

CHAPTER 10

Nederlandse samenvatting

In de afgelopen jaren is de gevoeligheid van nieuw ontdekte geneesmiddelen voor oxidatieve afbraak toegenomen, gedreven door de structuur-activiteitsrelatie die tijdens de geneesmiddelenontwikkeling wordt beoogd. Ondanks de beschikbaarheid en kennis van de huidige toegepaste strategieën om oxidatie van geneesmiddelen te voorkomen, heeft onvoldoende bescherming de noodzaak veroorzaakt om antioxidanten in vaste formulaties te implementeren. De belangrijkste voordelen van antioxidanten kunnen worden toegeschreven aan hun vermogen om het oxidatieve proces zelfs na initiatie te remmen. Er moeten echter veel obstakels worden overwonnen voordat deze stoffen met succes kunnen worden geïmplementeerd in farmaceutische vaste doseringsvormen. Een diepgaande kennis van de verwerkbaarheid en doeltreffendheid van antioxidanten voor het bestrijden van geneesmiddeloxidatie is cruciaal. Deze doctoraatscriptie onderzocht de uitdagingen en haalbaarheid in verband met de implementatie van antioxidanten in farmaceutische orale vaste doseringsvormen. Uiteindelijk werd de geschiktheid van de antioxidanten om geneesmiddeloxidatie te remmen besproken.

In Deel I wordt een overzicht gegeven van de basisprincipes en kennis over oxidatieve afbraak van geneesmiddelen en antioxidanten in de farmaceutische industrie. Hoofdstuk 1 introduceerde geneesmiddeloxydatie door middel van mechanistische opheldering, farmaceutisch relevante voorbeelden en een extrapolatie naar vaste doseringsvormen. Hoofdstuk 2 behandelde verschillende antioxidanten die momenteel worden gebruikt in de farmaceutische industrie, met vermeldingen van hun classificatie, werkingsmechanisme en veiligheid.

Deel II richt zich op de verwerkbaarheid van antioxidanten in tabletten. In **Hoofdstuk 3** werden verschillende benaderingen onderzocht om antioxidanten homogeen te implementeren in tabletten door de impact van deeltjesgrootte/morfologie op het menggedrag te bestuderen met behulp van verschillende mengtechnieken. Bovendien werd de toevoeging van het antioxidant aan de granulatievloeistof voor wervelbedgranulatie verkend via een oplosbaarheidsscreening, karakterisatie van de granules en een uniformiteitsanalyse. Over het algemeen bleek het homogeen implementeren van antioxidanten moeilijk te bereiken via conventionele mengmethodes, waarbij een kleine deeltjesgrootte en hoger doelgehalte nodig waren om een uniforme verdeling te bereiken. Terwijl de toepassing van een meerstaps mengproces de homogeniteit van verschillende antioxidanten verbeterde, werd overmenging bij andere verbindingen waargenomen. Daarentegen zorgde de introductie van een wervelbedgranulatiestap voor verbetering in de homogene verdeling van de antioxidanten in tabletten. In het algemeen benadrukte dit hoofdstuk het belang van het correct selecteren van antioxidanten met de juiste karakteristieken in het productieproces van antioxidant-bevattende tabletformulaties. Bijkomend werd de waarde van de verder verwerking van antioxidanten (zoals via granulatie) om de gewenste eigenschappen te verkrijgen voor een homogene verdeling in tabletten aangetoond.

Hoofdstuk 4 beschreef de ontwikkeling van een nieuw *high-shear* proces voor de oplading van α -tocoferol op mesoporeuze silica en de daaropvolgende invloed op de

tablet eigenschappen en antioxidant uniformiteit. Na screening van residuele solventen, werd DCM geïdentificeerd als een geschikt organisch oplosmiddel, en preliminaire oplaadexperimenten werden opgeschaald naar een *high-shear* oplaadproces, waarbij een duidelijke dode zone onder de impeller werd onthuld. Een screening van verschillende dragers en een uitgebreide karakterisatie van de opgeladen materialen identificeerden Aeroperl[®] 300 Pharma als de meest geschikte drager. Door middel van een *design-of-experiments* benadering werd de invloed van verschillende procesparameters onderzocht, wat resulteerde in de optimale parameters voor het opladen van α -tocoferol op mesoporeuze silica met maximale opladingsefficiëntie en minimaal aanwezige dode zone. Uiteindelijk zorgde het geladen materiaal voor een homogene implementatie van α -tocoferol in tabletten, ondanks de negatieve invloed op de tableteigenschappen bij een silica-inhoud niet relevant voor gedurende geneesmiddelontwikkeling.

