Anna Kluk

Pediatryczne wielozbiornikowe postacie leku dla walsartanu i kandesartanu

Praca wykonana
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
i przedstawiona
Radzie Wydziału Farmaceutycznego
w celu uzyskania stopnia
doktora nauk farmaceutycznych

Promotor pracy:
Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska

Badania częściowo finansowane przez:
MNiSW, ***grant N N405 624638***
oraz ***MN 01-00092/08***
NCBiR, ***grant PBS1/A7/3/2012***

Streszczenie

Pediatryczna forma leku doustnego jest dla technologii farmaceutycznej szczególnym wyzwaniem, gdyż poza standardowymi wymaganiami skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, powinna spełniać dodatkowe kryteria, wynikające ze specyfiki populacji dziecięcej. Najpopularniejsze formy leku dla dzieci to postacie płynne. Barierą w ich stosowaniu jest jednak problem ze skutecznym maskowaniem smaku, a także często mała stabilność fizyczna i chemiczna, a także mikrobiologiczna produktu leczniczego. Stała postać jest także nieodpowiednia, ponieważ małe dzieci nie połykają tradycyjnych tabletek i kapsułek, a ponadto indywidualne dobranie dawki wymaga kruszenia lub dzielenia tabletek i mieszania leku z pożywieniem lub płynem, co zwiększa ryzyko interakcji i często nie maskuje przykrego smaku.

Przedmiotem niniejszej pracy była próba sporządzenia pediatrycznych postaci leku w formie stałej, która dzięki redukcji rozmiaru łączyłaby zalety postaci płynnej (elastyczność dawkowania, łatwość połykania) z zaletami postaci stałej (maskowanie smaku, modyfikacja uwalniania). Koncepcja ta zakładała stworzenie małych „zbiorników", zawierających substancję leczniczą – peletek i minitabletek, które podawane w ilości zależnej od wieku dziecka, samodzielnie lub zawieszone w odpowiednim nośniku, tworzyłyby tzw. wielozbiornikową postać leku.

Celem pracy było zaprojektowanie i sporządzenie minitabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz szybko rozpadających się w jamie ustnej, a także peletek o szybkim uwalnianiu, w tym form powlekanych otoczką maskującą smak. Dodatkowo zaplanowano stworzenie uniwersalnego żelu smakowego, będącego nośnikiem ułatwiającym połykanie cząstek. Wytypowano dwie modelowe substancje lecznicze – walsartan (Val) i kandesartan cyleksetylu (CC) – obie stosowane w farmakoterapii nadciśnienia u dzieci, odpowiednio w dawkach 0,9 – 2,0 mg/kg m.c. oraz 0,23 – 0,35 mg/kg m.c.

Badania koncentrowały się na opracowaniu technologii otrzymywania zaprojektowanych postaci leku oraz ocenie ich właściwości fizycznych, dostępności farmaceutycznej i stabilności. Szczególną uwagę zwracano na wybór warunków procesów wytwarzania i kontroli jakości, krytycznych przy wdrażaniu do produkcji. Dla minitabletek zaprojektowano dodatkowo dwa badania kliniczne, testujące celowość ich zastosowania u dzieci pod względem łatwości połykania i akceptowalności smaku.

Zaproponowano arkusze obliczeniowe, pozwalające na dobór ilości minitabletek i peletek w zależności od wieku dziecka, z uwzględnieniem zawartości substancji leczniczej w formulacji. W ten sposób stworzono uniwersalne narzędzie, pozwalające zaplanować podstawowe parametry minitabletek i peletek już w początkowym etapie ich rozwoju jako formy pediatrycznej.

