

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny



Bartosz Maciejewski

**Modyfikacja folii żelatynowych w celu otrzymania
dojelitowych kapsulek miękkich**

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

Promotor pracy:

prof. dr hab. n. farm. Małgorzata Sznitowska

Gdańsk, 2020

Streszczenie

Dojelitowa postać leku służy do podania doustnego i charakteryzuje się opóźnionym uwalnianiem – substancja lecznicza nie ulega uwalnianiu w kwaśnym środowisku żołądka, natomiast proces uwalniania inicjowany jest poprzez zmianę środowiska, po przemieszczeniu postaci leku do dwunastnicy ($\text{pH} > 5$). Właściwości te osiągnęte są w technologii postaci leku na drodze procesu powlekania – tworzenia polimerowej otoczki nierozpuszczalnej w środowisku o niskim pH , natomiast rozpuszczalnej w pH obojętnym. Proces powlekania jest powszechnie stosowany w przypadku tabletek oraz stałych wypełnień do kapsułek twardych (np. peletki czy minitabletki), natomiast powlekanie osłonek gotowych kapsułek jest procesem technologicznie trudnym i rzadko stosowanym. Postać dojelitowa kapsułek miękkich, gdzie stosuje się wypełnienia ciekłe lub półstałe, jest szczególnie trudna technologicznie. Dlatego celem niniejszej pracy było opracowanie technologii kapsułek miękkich dojelitowych, gdzie właściwości opóźnionego uwalniania wynikałyby z samej kompozycji osłonki kapsułki, bez konieczności stosowania dodatkowych procesów technologicznych, jak np. powlekanie.

W ramach badań opracowane zostały różne kompozycje filmów polimerowych odpornych na rozpad w środowisku o niskim pH , których głównym składnikiem była żelatyna. Filmy otrzymywane były poprzez wprowadzenie do filmotwórczych kompozycji polimerów stosowanych w celu powlekania form dojelitowych, takich jak kopolimery kwasu metakrylowego czy octanoftalan celulozy (CAP). W toku badań przeprowadzona została ocena czasu rozpadu otrzymanych filmów w płynach o różnym pH . Zostały wybrane kompozycje o najwyższej odporności na rozpad pod wpływem płynu o pH kwaśnym, a następnie przeprowadzona została optymalizacja składu i procesu otrzymywania, aby uzyskać właściwości fizykochemiczne materiału odpowiadające wymaganiom procesu wytwarzania kapsułek miękkich metodą wytłaczania z folii.

Brak rozpadu w najszerszym zakresie kwaśnego pH (1,2 – 4,5) wykazywały kompozycje zawierające jako polimer dojelitowy CAP w formie pseudolateksu pod nazwą Aquacoat CPD. Najbardziej optymalna kompozycja filmu, pod względem zarówno odporności na środowisko kwaśne, jak i właściwości mechanicznych (elastyczność, wytrzymałość na rozciąganie), miała następujący skład: żelatyna 51,5%, Aquacoat 17,2 %, glicerol 31,3 %.

Metodami mikroskopowymi (m. in. skaningowa mikroskopia elektronowa – SEM), spektroskopowymi (m.in. spektroskopia w podczerwieni FT-IR, spektroskopia Ramana), oraz z użyciem mikrowagi kwarcowej (QCM-D), określono budowę wewnętrzną

otrzymanych filmów, oraz zidentyfikowano zjawiska fizykochemiczne, których zachodzenie umożliwiło otrzymanie filmu dojelitowego. Uzyskane wyniki pozwoliły określić, że otrzymany film dojelitowy stanowi układ dwufazowy, w którym faza bogata w CAP tworzy „szkielet” w żelu żelatynowym. Szkielet ten, jako struktura nierozpuszczalna w środowisku kwaśnym, pozwala na zachowanie integralności filmów po ich zanurzeniu w płynach o niskim pH. Stwierdzono, że mechanizmem prowadzącym do powstania takich struktur w filmie jest separacja fazowa typu rozkładu spinodalnego, zachodząca już na etapie tworzenia mieszaniny filmotwórczej.

