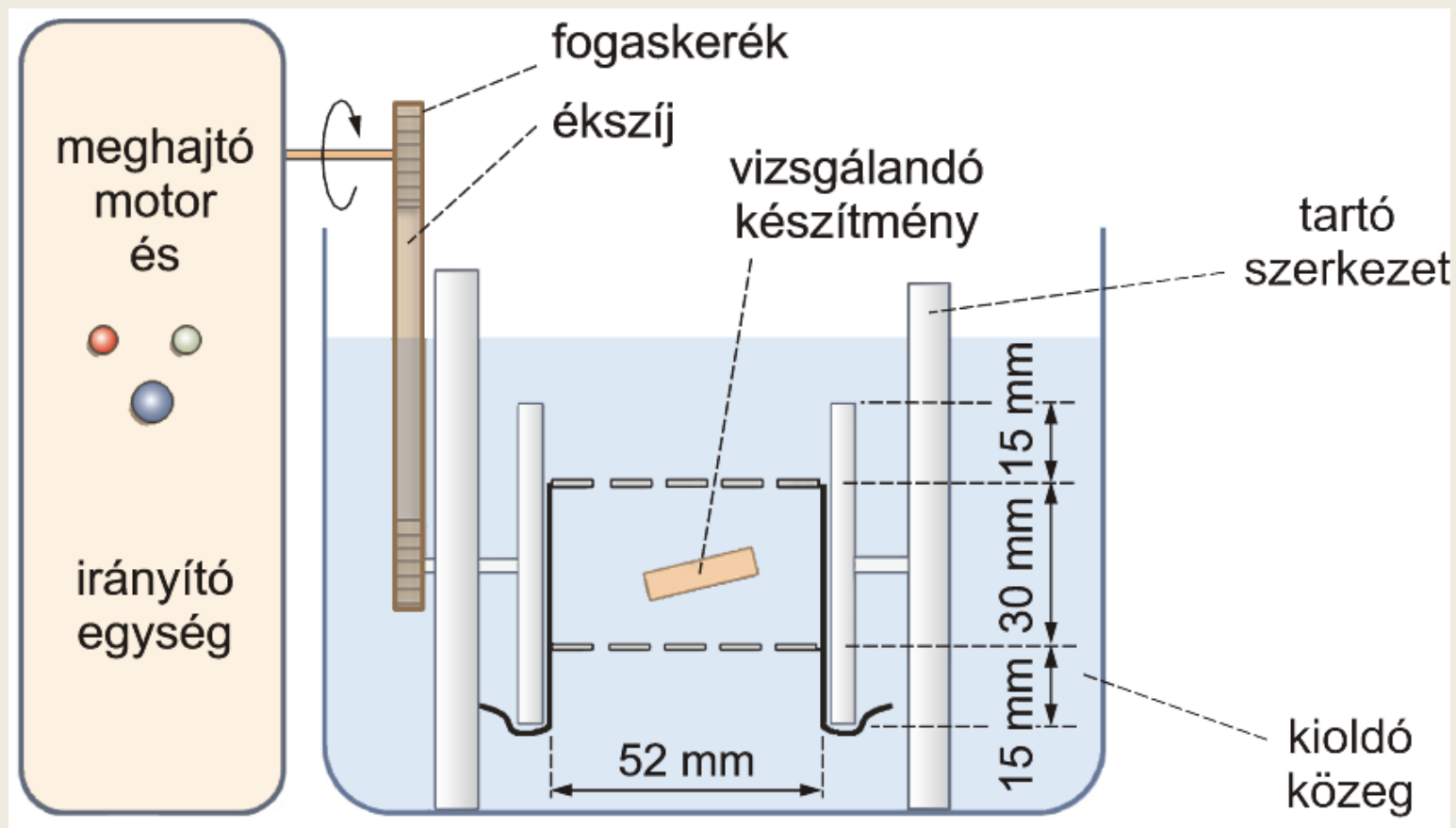






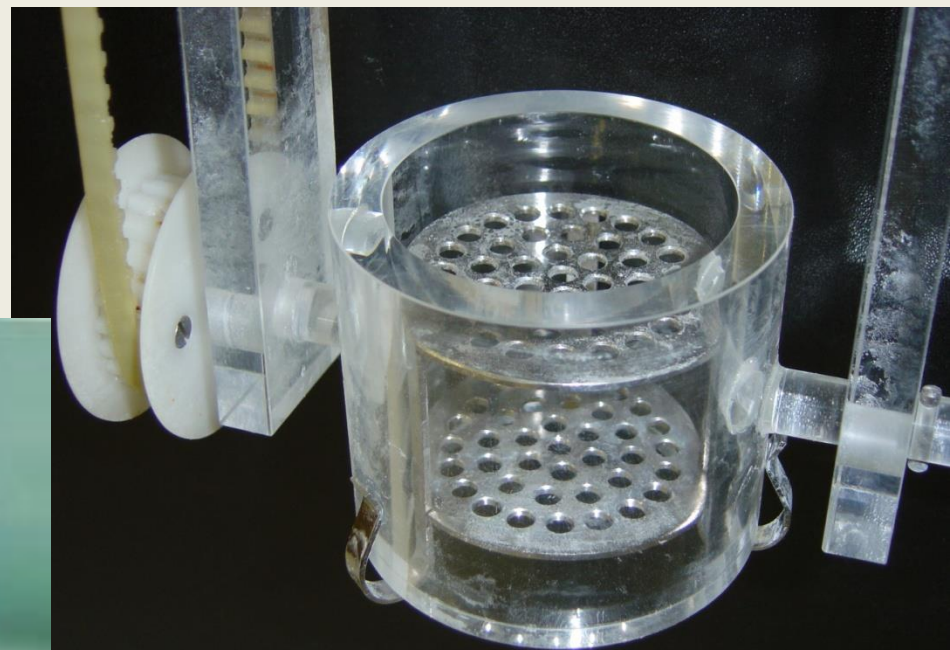
# Szétesés vizsgálatok

## Végbélkúpok és hüvelykészítmények dezintegrációjának vizsgálata



# Szétesés vizsgálatok

*Végbélkúpok és hüvelykészítmények  
dezintegrációjának vizsgálata*



Duzzadás

# Duzzadás

Duzzadás ( $\xi$ )

$$\xi = \frac{V_t}{V_0}$$

$V_t$  a t időpontban mért térfogat

$V_0$  a kezdeti térfogat.

