

University of Groningen

Combining the incompatible

Drooge, Dirk Jan van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Drooge, D. J. V. (2006). *Combining the incompatible: inulin glass dispersions for fast dissolution, stabilization and formulation of lipophilic drugs*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendix 2: Nederlandse samenvatting

Voor optimale werkzaamheid van geneesmiddelen is een adequate toediening aan het lichaam essentieel. Geneesmiddelen kunnen via vele wegen worden toegediend. Enkele voorbeelden daarvan zijn: via de mond (oraal), via de onderzijde van de tong (sublinguaal), via de longen (pulmonaal), via de huid (dermaal), via het neusslijmvlies (nasaal) of via injectie (parenteraal). Sommige geneesmiddelen moeten lokaal hun werk doen, zoals bijvoorbeeld pulmonaal toegediende astmamiddelen die, eenmaal aangekomen in de longen, aldaar de luchtwegen moeten verwijden. Andere geneesmiddelen worden systemisch toegediend, dat wil zeggen dat ze in de bloedbaan worden opgenomen en zo verder getransporteerd worden naar het orgaan of weefsel waar ze werkzaam zijn.

Voor zowel lokale als systemische toepassing kan het geneesmiddel pas een therapeutisch effect teweeg brengen als het in opgeloste vorm beschikbaar is. Het oplossen (en opgelost blijven) van het geneesmiddel is dus essentieel voor de werking ervan.

De manier waarop naar nieuwe geneesmiddelen wordt gezocht resulteert in veel nieuwe potentiële geneesmiddelen die apolair (lipofiel) zijn. Dit betekent dat ze slecht oplossen in een waterige omgeving zoals bijvoorbeeld de inhoud van de maag of darmen. Het gevaar bestaat dat deze geneesmiddelen niet of nauwelijks oplossen nadat ze zijn toegediend. Hierdoor wordt slechts een klein deel in het lichaam opgenomen, soms zelfs niet meer dan 10%. Tevens is dan de opname sterk afhankelijk van fysiologische omstandigheden zoals bijvoorbeeld de hoeveelheid voedsel die aanwezig is in het maag-darmkanaal. Een ander probleem kan zijn dat deze lipofiele geneesmiddelen wel volledig, maar zeer langzaam oplossen, waardoor de concentratie op de plaats van werking te laag is om nog een therapeutisch effect te veroorzaken.

Dit proefschrift gaat over het verhogen van de oplossnelheid van lipofiele geneesmiddelen in waterige omgeving met behulp van vaste dispersies. Vaste dispersies bestaan uit twee verschillende stoffen: een polaire, goed water oplosbare matrix en een apolair, slecht water oplosbaar geneesmiddel. De matrix vormt de vaste stof waarin het geneesmiddel zeer fijn verdeeld (gedispergeerd) is. Het geneesmiddel is dus ingesloten in de polaire matrix. Hierdoor wordt tijdens het oplossen het contactoppervlak van het geneesmiddel met de waterige omgeving sterk vergroot, de oplossnelheid verhoogd en daarmee ook de hoeveelheid geneesmiddel die in het lichaam terecht komt. Verder is het mogelijk om met deze vaste dispersies instabiele geneesmiddelen te stabiliseren. Hierdoor kan de houdbaarheid van farmaceutische producten verlengd worden en kunnen deze producten ongekoeld vervoerd en bewaard worden.

Hoewel vaste dispersies in theorie een goede oplossing kunnen bieden, zijn er slechts een paar farmaceutische producten op de markt die op vaste dispersies gebaseerd zijn. Dit komt doordat er in de praktijk problemen optreden die verband houden met de productie, de stabiliteit, het oplosgedrag of de fysische karakterisatie van vaste dispersies. In dit proefschrift wordt een nieuw type vaste

dispersie beschreven; systemen waarin de matrix bestaat uit een amorfe, niet gekristalliseerde suiker met daarin gedispergeerd een lipofiel geneesmiddel.