Minitabletki o średnicy 2,5 mm z Val (dawka 5 mg) i CC (dawka 0,9 mg) sporządzano tradycyjną techniką mokrej granulacji i tabletkowania z użyciem stempli jedno- i wielotrzpieniowych. Val stanowił 40% (w/w) masy tabletkowej, natomiast CC – 5% (w/w). Przeprowadzone badania dowiodły, że o ile do produkcji minitabletek można zastosować tradycyjne substancje pomocnicze, znane technologie i powszechnie używane linie produkcyjne oraz urządzenia, to niektóre etapy ich wytwarzania (np. powlekanie), a także kontrola jakości gotowych minitabletek (np. czas rozpadu, twardość, dostępność farmaceutyczna) stwarzają pewne trudności związane z niedostosowaniem standardowych urządzeń do tak małego rozmiaru minitabletek. W ramach niniejszej pracy zaproponowano zmodyfikowane metody badania czasu rozpadu, twardości i dostępności farmaceutycznej, dedykowane minitabletkom.

Powlekanie minitabletek *Eudragitem E* – polimerem maskującym smak substancji leczniczych, prowadzono w złożu fluidalnym. Z powodu trudności z uzyskaniem właściwej dyspersji zmodyfikowano sposób jej przygotowywania, proponowany przez producenta polimeru. Optymalizacja parametrów powlekania minitabletek pozwoliła na prowadzenie procesu z satysfakcjonującą wydajnością i uzyskanie otoczki dobrej jakości. Wyniki badania czasu rozpadu dowiodły, że otoczka grubości 100 µm była wystarczająco odporna na rozpad w proponowanym żelu doustnym i zapewniała szybki rozpad minitabletek w środowisku żołądka.

Badanie dostępności farmaceutycznej (uwalnianie w buforze fosforanowym pH 6,5) potwierdziło uzyskanie minitabletek niepowlekanych o szybkim uwalnianiu substancji leczniczych (80 % dawki deklarowanej dawki uwolnione po 20 i 30 min, odpowiednio dla Val i CC). Nie udało się jednak uzyskać szybkiego uwalniania z minitabletek powlekanych (w obu przypadkach 80% dawki uwolniło się po 40 min), ponieważ *Eudragit E* w tym środowisku charakteryzuje się niską rozpuszczalnością. Ze względu na trwałość substancji leczniczych nie można było prowadzić badania uwalniania w 0,1 mol/L kwasie solnym. W środowisku buforu o pH 6,5 uwalnianie z minitabletek zawieszonych w żelu doustnym było także znacząco spowolnione.

Do produkcji minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej - ODMT (z ang. *orodispersable minitablets*) wykorzystano handlowe substancje pomocnicze, dedykowane formom szybko rozpadającym się w jamie ustnej (*Parteck, Prosolv, Ludiflash, Pearlitol*). Wszystkie uzyskane minitabletki z CC charakteryzowały się szybkim uwalnianiem (80% dawki deklarowanej uwolnione po 30 s), natomiast dla Val odpowiedni okazał się tylko *Parteck*.

Przeprowadzono testy kliniczne nad umiejętnością połykania minitabletek u dzieci w wieku 2-3 lat. Akceptowalność minitabletek zarejestrowano u 83% badanych dzieci. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy 2- i 3- latkami. Jednak tylko 50% dwulatków i 64% trzylatków było w stanie połknąć minitabletki bez pogryzienia.

Pomimo gorzkiego smaku Val, wyniki badania przeprowadzonego z udziałem dorosłych ochotników udowodniły wysoką akceptowalność smaku minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej, a w przypadku minitabletek konwencjonalnych potwierdziły skuteczność otoczki w maskowaniu smaku Val, niezależnie od zastosowanego polimeru (*Eudragit E*/ HPMC). Istotnie odczuwalna różnica smaku pomiędzy minitabletkami powlekanymi i niepowlekanymi została także potwierdzona instrumentalnie z zastosowaniem elektronicznego języka.

Wielozbiornikową postać leku otrzymano również sporządzając peletki. Optymalizując proces ekstruzji i sferonizacji, uzyskano peletki z CC inkorporowanym w rdzeniu (315 - 500 µm). Zastosowana otoczka z *Eudragitu E* (20 µm) znacząco spowolniła uwalnianie CC i z tego względu peletki otrzymywano także metodą powlekania rdzeni placebo otoczką z *Eudragitu E*, zawierającą 5% CC. Uzyskano uwalnianie 80% dawki po 75 min. Dla Val zaprojektowano peletki z rdzeniem pęczniejącym z karagenu, z których obserwowano szybkie uwalnianie (80% dawki po 20 min).

