Barbara Mikolaszek

Rozwój technologii i metod analizy plastrów przezskórnych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Rozprawa doktorska

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

Promotor pracy:
prof. dr hab. n. farm. Małgorzata Sznitowska

Gdańsk 2018

Streszczenie

Postać plastra leczniczego pozwala na uzyskanie długotrwałego kontaktu substancji czynnej ze skórą pacjenta i w konsekwencji eliminuje konieczność wielokrotnej aplikacji w ciągu dnia. W przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) tradycyjnie stosowane postacie farmaceutyczne takie jak żele, kremy i maści nie zapewniają tak dobrego i długotrwałego kontaktu leku ze skórą, jak alternatywna postać plastra. Obecnie dostępnych jest niewiele produktów leczniczych z NLPZ w postaci plastra, m.in. ze względu na trudną technologię i ograniczone wytyczne dotyczące wymagań jakościowych.

W odróżnieniu od innych postaci leku, plaster musi charakteryzować się odpowiednimi właściwościami adhezyjnymi i mechanicznymi, które pozwolą na jego dostatecznie długie pozostawianie w miejscu aplikacji. Celem pracy było otrzymywanie postaci plastra przezskórnego z NLPZ o działaniu miejscowym z nowoczesnych elastomerów silikonowych oraz polimerów poliakrylanowych. Jako substancje dodatkowe (10%) stosowano olej silikonowy, PEG, glikol propylenowy i mirystynian izopropylu oraz plastyfikatory (cytrynian trietylu i triacetynę). Badania koncentrowały się na ewaluacji metodologii analizy właściwości plastrów przezskórnych, niezbędnej na etapie rozwoju postaci leku o tak specyficznych właściwościach i wymaganiach.

Zbadano zgodność elastomerów silikonowych: tworzących matrycę (Gum, C6-135 i C6-530) lub warstwę adhezyjną (SSA) z substancjami leczniczymi NLPZ oraz substancjami dodatkowymi. Analiza właściwości mechanicznych otrzymanych filmów wykazała ich znaczną elastyczność i możliwość jej modyfikacji z użyciem substancji pomocniczych. Do dalszych badań wytypowano dwie substancje lecznicze: diklofenak sodu i indometacynę, które wprowadzano w stężeniu 1-10%.

Sporządzono plastry o dwóch typach budowy: DiA (*drug in adhesive*) silikonowe i poliakrylanowe oraz DiM (*drug in matrix*) silikonowe. Zoptymalizowano metody mieszania składników i otrzymywania warstw plastrów z użyciem form i wylewania warstw na materiał nośny. Otrzymywano plastry DiA i DiM o grubości 125 – 550 µm, charakteryzujące się odpowiednimi parametrami jakościowych – powtarzalną grubością i zawartością substancji czynnych.

Zaproponowano i określono przydatność dwóch modeli badawczych do oceny adhezyjności plastrów: model statyczny z użyciem sondy punktowej cylindrycznej lub sferycznej oraz model dynamiczny z czterema podłożami testowymi. Za ich pomocą scharakteryzowano sporządzone plastry, których właściwości adhezyjne uznano za zadowalające w porównaniu do handlowych preparatów referencyjnych.

Z wykorzystaniem metod obrazowania SEM i AFM oraz przenikania trytowanej wody określono strukturę wewnętrzną matrycy silikonowej. Wykazano znaczne zmiany plastrów z hydrofilowymi dodatkami PEG i GP, których dodatek spowodował zmiany strukturalne w silikonowych warstwach polimerowych.