# Hidrofil mátrix tabletták

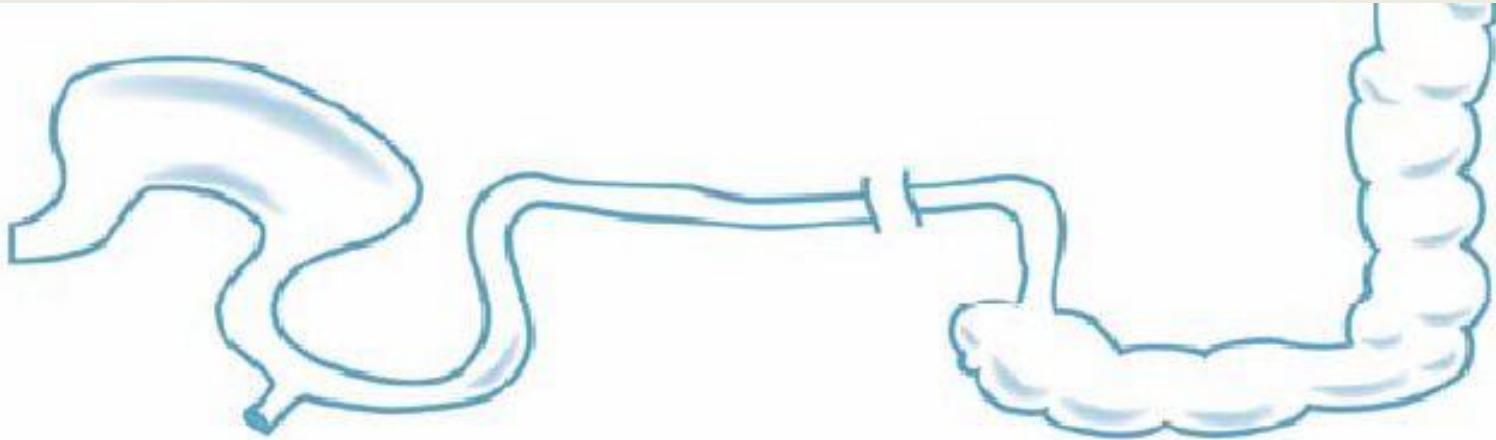








**Kémhatás**



**Stomach**

**Jejunum**

**Ileum**

**Colon**

***pH***

**1.4-2.1**

**4.4-6.6**

**6.8-8.6**

**5-8**

**fasting**

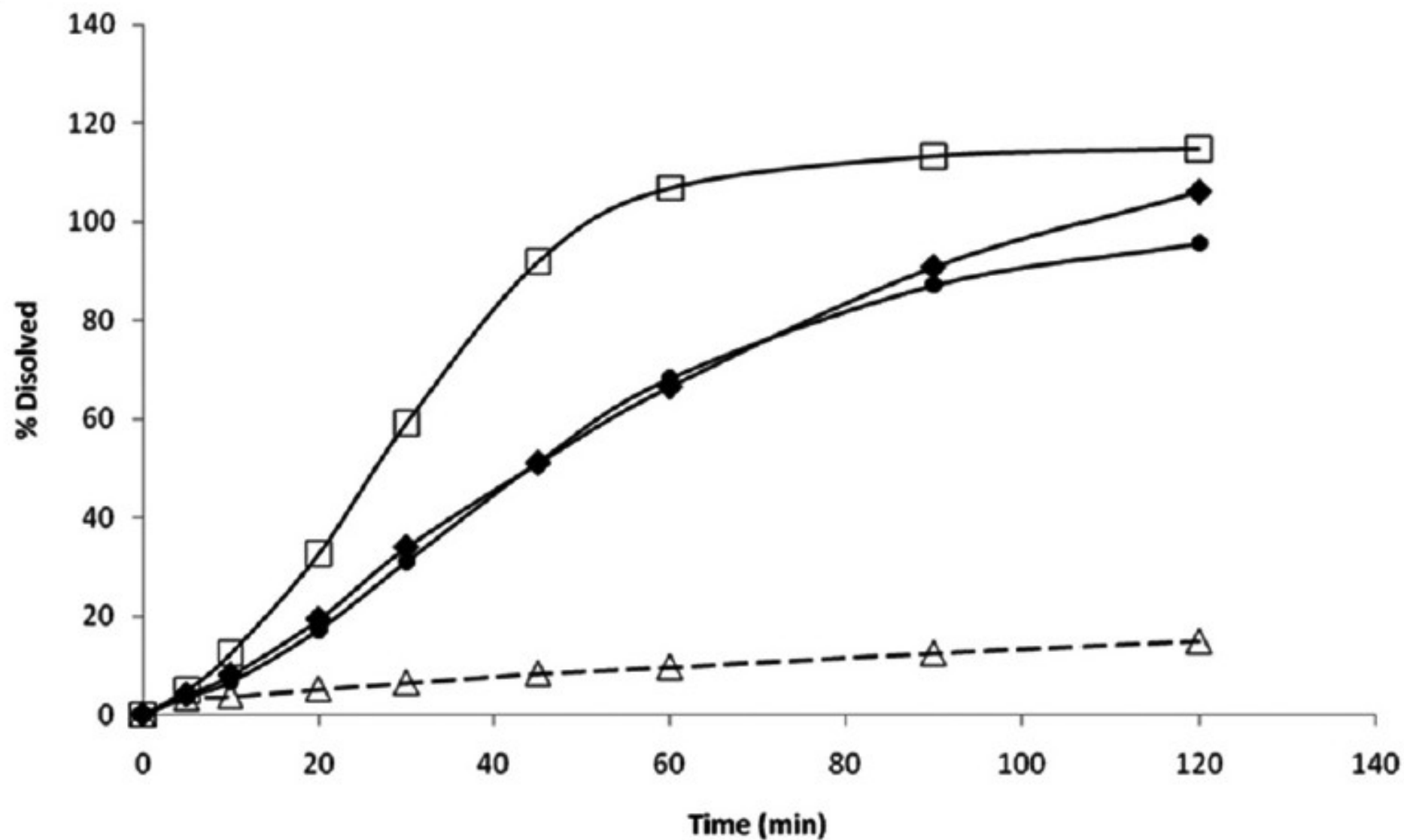
**3-7**

**5.2-6.2**

**6.8-8.0**

**5-8**

**fed**



**Fig. 2: Dissolution profiles of ibuprofen (IBP) suspension at 25 rpm. IBP release patterns at pH 7.2 (-□-), pH 6.8 (-◆-), pH 4.5 (-●-) and pH 1.2 (-△-)**