W celu łatwego połykania minitabletek lub peletek, zaprojektowano uniwersalny nośnik żelowy, w którym można byłoby zawieszać odmierzoną ilość jednostek przed podaniem dziecku. Hydrożele z karmelozy sodu lub karbomeru wytwarzano z dodatkiem substancji pomocniczych, tj. sacharozy, gliceryny, sorbinianu potasu i parabenów. Oceniano właściwości aplikacyjne żeli standardowymi testami (lepkość, sedymentacja) oraz zaprojektowanymi badaniami dodatkowymi – wytrząsania żelu z łyżki, ciągliwości, zdolności do rozpraszania cząstek stałych oraz czasu rozpadu minitabletek w żelu. Ustalono, że 1,0 – 1,5% żele z karmelozy sodu i 0,25 – 0,5% żele z karbomeru mogą być odpowiednimi nośnikami do podawania doustnego minitabletek i peletek. Wyniki badania *in vivo* w jamie ustnej nie potwierdziły większej skuteczności żeli w porównaniu z syropem OraSweet, pod względem stopnia maskowania obecności minitabletek i peletek placebo w jamie ustnej.

Abstract

Oral pediatric drug forms is a challenge for pharmaceutical technology since beyond the standard requirements of safety and efficacy, it should meet additional criteria, resulting from the specificity of the pediatric population. Liquid forms like drops, syrups, solutions are still considered as the most suitable for children. However, a significant barrier in their usage is the common problem with effective taste masking, as well as poor physical, chemical and microbiological stability of the final drug product. The solid form is also inadequate, since small children cannot swallow the conventional tablets and capsules. Moreover, individual dose adjustment requires crushing or dividing tablets and mixing with food or beverages, which increases the risk of interactions and often does not mask unpleasant taste.

The main objective of this study was to design an oral solid dosage form for pediatrics, which due to reduced size of the particles can combine the advantages of the liquid forms (dosing flexibility, easy swallowing) with the advantages of solids (taste masking, modified release). The intention was to create small "reservoirs" containing drug substance - pellets and minitablets, which could be administered in an age-dependent dose, alone or suspended in a suitable carrier, and would create a “multicompartment oral drug form”.

The particular aims included design and preparation of three types of the formulations: pellets, immediate release minitablets (as coated and uncoated units) and orodispersable minitablets (ODMTs), as well as designing oral flavoured gel as a standard vehicle that can facilitate ingestion of the solid multiparticulate units. Candesartan cilexetil (CC) and valsartan (Val) were chosen as model drugs. Both are successfully used in the pharmacotherapy of hypertension in children, at doses of 0.23 - 0.35 mg / kg b.w. and 0.9 - 2.0 mg / kg b.w., respectively.

The study focused on technology development to obtain minitablets and pellets as well as on evaluation of their physical properties, dissolution and stability. Particular attention was paid to the choice of the conditions of manufacturing process and quality control, critical in the implementation for the production. Additionally, for minitablets two clinical studies were performed to test the suitability of the use of minitablets as pediatric dosage forms. They were tested in terms of the taste acceptability and the children’s ability to swallow several units at a time.

The quantitative and volumetric dosage schemes for minitablets and pellets were designed in order to select the required amount of minitablets and pellets, depending on the children age, and to choose the proper concentration of drug substance in the formulation.

The proposed spreadsheets could be an universal tool that allows to plan the basic parameters of minitablets and pellet at an early stage of their development as a pediatric dosage forms.

Minitablets with a diameter of 2.5 mm, containing Val (dose 5 mg) and CC (dose 0.9 mg) were prepared with the traditional techiques of wet granulation and tabletting with single and multiple minipunches. The granulated mass contained 40% w/w of Val and 5% w/w of CC. The results allowed to confirm, that minitablets can be produced with standard excipients, known technologies and commonly used equipment, however the small size of minitablets can cause some difficulties at certain stages of their production (eg. coating) as well as in quality control tests (eg. disintegration time, hardness, dissolution). In the framework of these studies some adaptations of standard devices and modified methods were proposed for testing disintegration time, hardness and dissolution rate of minitablets.

