



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM
MEDYCyny LABORATORYJNEJ



Kamil Włodarski

BADANIA PREFORMULACYJNE NAD AMORFICZNYMI
STAŁYMI ROZPROSZENIAMI TADALAFILU
W MATRYCACH POLIMERÓW

Praca wykonana
w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
w celu uzyskania stopnia
doktora nauk farmaceutycznych

Kierownik Katedry i Promotor pracy:
prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Gdańsk 2016

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

40% substancji leczniczych stosowanych w medycynie oraz większość związków chemicznych będących w fazie badań klinicznych charakteryzuje się niedostateczną rozpuszczalnością w wodzie, która prowadzi do ograniczonej biodostępności. Zjawisko to skłania do poszukiwania efektywnych sposobów poprawiających rozpuszczalność substancji leczniczych, których istotnym elementem są metody możliwe do zastosowania w stałych doustnych postaciach leków.

Głównym celem prowadzonych badań była poprawa rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania modelowej substancji leczniczej poprzez jej amorfizację oraz opracowanie technologii otrzymywania tabletek konwencjonalnych o korzystniejszych parametrach dostępności farmaceutycznej. Jako substancja modelowa posłużył Td, będący inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 stosowanym w zaburzeniach erekcji. Substancja ta dobrze przenika przez lipidowe błony komórek, a jej ograniczona biodostępność jest wynikiem jedynie niedostatecznej rozpuszczalności w wodzie.

Cztery z pięciu zastosowanych technik amorfizacji, tj. mielenie kulowe, kriomielenie, liofilizacja i suszenie rozpyłowe przyczyniły się do otrzymania amorficznego Td, co zostało potwierdzone z wykorzystaniem PXRD, DSC, FTIR, SEM. Niezależnie od zastosowanej techniki amorficzne próbki wykazywały identyczne uporządkowanie bliskiego zasięgu, co stanowi wkład w dyskusję na temat „poliamorfizmu” substancji leczniczych. Wbrew oczekiwaniom amorficzna forma Td nie zwiększyła w istotny sposób jego rozpuszczalności pozornej i specyficznej szybkości rozpuszczania, co mogło wynikać z krystalizacji Td w kontakcie z wodą.

Do stabilizacji amorficznej formy substancji leczniczej zastosowano stałe rozproszenie Td w polimerowej matrycy (1:1, w/w). Do jego otrzymania posłużyła metoda liofilizacji w układach z sześcioma polimerami, tj. HPMC, MC, PVP, PVP-VA, Kollicoat IR, Soluplus, wybranymi na podstawie swych właściwości fizykochemicznych. Największą 16-krotną poprawę rozpuszczalności pozornej i 20-krotny wzrost szybkości rozpuszczania Td w wodzie, a także całkowicie amorficzne właściwości wykazało stałe rozproszenie Td/PVP-VA. W oparciu o PXRD, DSC i FTIR scharakteryzowane zostało ono jako stały roztwór, czyli molekularna dyspersja substancji leczniczej w amorficznym polimerze, który stanowi układ najbardziej pożądany w kontekście rozpuszczalności w wodzie. W oparciu o uzyskane wyniki PVP-VA wybrany został jako nośnik dla Td.

Optymalny skład ilościowy rozproszenia ustalony został w oparciu o testy przyspieszonego starzenia, którym poddano dziewięć amorficznych rozprożeń Td/PVP-VA otrzymanych w różnych stosunkach wagowych metodą suszenia rozpyłowego, a także badanie rozpuszczalności termodynamicznej Td w PVP-VA. Rozpuszczalność termodynamiczna, uznawana za jeden z podstawowych parametrów stabilności fizycznej amorficznych stałych rozprożeń, została wyznaczona eksperymentalnie z zastosowaniem nietypowego protokołu kalorymetrycznego, opartego na zjawisku krystalizacji substancji leczniczej z przesyconego stałego rozproszenia. Metoda ta pozwoliła na ominięcie degradacji termicznej Td, która stanowiła przeszkodę dla użycia klasycznych oznaczeń kalorymetrycznych. Wyznaczona rozpuszczalność Td w PVP-VA w temperaturze 25 °C wyniosła 20,5%, co potwierdziły testy przyspieszonego starzenia i badania z wykorzystaniem HSPLM.