# Diclofenac – Na / Diclofenac - K

- pH = 7,4
  - Na-só: 5,15 mg/ml
  - K-só: 2,34 mg/ml



# Kristályforma

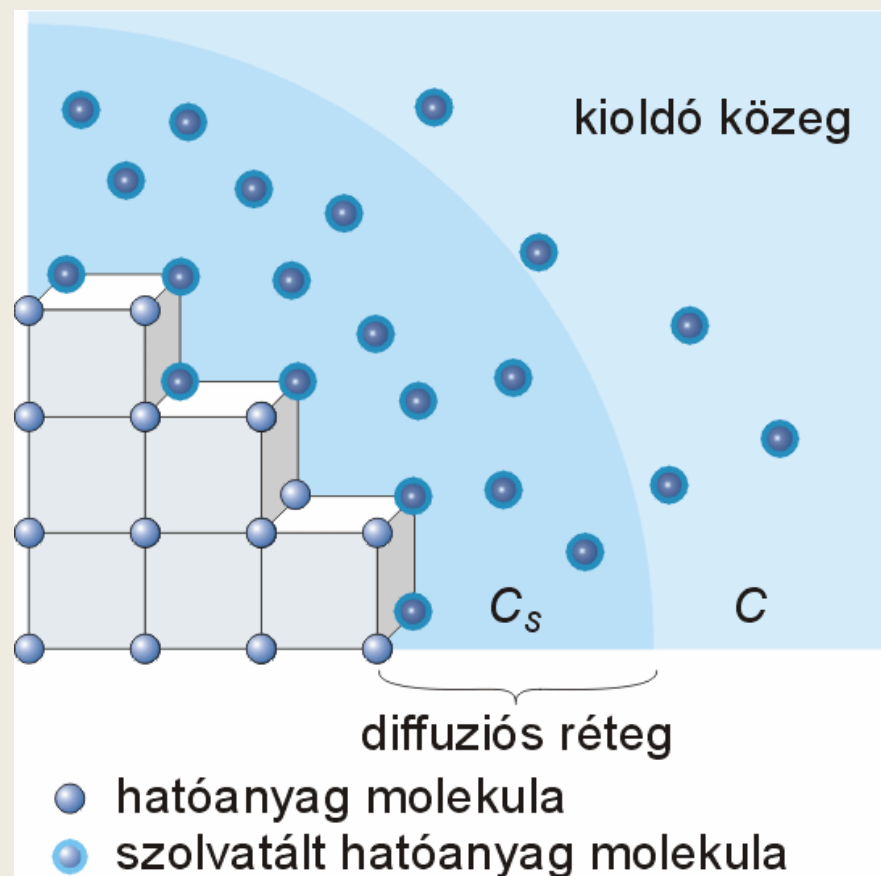


# Oldódás

## *Kristály oldódás*

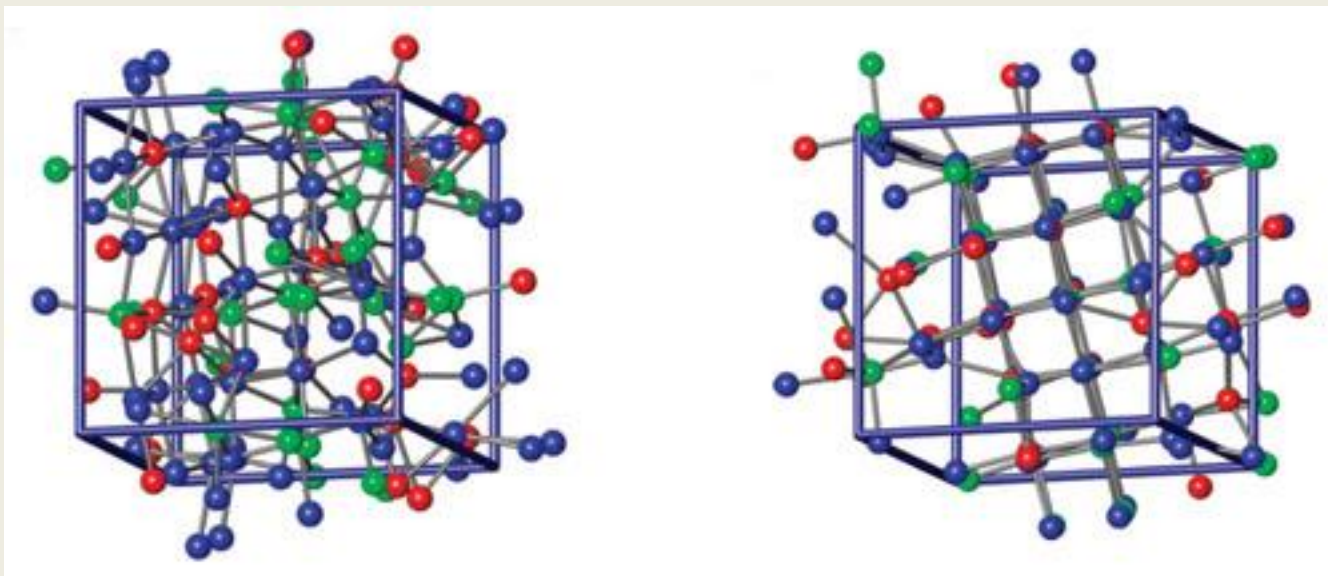
A szilárd anyag felületéről a molekulák mindaddig az oldat belseje felé vándorolnak, amíg koncentráció-különbség áll fenn.

Telítődéskor dinamikus egyensúly alakul ki.