Metodami farmakopealnymi i niefarmakopealnymi porównano kinetykę uwalniania substancji leczniczej z plastrów o budowie DiA i DiM. Plastry typu DiA poliakrylanowe i silikonowe różniły się mechanizmem uwalniania. Uwalnianie substancji leczniczych z silikonowych plastrów typu DiM było wolniejsze. Wskazano na znaczne wysycenie powierzchni plastra poliakrylanowego indometacyną, co skutkowało wyższą początkową szybkością uwalniania: ok. 14 $\mu g/cm^2/h$ z plastrów silikonowych, ok. 50 $\mu g/cm^2/h$ z poliakrylanowych. W największym stopniu szybkość uwalniania zarówno indometacyny jak i diklofenaku sodu zwiększył dodatek MIP do matrycy plastra DiM. W okresie przechowywania zaobserwowano jednak wysycanie warstwy adhezyjnej substancją czynną, skutkujące wzrostem szybkości uwalniania. W przypadku indometacyny w matrycy z PEG wysycanie warstwy dodatkowo potwierdzono analizą widm Ramana metodą spektroskopową.

W toku pracy wykazano możliwość otrzymania nowoczesnych silikonowych plastrów leczniczych DiM i DiA z indometacyną i diklofenakiem sodu o zadowalających właściwościach aplikacyjnych. Ponadto zaproponowano metodologię badań przydatną w ocenie jakości postaci plastra, w szczególności w badaniach rozwojowych i innych.

Abstract

The dosage form of a patch allows a consistent prolonged skin contact of the active pharmaceutical ingredient. Consequently, it eliminates the necessity of multiple application during the day by the patient. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are traditionally delivered by topical dosage forms such as gels, creams or ointments, which often fail to provide as sufficient skin contact, as an alternative patch formulation. Nowadays, number of registered topical patches is rather limited, due to difficult technology and insufficient regulations for these dosage forms.

In contrast to other dosage forms, the patch is required to poses adequate adhesive and mechanical properties, which are crucial to retain it at the site of the application. Thus, the main objective of this study was to formulate a transdermal patch with NSAIDs for local delivery using a novel silicone polymers and polyacrylates. As additives (10%): silicone oil, PEG, propylene glycol and isopropyl myristate or plasticizers (triacetin and triethyl citrate) were used. The research concentrated on the evaluation of methods for testing the quality and performance of transdermal patches, essential at early stage of development, due to specific features and requirements for these dosage forms.

The compatibility of silicone elastomers was assessed: matrix formers (Gum, C6-135, C6-530) or adhesive layer (SSA) with active substances (selected NSAIDs) and additives. The mechanical analysis of the polymeric films indicated considerable elasticity and possibility of its further modification with additives. Diclofenac sodium salt and indomethacin were chosen for further investigation (1-10%).

Two types of patches were developed: DiA (drug in adhesive) silicone or polyacrylate based and DiM (drug in matrix) with silicone elastomers. Methods for mixing of the ingredients and forming of thin layers with forms or by casting were optimised. DiA and DiM patches of 125 – 550 µm thickness were obtained by casting technique, with proper quality parameters – thickness and active substance content.

Two experimental models for adhesiveness assessment were evaluated: static model with cylindrical or spherical probe and dynamic model with four test panels.

Models were used to evaluate formulated patches. Adhesiveness was found sufficient in comparison to reference commercial preparations.

In order to investigate the inner structure of silicone matrices, imaging with SEM and AFM and permeation experiment with tritium labelled water were performed. Significant differences were found, especially for hydrophilic additives (PEG, GP), which had caused profound structural changes in silicone matrices.

Pharmacopoeial and non-pharmacopoeial methods were used to compare the release kinetics of active substances from DiA and DiM patches. Silicone and polyacrylate DiA patches varied in release mechanism. Considerable saturation of the polyacrylate patch surface with indomethacin was suggested, since higher initial dissolution rate was noted (silicone 14 $\mu g/cm^2/h$, polyacrylates 50 $\mu g/cm^2/h$). Isopropyl myristate addition to the DiM matrix increased the dissolution at highest rate. During the time of storage, adhesive layer saturation with active substance was observed, where as a result increased dissolution rate was noted. In case of indomethacin matrices modified with PEG, the adhesive layer saturation was additionally confirmed with means of Raman spectroscopy.

This study has shown the possibility to obtain innovative silicone medicated patches type DiA and DiM with indomethacin and diclofenac sodium salt with satisfactory adhesive properties. Furthermore, presented methodology was found applicable for evaluation of patches performance and could be used for patch product development.