In order to mask unpleasant taste of the active substances, minitablet cores were coated with *Eudragit E* in a fluid bed system. Due to difficulties in obtaining a proper dispersion of the polymer the method of its preparation, proposed by the manufacturer, needed to be modified. The coating proces was also optimized on a laboratory scale with regard to the selection of process conditions. It allowed to perform the process with a satisfactory yield and to obtain good quality of the final coating. The results of disintegration test have shown that the film thickness of 100 µm was sufficiently resistant to disintegration in the pH of proposed oral gel and could provide rapid disintegration of the minitablet in stomach.

Dissolution tests (phosphate buffer pH 6,5) confirmed that uncoated minitablets with both CC and Val were characterized by fast dissolution (80% of the declared dose dissolved within 20 and 30 min, respectively, for Val and CC). However, obtaining the fast dissolution for coated minitablets has been failed (in both cases, 80% of the dose was released only after 40 min), as *Eudragit E* has a low solubility in pH of the dissolution medium. Due to the limited stability of CC and Val in acidic environment, it was impossible to perform dissolution test in 0,1 mol/L HCl. In the standard test conditions *in vitro* (pH 6.5) further retardation was observed, when minitablets were suspended in the oral gel.

Orodispersable minitablets (ODMTs) were prepared using a commercial mixtures of excipients dedicated to fast disintegrating oral forms (*Parteck, Prosolv, Ludiflash, Pearlitol*). All minitablets with CC were characterized by fast dissolution profile (80% of the declared dose released after 30 s), whereas for Val, minitabletting was successful only with *Parteck*.

The acceptability of minitablets as pediatric drug forms was tested during clinical trials, when the ability to swallow minitablets (dose of 5 or 10 units) by children aged 2-3 years was explored. The swallowing of minitablets has been registered for 83% of children. None signifficant

difference between 2-yrs and 3-yrs was observed. However, only 50-60% of children were fully capable of swallowing all units without chewing.

Inspite of the bitter taste of Val, the results of a clinical trial in adult volunteers demonstrated a high taste acceptability of ODMTs. Moreover, the taste of coated minitablets was assessed as more acceptable than the taste of uncoated cores. These results confirmed the effectiveness of coating in the taste masking for Val, regardless of the polymer used (*Eudragit E* / HPMC). This significant difference in taste perception between coated and uncoated minitablets was also confirmed instrumentally using an electronic tongue.

Multicompartment drug form was also obtained, preparing pellets. Optimization of extrusion and spheronization processes resulted in preparation of pellets with CC in the core (315 - 500 µm). However, *Eudragit E* coating (20 µm) has significantly slowed down the dissolution rate (approx. 30% of the dose released after 2h). Therefore, 500 µm placebo cellets were coated using a standard coating mixture of *Eudragit E* with 5% of CC. From this formulation 80% of the dose dissolved after 75 min. The immediate drug release was finally achieved for Val pellets, when swellable carrageenan cores were produced (80% of the dose released after 20 min).

In order to facilitate the swallowing of minitablets and pellets a universal semisolid oral gel was designed, which could be an appropriate dispensing medium to suspend a precisely measured dose of units prior to administration to the child. The hydrogels were prepared with high viscosity sodium carmellose or carbomer, with addition of sucrose, glycerol, and potassium sorbate or parabens. The application properties of the gels were evaluated with standard methods (viscosity, sedimentation), but also with specially designed tests, like gel ductility, mass of the gel removed from a spoon under shaking, ability of the gels to disperse solid particles and disintegration of minitablets in the gels. It was found that oral hydrogels prepared either with 1.0% and 1.5% carmellose or 0.25% and 0.5% (w/w) carbomer were suitable for dispersing and delivery of minitablets or pellets, however, the *in vivo* perceptibility test for pellets and minitablets did not confirm that gels were more advantageous than syrup OraSweet.