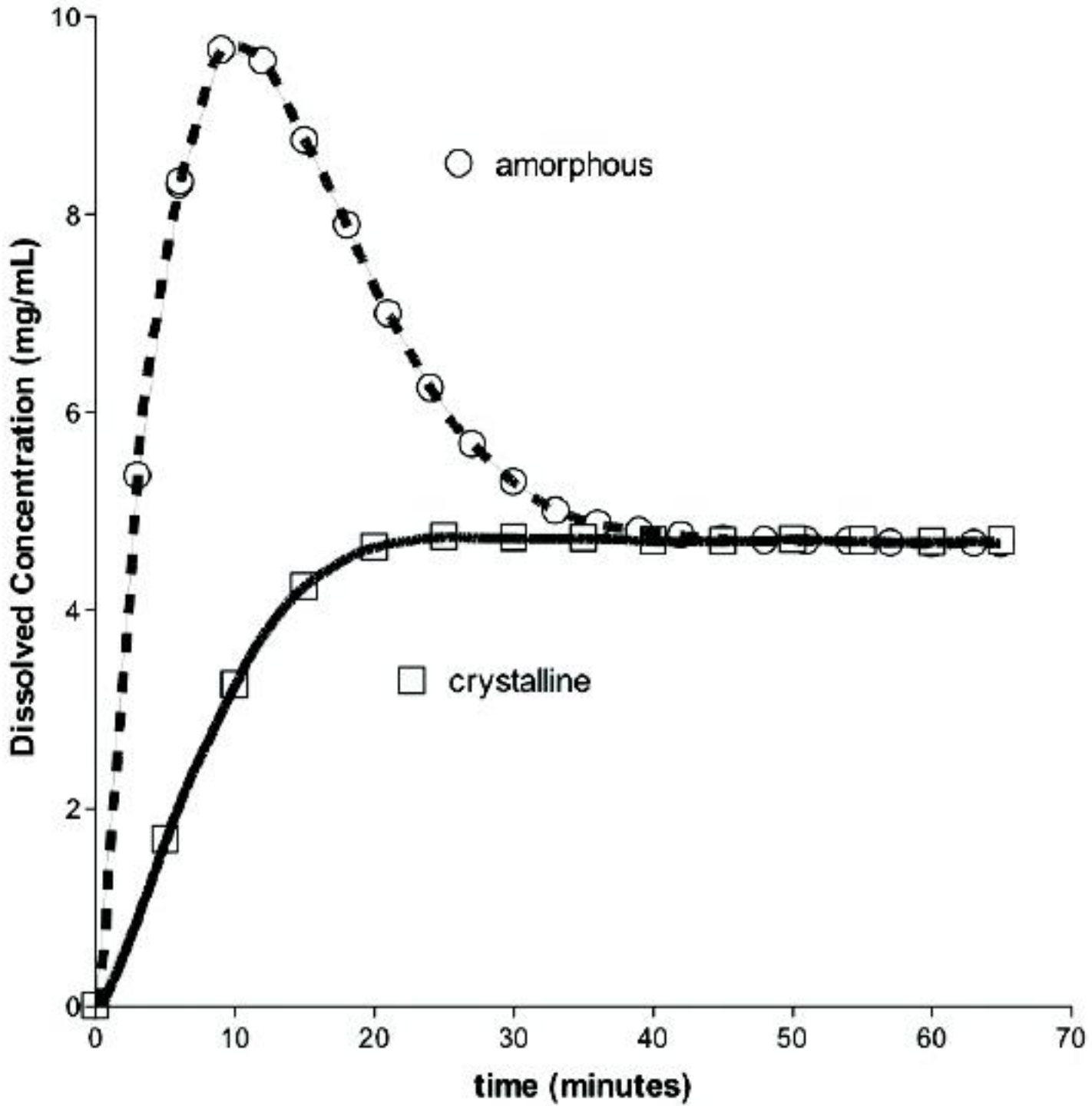


# Oldódás

## *Amorf szubsztancia oldódás*







# Kristályos vs. Amorf

Kristályos	Amorf
Termikus sajátosság: olvadáspont	Termikus sajátosság: üvegesedési hőmérséklet
Stabil	Kevésbé stabil
Jó folyási sajátosság	Gyenge folyási sajátosság
Kevésbé higroszkópos	Higroszkópos
Relatív rosszabb oldhatóság	Jó oldhatóság

# Oldódás

## *oldékonyság*

- **Farmakonok oldékonyságának jellemzésére általában kétféle oldékonyságot különböztetünk meg:**
  - a valódi, un. intrinsic oldékonyságot ioncserélt vízben határozzuk meg, értéke ezért független a közeg pH-jától, ionerősségétől,
  - a különböző pH-jú oldatokban, pufferekben meghatározott un. látszólagos oldékonyság függ a közeg pH-jától és ionerősségétől.

# Intrinsic Dissolution Rate (IDR)



# Intrinsic Dissolution Rate (IDR)

- Az **Intrinszik Oldódási Sebesség** a tiszta hatóanyag oldódási sebessége, mely során a hatóanyag felszíne, a közeg hőmérséklete, a pH, az ionerősség és a hidrodinamikai viszonyok állandóak!
- Mértékegysége:  $\text{mg}/\text{min}\cdot\text{cm}^2$