Het eerste hoofdstuk bevat een algemene inleiding waarin het bovenstaande uitvoeriger wordt besproken. In het tweede hoofdstuk wordt een nieuwe methode besproken om vaste dispersies te maken. Het blijkt dat vriesdrogen hiervoor een uitstekende manier is. Om een zo fijn mogelijke verdeling van het geneesmiddel in de matrix te krijgen, moet de vloeistof die gevriesdroogd wordt, een heldere oplossing zijn waarin de hydrofiele matrix en het lipofiele geneesmiddel gezamenlijk zijn opgelost. Dit wordt bereikt door de matrix (de suiker) eerst apart in water op te lossen en het geneesmiddel in een organisch oplosmiddel, tertiair butyl alcohol (TBA). Deze twee oplossingen worden vervolgens gemengd in een optimale verhouding van 40%v/v TBA en 60%v/v water. In deze verhouding bleef de oplossing zo lang mogelijk helder en kon fasescheiding en het neerslaan van het geneesmiddel of de matrix lang genoeg uitgesteld worden om de oplossing voor die tijd in te vriezen. Vervolgens werd deze bevroren heldere oplossing gevriesdroogd, waarbij sublimatie van water en TBA optrad. Dit resulteerde in de vorming van vaste dispersies. Er werden vier verschillende matrixmaterialen getest: sucrose, trehalose, en twee oligo-fructoses: twee inulines met ketenlengtes van 11 en respectievelijk 23 fructose-ringen. Er zijn ook verschillende lipofiele geneesmiddelen getest: diazepam, nifedipine, cyclosporine A, and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) konden allen ingesloten worden. De mogelijkheid om met hetzelfde proces verschillende matrices en verschillende geneesmiddelen in te sluiten toont aan dat de ontwikkelde productiemethode breed toepasbaar is. Verder is de concentratie lipofiel geneesmiddel dat in de matrix werd ingesloten, gevarieerd van 10%w/w tot en met 63%w/w. Het bleek dat tot en met 20%w/w het geneesmiddel in amorfe toestand werd ingesloten. Daarboven was een klein deel van het geneesmiddel gekristalliseerd. Tevens is er een stabiliteitsstudie uitgevoerd met vaste dispersies, bestaande uit diazepam in de vier genoemde suikers. Bij een opslagconditie van 20°C en 45% relatieve luchtvochtigheid (RH) bleek dat de fysische stabiliteit van de vaste dispersies met inulines hoger was dan die met sucrose en trehalose, omdat in de laatst genoemden kristallisatie van het geneesmiddel en ook van de matrix optrad. Er kon een directe relatie worden gelegd tussen een hoge fysische stabiliteit en de hoge glas-rubber transitietemperatuur (T_g) van inulines. Tenslotte is er onderzocht of er resten TBA achterblijven na het vriesdrogen. Er is gevonden dat er 1 tot 2%w/w TBA achterblijft na het vriesdrogen, wat verder teruggebracht kon worden tot 0.5%w/w als de vaste dispersies werden blootgesteld aan een omgeving van 45%RH. Deze manier van verwijderen van TBA, leidt echter tot kristallisatie van sucrose en trehalose. De vaste dispersies met inuline kristalliseerden niet dankzij hun hoge T_g . Terwijl in de bestaande onderzoeken de nadruk meestal ligt op het onderscheid tussen kristallijne en amorfe vaste dispersies, wordt in hoofdstuk 3 de karakterisatie van de amorfe vaste dispersies toegespitst op de verdeling van het geneesmiddel daarin. Er wordt gemeten of de lipofiele moleculen (diazepam in dit geval) homogeen verdeeld zijn over de matrix dan wel gegroepeerd zijn in amorfe