Zaobserwowano, że modyfikacja kompozycji dodatkiem 1,5 % iota-karagenu pozytywnie wpływała zarówno na elastyczność, jak również na wytrzymałość na rozciąganie badanych filmów. Ponadto dodatek ten powodował zmiany strukturalne „szkieletu” w filmach poddanych działaniu kwasu oraz zmniejszenie ich przepuszczalności.

Przy użyciu wybranej kompozycji, w skali laboratoryjnej uformowano kapsułki miękkie, wypełnione polioksyetylenoglikolem (PEG 400), olejem MCT lub alkoholem cetostearylowym. Potwierdzono przydatność opracowanego materiału jako osłonki kapsułki a w badaniu uwalniania diklofenaku sodowego wykazano, że otrzymany film dojelitowy stanowił skuteczną barierę w ciągu 2 h w płynie o pH 1,2, natomiast w płynie o pH 6,8 substancja lecznicza ulegała uwalnianiu.

Wyniki niniejszej pracy mogą posłużyć rozwojowi przemysłowej technologii dojelitowych kapsułek miękkich.

Abstract

Gastro-resistant dosage forms are intended for oral administration and are characterized by delayed release of an active substance – the API (active pharmaceutical ingredient) is not released in gastric fluid, but the release process is initiated by change in pH during the transit to the duodenum ($\text{pH} > 5$). Such performance of the dosage form is achieved by employing coating technology, i.e. formation of an acid-insoluble film, which dissolves when pH rises to neutral. The coating process is popular in technology of tablets or solid fills for hard capsules (e.g. pellets or minitables) but coating of the shells of filled capsules is technologically difficult and not very common. Development of gastro-resistant soft capsules, in which the fill material is liquid or semi-solid, is a difficult challenge. Therefore, the aim of the present work was to develop a technology of gastro-resistant soft capsules, where the delayed-release functionality would be an effect of the composition of a capsule shell, without necessity of using any additional processes such as coating.

During the presented research, various acid-resistant film compositions were prepared as combination of gelatin with acid-insoluble polymers. These polymers were e.g. methacrylate copolymers or cellulose acetate phthalate (CAP). In the course of work the disintegration time of the films at various pH was examined and the films that exhibited the best acid-resistance were selected for further optimization of the composition and manufacturing method, in order to achieve physico-chemical properties suitable for the rotary-die formation of soft capsules.

The resistance to disintegration at wide range of pH (1.2 – 4.5) was shown for compositions that contained CAP used in the form of pseudolatex, commercially available as Aquacoat CPD. The selected film composition, which was optimal in the view of both acid-resistance and mechanical properties (elasticity, tensile strength) was as follows: gelatin 51.5%, Aquacoat 17.2%, glycerol 31.3% (m/m dry mass).

With the use of microscopy (such as scanning electron microscopy – SEM), spectroscopic techniques (i.e. Fourier-transform infrared spectroscopy – FT-IR, Raman spectroscopy) and using quartz crystal microbalance (QCM-D), the internal structure of the films were described, and physico-chemical phenomena were identified, that led to formation of a gastro-resistant film. The obtained results indicated that the produced film is a binary system, in which CAP-rich phase forms a “scaffold” in a gelatin gel. This scaffold, being an acid-insoluble structure, is responsible for maintaining the structural integrity of the films upon submersion in fluids with low pH. It was concluded that the main mechanism leading to

formation of such structure is phase separation in the type of spinodal decomposition, that takes place at the stage of preparation of the film-forming mixture.

It was observed that modification of the composition with 1.5% (m/m dry weight) of iota-carrageenan positively influenced the elasticity, as well as tensile strength of the investigated films. Moreover, the carrageenan caused changes in the structure of the “scaffold” in films subjected to acid treatment and decreased permeability of the acid-pretreated films.

Using the selected composition, at the laboratory scale, soft capsules, filled with polyoxyethylene glycol (PEG 400), MCT oil or cetostearyl alcohol, were formed and evaluated. Feasibility of the developed material for use as soft capsule shells was confirmed, while in the drug-release experiments with sodium diclofenac in PEG it was demonstrated that the developed gastro-resistant film maintained the barrier properties during 2 h at pH 1.2, but in the acceptor fluid at pH 6.8 the drug was released.

The results of the presented research may contribute to the development of the industrial-scale technology of gastro-resistant soft capsules.