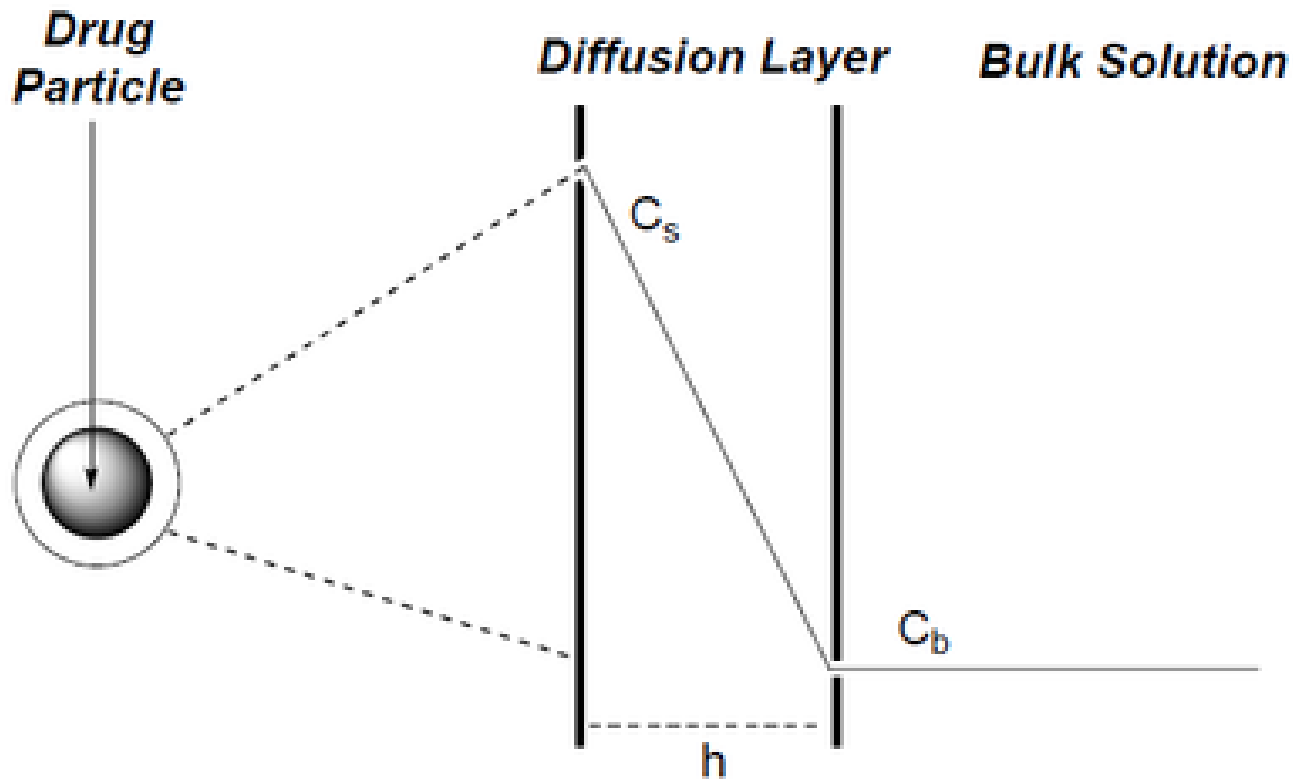
# Oldódás

## *oldékonyság*

- **Az oldékonyságot meghatározza**
  - a farmakon
    - kémiai összetétele, funkciós csoportjai
    - kristályszerkezete
  - a közeg
    - pH-ja,
    - ionerőssége,
    - hőmérséklete,
    - pufferkapacitása

# Oldódás

## *Noyes-Whitney egyenlet*



# Oldódás

## *Brunner és Tolloczko egyenlet*

$$k = k_1 A$$

$$\frac{dm}{dt} = k_1 A (C_s - C)$$

$k_1$  oldódási sebességi állandó  
 $A$  felület



# Oldódás

## *Nernst és Brunner egyenlet*

$$K = \frac{DA}{V\delta}$$

$$\frac{dm}{dt} = k_2 K (c_s - c)$$

- $K$  oldódási sebességi állandó  
 $A$  felület  
 $D$  a diffúziós állandó,  
 $\delta$  a diffúziós réteg vastagsága,  
 $V$  a kioldó közeg térfogata  
 $k_2$  a hatóanyagra jellemző tényleges oldódás sebességi áll.