W etapie formułacji tabletek wykorzystane zostało stałe rozproszenie Td/PVP-VA zawierające 50% substancji leczniczej. Pomimo przesyconego charakteru (zawartość Td > 20,5%) było ono stabilne w warunkach otoczenia i wykazało wyższą trwałość fizyczną w obecności wilgoci niż układy nieprzesycone. Stałe amorficzne rozproszenie Td/PVP-VA (1:1, w/w) zostało wytworzone w dwóch niezależnych procesach, tj. suszeniu rozpyłowym i mieleniu kulowym, a następnie poddane procesowi kompresji bezpośredniej z wykorzystaniem tabletkarki uderzeniowej. Formułacje tabletek opracowane w trzech dawkach odpowiadających preparatom komercyjnym (2,5 mg, 10 mg i 20 mg) zawierały krystaliczny Td oraz suszone rozpyłowo i mielone kulowo rozproszenie Td/PVP-VA, co skutkowało otrzymaniem dziewięciu formułacji. Spełniły one wymagania farmakopealne dotyczące właściwości mechanicznych, czasu rozpadu oraz jednolitości masy i zawartości substancji leczniczej. Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzone w warunkach non-sink wykazało, że tabletki zawierające stałe rozproszenie Td/PVP-VA poprawiły uwalnianie Td w stosunku do tabletek z formą krystaliczną, w tym preparatu handlowego zawierającego substancję powierzchniowo czynną. Co istotne, uwalnianie Td z tych formułacji zachodziło pomimo osiągnięcia stężenia nasyconego w płynie akceptorowym.

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ W JĘZYKU ANGIELSKIM

40% of currently available drug substances and a great majority of chemical compounds being investigated in clinical trials can be characterized by insufficient water solubility, which frequently leads to their limited bioavailability. This phenomenon justifies the strong need to search for effective methods of solubility improvement, among which particular attention is paid to approaches applicable to oral solid dosage forms.

The main goal of this study was to improve apparent solubility and intrinsic dissolution rate of a model drug substance via its amorphization and develop technology of manufacturing tablets which would be characterized by enhanced bioavailability. Td, a phosphodiesterase 5 inhibitor used in the treatment of erectile dysfunction, was selected as a model drug. It can easily penetrate through lipid cell membranes which means that its limited bioavailability results only from insufficient solubility in water.

Four of the five adopted amorphization techniques, i.e. ball milling, cryomilling, freeze drying and spray drying, resulted in obtaining amorphous Td which was confirmed by PXRD, DSC, FTIR and SEM. Regardless of the implemented technique, all samples revealed the same short-range molecular arrangement which contributed to the discussion on the possible “polyamorphism” of drug substances. Contrary to expectations, apparent solubility and dissolution rate were not significantly improved by amorphous form of Td, which might have resulted from its instant crystallization upon contact with water.

Solid dispersion approach was subsequently selected to stabilize the amorphous form of the drug substance. Incorporation of Td in six polymeric matrices (1:1, w/w), i.e. HPMC, MC, PVP, PVP-VA, Kollicoat IR, Soluplus, chosen based on their physicochemical properties was performed by freeze drying. The highest 16-fold increase in water apparent solubility and 20-fold dissolution rate enhancement, as well as fully amorphous nature, were observed for Td/PVP-VA solid dispersion. Based on PXRD, DSC and FTIR it was characterized as a solid solution, which refers to the molecular dispersion of a drug substance in an amorphous polymer. This system is considered as the most favorable type of solid dispersions concerning their solubility in water. Therefore, PVP-VA was selected as a carrier for Td.

The optimal quantitative composition of the solid dispersion was determined based on accelerated aging tests carried out for nine amorphous Td/PVP-VA systems spray dried in different weight ratios, as well as investigation of Td thermodynamic solubility in PVP-VA. Thermodynamic solubility, considered as one of the most important factors in relation to

physical stability of amorphous solid dispersions, was determined experimentally using atypical calorimetric protocol which is based on the phenomenon of drug crystallization from a supersaturated solid dispersion. This protocol enabled to omit thermal degradation of Td which was an obstacle to the use of standard calorimetric techniques. Calculated solubility of Td in PVP-VA at 25 °C was 20,5%, which was additionally confirmed by aging test results and HSPLM.

Td/PVP-VA solid dispersion containing 50% of Td was used in the step of tablets formulation. Despite its supersaturated nature (Td content > 20,5%) it was found to be physically stable under ambient conditions and even more stable than non-supersaturated systems in the presence of moisture. Td/PVP-VA solid dispersion (1:1, w/w) was obtained in two independent processes, i.e. spray drying and ball milling, and subsequently subjected to direct compression using a single-punch tablet press. Formulations prepared in three different doses of Td corresponding to commercially available products (2,5 mg, 10 mg and 20 mg) contained the crystalline form of the drug as well as spray dried and ball milled Td/PVP-VA solid dispersion, which resulted in nine formulations. All tablets fulfilled requirements set by Ph.Eur. regarding mechanical properties, disintegration time, the uniformity of tablet mass and drug substance content. Dissolution study carried out under non-sink conditions revealed that all Td/PVP-VA solid dispersion-based formulations improved release of Td in comparison to tablets with the crystalline form of the drug substance, including the marketed product containing a surface-active substance. Critically, those formulations continued to release Td even when its saturated concentration in release media was reached.