In **Hoofdstuk 5** werd de fysieke instabiliteit van BHT in tabletten tijdens opslag en coating bestudeerd door het effect van de deeltjesgrootte en belading op silica op het sublimatiegedrag te onderzoeken. Sublimatie van BHT poeder bleek onafhankelijk van de deeltjesgrootte te zijn, waarbij alle tabletten na opslag bij kamertemperatuur (en hoger) oppervlakkige porievorming vertoonden, terwijl tabletten met grotere BHT-deeltjes een hoger residueel BHT gehalte hadden na opslag. Röntgen μ CT-scans toonden grotere perifere poriën bij inclusie van grotere BHT-deeltjes, wat duidde op een lagere sublimatiesnelheid in de kern van de tablet. Stabiliteitsstudies gaven aan dat sublimatie van BHT toenam bij hogere temperaturen en langere blootstellingstijd voor alle deeltjesgroottes. De invloed van BHT deeltjesgrootte was duidelijker bij verhoogde temperaturen, maar het effect nam af bij langdurige blootstelling. Vergelijkbare trends werden waargenomen in filmomhulde tabletten, aangezien de korte blootstelling aan een hogere temperatuur een gradiënt in poriegrootte veroorzaakte in tabletten met kleinere deeltjes, waarbij perifere poriën groter waren in niet-gecoate tabletten. Oppervlakkige poriën verdwenen wanneer een filmcoating op de tabletten werd aangebracht, en filmomhulde tabletten vertoonden een verminderde

BHT sublimatie vergeleken met niet-gecoate tabletten. Hoewel het aanbrengen van een coating sublimatie niet verhinderde, werd het sublimatieproces vertraagd.

Deel III bespreekt de toepasbaarheid van verschillende antioxidanten voor de bestrijding van diverse oxidatieve routes door middel van een screening naar modelgeneesmiddelen en effectiviteitsstudies in tabletten. **Hoofdstuk 6** had tot doel modelgeneesmiddelen te identificeren voor de verschillende oxidatieve mechanismen in vaste doseringsvormen. Versnelde afbraak testen in vloeistof bevestigden de DFT-berekeningen voor geselecteerde geneesmiddelen, wat hun toepasbaarheid als modelverbinding in vloeibare formuleringen benadrukte. Na blootstelling aan H₂O₂-dampen degradeerden de vaste poeders van amlodipine besilaat, cetirizine HCl en omeprazole aanzienlijk, hoewel de afbraak verminderde na verwerking in tabletten. Hoewel paracetamol drastisch afbraak in tabletformuleringen met transitie metalen en zuurmakers, bemoeilijkten alternatieve degradatieroutes de versnelde afbraak testen in tabletten. Hoewel er geen duidelijke afbraakroute kon worden vastgesteld voor tabletten met cetirizine HCl, werd de aanwezigheid van de oxidatieve degradanten van amlodipine besilaat en omeprazol bevestigd, wat hun geschiktheid als modelgeneesmiddel in vaste doseringsvormen aantoont.

Hoofdstuk 7 combineerde de kennis verkregen uit voorgaande hoofdstukken om de doeltreffendheid van antioxidanten te evalueren op hun beschermend vermogen tegen nucleofiele/elektrofile oxidatie van omeprazole in tabletten. Hoewel stabiliteitsstudies de toepasbaarheid van antioxidanten voor versnelde afbraak testen bevestigden, werd de lange-termijn stabiliteit van ascorbyl palmitaat, BHA en propyl gallaat als onvoldoende beschouwd. Primaire fenolische antioxidanten vertoonden pro-oxidatieve neigingen in tabletten, gerelateerd aan een alkalische micro-omgevings-pH, terwijl hydroxytyrosol en α -tocoferol opgeladen op een drager oxidatie effectief verminderden. Ondanks dat secundaire antioxidanten een verhoogd risico op zure hydrolyse met zich meebrachten, was hun potentiële beschermende effect in tabletten duidelijk. Over het algemeen werd de remming van nucleofiele/elektrofile oxidatie van omeprazole bereikt

door de implementatie van antioxidanten, zij het met enkele resterende moeilijkheden met betrekking tot stabiliteit en pro-oxidatieve effecten van sommige antioxidanten en de inductie van alternatieve afbraakroutes. Verdere optimalisatie van de concentraties van antioxidanten is noodzakelijk om oxidatieve stabiliteit te maximaliseren.

Tenslotte bespreekt **Hoofdstuk 8** de bredere internationale context en relevantie van deze doctoraatscriptie, samen met de toekomstperspectieven van dit werk.