clusters. Er is gemeten met Temperature Modulated Differential Scanning Calorimetry (TMDSC). Vaste dispersies met inuline DP23 als matrix bevatten meer amorfe clusters dan vaste dispersies met polyvinylpyrrolidone (PVP-K30). Het bleek dat homogeen verdeeld diazepam de T_g van de inulinematrix niet verlaagt maar wel de T_g van PVP. In de vaste dispersies met hogere diazepam-concentraties bevinden zich ook amorfe clusters bestaande uit diazepam. De hoeveelheid amorfe clusters kan gekwantificeerd worden door de verandering in de soortelijke warmte rond de T_g van diazepam te meten. Deze methode is bruikbaar voor vaste dispersies met zowel inuline als PVP. Voor vaste dispersies met PVP kon de hoeveelheid homogeen verdeelde diazepam (en dus tevens de hoeveelheid geclusterde fractie) bepaald worden uit de T_g verlaging. Deze twee methodes leveren vergelijkbare waarden op, waaruit de betrouwbaarheid van dergelijke TMDSC-metingen blijkt. Met deze methode is verder aangetoond dat de hogere invriessnelheid die bereikt wordt met sproei-vriesdrogen leidt tot een hogere fractie homogeen verdeeld geneesmiddel dan met conventioneel vriesdrogen. In het tweede deel van dit hoofdstuk is uit de hygroscopiciteit van vaste dispersies met PVP de grootte van de amorfe clusters berekend. Er wordt daarbij aangenomen dat de afname in de hygroscopiciteit van de PVP-matrix gerelateerd is aan het contact oppervlak van diazepam en PVP: veel kleine clusters of homogeen verdeelde moleculen reduceren de hoeveelheid water sterker dan grote clusters. Voor vaste dispersies met inuline is deze berekening niet mogelijk omdat de wateropname van inuline niet verandert door de aanwezigheid van diazepam.

In hoofdstuk 4 wordt een nieuw ontwikkelde methode besproken waarmee de afstand tussen twee lipofiele moleculen in een vaste matrix kan worden gemeten. Er worden twee soorten lipofiele moleculen ingesloten die beiden fluorescent zijn. D.w.z. na bestraling met licht van een bepaalde golflengte zenden de moleculen zelf ook straling uit. Deze moleculen zijn zo gekozen dat de emissiegolflengte van het ene molecuul (donor) geabsorbeerd kan worden door het andere molecuul (acceptor). Dit principe staat bekend als Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). Deze energieoverdracht is alleen mogelijk als de afstand tussen donor en acceptor kleiner is dan de Förster-afstand (3 tot 10nm). De donor in vaste dispersies met PVP als matrix wordt aangeslagen met laserlicht van 488nm. De emissie van de acceptor wordt gekwantificeerd met behulp van een confocale microscoop zodat de FRET-efficiëntie kan worden berekend. In dit hoofdstuk worden de nodige controle-experimenten en randvoorwaarden besproken voor dergelijke metingen. Theoretische overwegingen laten zien dat de FRET-efficiëntie onafhankelijk is van de concentratie lipofiele moleculen, maar dat die daarentegen wel afhangt van de fractie geclusterde lipofiele moleculen. Het was mogelijk om te concluderen dat vaste dispersies die gemaakt worden door middel van het verhitten en mengen, meer geclusterde lipofiele moleculen bevatten dan dezelfde vaste dispersies die gemaakt worden middels vriesdrogen. De experimenten die nodig zijn om de fractie geclusterde moleculen te kunnen kwantificeren worden aan het eind beschreven.