1970

- Az **USP 18** bevezette az első hivatalos kioldódásvizsgálati módszert – az Apparatus 1-et, azaz a **forgókosaras módszert**

1978



- FDA – Guidelines for Dissolution Testing

Vol. 2 No. 4

# PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

April 1978



## ARTICLES

### Guidelines for dissolution testing

*Don C. Cox, Carol C. Douglas, William B. Furman, Ross D. Kirchhoefer, James W. Myrick, and Clyde E. Wells*

40

### The use of x-ray fluorescence in control of pharmaceutical products

*David Stewart*

54

### Self-policing and free enterprise: an interview with Representative Paul Rogers

*James Dickinson*

61

1981



- FIP guideline

1990



- További módszerek bevezetése (pl. forgóhenger)

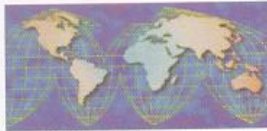
1995



- Átfolyócellás módszer bevezetése

2003

Volume 10, Issue 1 | FEBRUARY 2003



# Dissolution Technologies

## 6 FIP/AAPS Guidelines for Dissolution/*In Vitro* Release Testing of Novel/Special Dosage Forms

Martin Siewert,<sup>1</sup> Jennifer Dressman,<sup>2</sup> Cynthia Brown,<sup>3</sup> Vinod Shah<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aventis, Frankfurt, Germany

<sup>2</sup> JW Goethe University, Frankfurt, Germany

<sup>3</sup> Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN

<sup>4</sup> Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research,  
Food and Drug Administration, Rockville, MD



# Újszerű, speciális gyógyszerformák

**Table 1: Apparatus used for Novel/Special Dosage Forms**

Type of Dosage Form	Release Method
Solid Oral Dosage Forms (conventional)	Basket, Paddle, Reciprocating Cylinder or Flow Through Cell
Oral Suspensions	Paddle
Oral disintegrating Tablets	Paddle
Chewable Tablets	Basket, Paddle or Reciprocating Cylinder with glass beads
Transdermals – Patches	Paddle Over Disk
Topicals – Semisolids	Franz Cell Diffusion System
Suppositories	Paddle, modified Basket or Dual Chamber Flow Through Cell
Chewing Gum	Special apparatus (Ph.Eur.)
Powders and Granules	Flow Through Cell (powder/granule sample cell)
Microparticulate Formulations	Modified Flow Through Cell
Implants	Modified Flow Through Cell

# Miért fontos a kioldódás-vizsgálat?

- A gyógyszerformulálás optimalizálásának elengedhetetlen vizsgálata
- Originális gyógyszerek törzskönyvezésének alapvető tartozéka
- Generikus gyógyszerek törzskönyvezésénél az originálishoz történő hasonlítás legfőbb alapja
- In vitro-in vivo korreláció felállításának alapja

# Szétesés (dezintegrációs) vizsgálatok

**Figyelem!** A dezintegrációs vizsgálatok nem nyújtanak időben dinamikus tájékoztatást a hatóanyag kioldó közegben történő megjelenéséről!

A szétesésvizsgálatok célja a gyógyszerkészítmény dezintegrációs idejének meghatározása, tekintet nélkül annak hatóanyagára!

# Szilárd gyógyszerformák hatóanyagának kioldódási vizsgálata

- **Kioldódás = hatóanyag-leadás = liberáció**
- **Liberation = Dissolution = Drug release**
- A vizsgálattal a szilárd gyógyszerformák (tabletták, kapszulák, kúpok) hatóanyagának/hatóanyagainak kioldódási sebességét határozzuk meg (időben dinamikus hatóanyag-analízis).

# Módszerek

- Zárt rendszerű (zárt tartályos vizsgálatok)
- Nyílt rendszerű (átfolyócellás vizsgálatok)
- Diffúziós, dializáló rendszerű

# A hatóanyag kioldó közegben észlelt mennyiségi változása szerint lehetnek:

- Kumulatív vizsgálatok
- Differenciál vizsgálatok

**Köszönöm a figyelmet!**