



Katarzyna Hoppe

*Sporządzanie lamelek i liofilizatów doustnych  
z walsartanem i kandesartanem cyleksetylu*

*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*

Gdańsk 2018

## Streszczenie

W ostatnich latach obserwowany wzrost zainteresowania rozwojem preparatów charakteryzujących się szybkim rozpadem w jamie ustnej (OD – *orodispersible*) związany jest z tendencją do projektowania akceptowalnych form leku. Rozpad form OD powinien następować na skutek kontaktu ze śliną, w wyniku którego powstaje zawiesina/roztwór lub miękka pasta, która powinna zapewnić akceptowalne odczucie w ustach i łatwe połknięcie. Ponieważ postaci OD nie są połykane w całości, nie wymagają umiejętności żucia lub połykania tabletek lub kapsułek. Łatwość przyjmowania sprawia, że preparaty OD mogą być podawane dzieciom już od 1. roku życia. Jest to również bardzo istotne dla dzieci w wieku przedszkolnym, ponieważ ich niedostatecznie rozwinięte zdolności połykania mogą prowadzić do potencjalnego ryzyka aspiracji i dławienia.

Przedmiotem niniejszej pracy była próba sporządzenia szybko rozpadających się postaci leku w formie stałej, które łączyłyby zalety postaci płynnej (elastyczność dawkowania, łatwość połykania) z zaletami postaci stałej (maskowanie smaku, modyfikacja uwalniania). Koncepcja ta zakładała stworzenie liofilizatów z inkorporowanymi mikrokapsułkami, zawierającymi substancję leczniczą zamkniętą w otoczce polimerowej nierozpuszczalnej w ślinie. Do badań wytypowano dwie modelowe substancje lecznicze, walsartan (Val) i kandesartan cyleksetylu (CC), obie stosowane w farmakoterapii nadciśnienia u dzieci. W ramach projektu badawczego założono również sporządzenie lametek - cienkich filmów polimerowych zawierających Val lub CC w postaci zawieszonych.

Badania koncentrowały się na opracowaniu technologii, jak i wytypowaniu optymalnych metod badawczych dla zaproponowanych form leku. W Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prowadzono wcześniej próby otrzymywania liofilizatów doustnych z mikrokapsułkami. Otrzymane postaci leku szybko rozpadające się w jamie ustnej miały zapewniać szybkie bądź przedłużone uwalnianie substancji leczniczych z mikrokapsułek.

Liofilizaty z inkorporowanymi mikrokapsułkami z Val (dawka 10 mg) i CC (dawka 4 mg) sporządzano nowatorską techniką, w której mikrokapsułkowanie zachodziło „in situ” w trakcie odparowywania rozpuszczalnika organicznego oraz w trakcie suszenia sublimacyjnego. Mikrokapsułki z Val stanowiły 40 % masy liofilizatów, natomiast z CC - 23 %. Jako polimer otoczki wytypowano rozpuszczalny w kwasie solnym Eudragit E oraz polimery nierozpuszczalne w wodzie: etylocelulozę lub Eudragit RS. Szybki rozpad liofilizatów (< 30 s) uzyskano stosując polimery hydrofilowe tworzące matrycę: hypromelozę, żelatynę oraz gumę guar, w mieszaninie z mannitolem.

Wielkość mikrokapsułek w otrzymanych liofilizatach wynosiła ok. 10  $\mu\text{m}$ . Krytycznym parametrem decydującym o właściwej wielkości i morfologii była szybkość łączenia faz (tworzących emulsję i poddanych liofilizacji). Użyty w procesie rozpuszczalnik organiczny, dichlorometan, był skutecznie usuwany (< 600 ppm) w trakcie odparowywania i sublimacji.

W celu badania szybkości uwalniania dokonano wyboru płynu akceptorowego na podstawie oznaczonej rozpuszczalności oraz trwałości Val i CC. Wyznaczono kinetykę szybkości rozkładu CC w roztworze wodnym w zależności od pH (1,0 – 7,4), temperatury, stężenia surfaktanta i typu buforu. Uwalnianie prowadzono w różnych modelach badawczych. Szybkie uwalnianie Val i CC (80 % po 30 min) z liofilizatów z mikrokapsułkami uzyskano zmniejszając ilość polimeru w otoczcze (stosunek lek:polimer 1:0,6).

Przeprowadzono organoleptyczną ocenę smaku Val zamkniętego w mikrokapsułkach. Wykazano znaczące zmniejszenie goryczy, a smak ten praktycznie wyeliminowano podając liofilizat z sokiem owocowym. W badaniach *in vitro* z użyciem błony śluzowej ustalono, że przenikanie Val i CC jest bardzo małe (< 1 % przez 3 h) i nie będzie następowało wchłanianie tych substancji w jamie ustnej.