In hoofdstuk 5 komt het oplossen van vaste dispersies aan bod. Sucrose, trehalose en twee inulines DP11 en DP23 werden gebruikt als matrix. Diazepam stond weer model voor het lipofiele geneesmiddel en werd in verschillende concentraties ingesloten in de matrix. Van de vaste dispersies werd zonder toevoeging van hulpstoffen een tablet geslagen, die in water van 37°C werd gebracht. Om het oplosgedrag goed te kunnen volgen werd zowel de dissolutie van het geneesmiddel als ook die van de matrix gemeten. Bij een geneesmiddelconcentratie van 10%w/w bleek dat diazepam het langzaamst vrijkwam uit de tabletten met sucrose en trehalose en veel sneller uit de inulinetabletten. De oplossnelheid van het geneesmiddel blijkt omgekeerd evenredig te zijn aan de oplossnelheid van de suikers zonder farmacon. Dit wordt toegeschreven aan kristallisatie van diazepam aan de oppervlakte van de tablet van snel oplossende suikers. Dit is waargenomen tijdens het dissolutie-experiment: uiteindelijk bleef nog slechts een zeer poreuse tablet over die bestond uit een skelet van gekristalliseerd diazepam. Deze kristallisatie wordt toegeschreven aan de oververzadiging in de grenslaag van de tablet. In het geval van sneller oplossende matrices komt er ook veel diazepam in oplossing in de grenslaag van de tablet, wat tot een grotere oververzadiging leidt. Nog voor het geneesmiddel door de grenslaag is gediffundeerd naar de bulk van de oplossing, is het al gekristalliseerd. Dit wordt verder bevestigd doordat de kristallisatie uitblijft wanneer sucrose en trehalose worden beladen met een lagere geneesmiddelconcentratie en juist geïnduceerd kan worden bij inulines beladen met hogere concentraties. De matrixkeuze voor inulines geeft dus meer formuleringsvrijheid omdat de concentratie geneesmiddel in de vaste dispersies hoger kan zijn. Maar de fenomenen, zoals hierboven beschreven, zijn algemeen geldend voor alle vaste dispersies en het meten van de dissolutie van de matrix leidt tot inzicht in het dissolutiegedrag van vaste dispersies en formuleringen daarvan.

De laatste twee hoofdstukken behandelen twee toepassingen van suikerglas-technologie met lipofiele geneesmiddelen. Hoofdstuk 6 behandelt de toepassing van inulineglasdispersies voor de chemische stabilisatie en formulering van THC. THC in pure vorm is een plakkerige, harsachtige stof die slecht in water oplost en snel ontleed (oxideert). Binnen 40 dagen is zuiver THC compleet geoxideerd, terwijl er, ingesloten in een matrix van inuline, na 300 dagen nog maar 20% ontleed is. Verder is de THC, nu dus als vaste dispersie aanwezig, gemakkelijk te verwerken in een formulering. Er is een snel desintegrerende tablet ontwikkeld die binnen 3 minuten 80% van de THC afgeeft aan een waterige omgeving. Een dergelijke formulering kan worden toegepast als sublinguaal tablet. Van zo'n tablet kan worden verwacht dat de biologische beschikbaarheid van THC hoger is dan de bestaande formulering: een gelatine capsule met daarin een oplossing van THC in sesamolie.

In hoofdstuk 7 wordt beschreven dat sproeivriesdrogen vaste dispersies in poedervorm oplevert. Er wordt op dezelfde manier een oplossing gemaakt als bij het vriesdrogen maar nu wordt deze oplossing verneveld boven vloeibare stikstof. De bevroren bolletjes worden vervolgens gevriesdroogd. Op deze manier zijn wederom vaste dispersies bestaande uit THC en inuline gemaakt. De stabiliteit van THC in de gesproeivriesdroogde vaste dispersies bleek hoger te zijn dan die van

THC in gevriesdroogde vaste dispersies althans voor hoge THC-concentraties. Dit kan worden toegeschreven aan de hogere invriessnelheid en de kleinere kans op fasescheiding tussen de matrix en het geneesmiddel en dus een betere insluiting van het lipofiele THC. Daarnaast bleek het poeder geschikt te zijn voor inhalatie. De deeltjes bleken weliswaar een grote geometrische diameter te hebben, maar door hun enorme porositeit (89 tot 97%) was de aërodynamische diameter uitstekend geschikt voor pulmonaire toediening. Met een inhalator, die gebaseerd is op het air-classifier principe, is een kleine-deeltjes-fractie tot wel 50% verkregen. Dit impliceert dat 50% van de deeltjes die in de dosis aanwezig zijn in de diepe luchtwegen terecht zou kunnen komen, zodat geconcludeerd kan worden dat gesproeivriesdroogde vaste dispersies zeer geschikt kunnen zijn voor toediening via de longen.