Drugą postacią leku opracowaną w trakcie badań były lamelki z inkorporowanym Val (1,5 - 15 mg) lub CC (1,5-6 mg). W postaci cząstek stałych (< 40  $\mu\text{m}$ ). Lamelki sporządzano metodą wylewania i odparowywania rozpuszczalnika. Matrycę lamelek tworzył pullulan i alginian sodu, mannitol oraz glicerol. Istotny był dobór dodatkowego plastyfikatora, polisorbatu 20 lub polietylenoglikolu, który umożliwił uzyskanie homogennych lamelek szybko rozpadających się w warunkach *in vitro* (< 80 s). Badanie dostępności farmaceutycznej Val i CC z lamelek prowadzone w aparacie łopatkowym wykazało szybkie uwalnianie substancji aktywnej: 80 % dawki uległo uwolnieniu w czasie 6 min (Val) lub 9 min (CC).

## Abstract

In recent years, the development of rapidly disintegrating drug formulation (OD – orodispersible) was associated with a tendency to design acceptable drug formulations. Disintegration of the OD formulation should occur as a result of contact with saliva getting a suspension/solution or soft paste that should provide an acceptable mouthfeel and easy swallowing.

Because the OD forms are not swallowed (as a whole), they do not require chewing or swallowing forms like tablets or capsules. The ease of administration makes that OD preparations can be given to children even from 1 year of age. It is also very important for pre-school children, because their insufficiently developed swallowing skills may lead to potential risk of aspiration and choking.

The aim of this work was to develop orodispersible drug formulation in a solid form that would combine the advantages of a liquid form (dose flexibility, ease of swallowing) with the advantages of a solid form (taste masking, release modification). This concept assumed to prepare freeze-dried discs with incorporated microcapsules containing encapsulated drug, and coated with a polymer insoluble in saliva. Two model drugs, valsartan (Val) and candesartan cilexetil (CC), were selected for the study, both used in the pharmacotherapy of hypertension in children. The research project also involved preparation of the orodispersible films, containing Val or CC in suspension.

The research focused on the development of the technology as well as the selection of optimal research methods for the proposed drug formulations. In the Department of Pharmaceutical Technology of the Medical University of Gdańsk, earlier investigations were made to obtain oral lyophilisates with microcapsules incorporated in one step „in situ”. Orodispersible drug formulations should provide quick or prolonged drug release.

Oral lyophilisates with incorporated microcapsules containing Val (10 mg) and CC (4 mg) were prepared using a novel technique: drug formulation and microencapsulation process was completed in one step "in situ", during evaporation of the organic solvent and freeze-drying. Lyophilizates with microcapsules contained 40 % w/w of Val and 23 % w/w of CC. As a coating polymer, Eudragit E, polymer soluble in hydrochloric acid and water-insoluble polymers: ethylcellulose and Eudragit RS were selected.

The size of obtained microcapsules was about 10  $\mu\text{m}$ . The critical parameter determining the size and morphology was mixing speed of aqueous and organic phases. The organic solvent used in the process, dichloromethane, was effectively removed (<600 ppm) during evaporation and sublimation.

Selecting an appropriate acceptor fluid for dissolution test required determination of solubility and stability of Val and CC. The kinetics of CC degradation in the aqueous solution as a function of pH (1.0 - 7.4), temperature, surfactant concentration and buffer type at different pH was determined. The dissolution test was carried out in various research models. Rapid release of Val and CC (80 % after 30

min) in paddle apparatus was obtained from lyophilisates when amount of a polymer in the microcapsules shell (drug: polymer ratio 1: 0.6) was reduced.

An organoleptic evaluation of the taste of encapsulated Val was carried out. A significant reduction of bitterness was demonstrated, and this taste was practically eliminated by suspending lyophilizates in fruit juice before administration. In vitro penetration studies proved the absorption of Val and CC through mucosal membrane was very low (<1 % after 3 h) and there will be no absorption of these substances in the mouth.

The second form of the drug formulation developed were orodispersible films containing incorporated Val (1.5-15 mg) or CC (1.5-6 mg) in the form of suspended particles (<40  $\mu\text{m}$ ). Polymer films were made by solvent casting method. The polymer film matrix, providing rapid disintegration was made of pullulan, sodium alginate, glycerol and mannitol. During the incorporation of active substances, the use of an additional plasticizer, polysorbate 20 or polyethylene glycol was important, which enabled obtaining homogeneous films that rapidly disintegrated in vitro (< 80 s). The study of Val and CC dissolution was performed in a paddle apparatus and rapid release was noted: 80 % of the dose was released within 6 min (Val) or 9 min (CC).