



*Optymalizacja procesu powlekania minitabletek
i opracowanie metody badania uwalniania
z minitabletek dojelitowych*

mgr farm. Maja Szczepańska

Promotor pracy:
Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska

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

Gdańsk 2020

STRESZCZENIE

Ze względu na brak możliwości dobierania dawki substancji czynnej zależnie od wieku pacjenta w formach o modyfikowanym uwalnianiu, brakuje takich technologii przeznaczonych dla dzieci. Rozwijanie technologii leków pediatrycznych, zwłaszcza o modyfikowanym uwalnianiu, to aktualny problem badawczy w dziedzinie technologii farmaceutycznej. Minitabletki o modyfikowanym uwalnianiu mogą stanowić pierwszą taką formę leku doustnego dla pacjentów pediatrycznych. Celem badań było wytworzenie minitabletek dojelitowych z pantoprazolem sodu i z diklofenakiem sodu, optymalizacja warunków powlekania sporządzonych rdzeni w złożu fluidalnym oraz opracowanie dla minitabletek dojelitowych metodyki badania szybkości uwalniania.

Proponowana technologia umożliwiła bezproblemowe wykonanie rdzeni minitabletek o właściwościach mechanicznych odpowiednich do procesu powlekania w złożu fluidalnym. Z formułacji z pantoprazolem (15% w/w), zawierającej w składzie celulozę mikrokrystaliczną, laktozę, krospowidon, węgiel sodu, stearylofumarany sodu i krzemionkę koloidalną, otrzymano minitabletki (3 mm średnicy) i tabletki (5 mm). Natomiast z formułacji z diklofenakiem (25 % w/w), zawierającej w składzie celulozę mikrokrystaliczną, laktozę, skrobię preżelowaną, glikolan sodowy skrobi, stearylofumarany sodu i krzemionkę koloidalną, wykonano minitabletki o wielkości 2 i 3 mm.

Minitabletki dojelitowe uzyskano poprzez powlekanie rdzeni kopolimerem kwasu metakrylowego, w postaci dwóch preparatów handlowych: Eudragit® L lub Acryl EZE® II, a proces powlekania prowadzono w dwóch laboratoryjnych aparatach fluidalnych o odmiennej konstrukcji: Aircoater 025 oraz 4M8-Trix. Rdzenie powlekano otoczkami różnej grubości i jakość otrzymanej otoczki oceniano za pomocą metod mikroskopowych. Podczas procesu powlekania obserwowano różnice i problemy wynikające z wielkości rdzeni, budowy aparatów i rodzaju stosowanej mieszaniny powlekającej. W aparacie Aircoater 025, przez skomplikowaną budowę dyszy częściej dochodziło do jej blokowania, a problem nasilał się, gdy stosowana była otoczka wymagająca wcześniejszego przygotowania poprzez dodatek substancji pomocniczych (Eudragit L). W aparacie 4M8-Trix napotymano na trudności w doborze szybkości przepływu powietrza wlotowego, które skutkowały ograniczeniem efektywnego powlekania i suszenia rdzeni. Problem ten nasilał się w przypadku powlekania większych rdzeni (tabletek 5 mm).

Narzędzia statystyczne, oparte na metodzie planowania eksperymentów, wykorzystano w celu lepszego zrozumienia procesu powlekania minitabletek w złożu fluidalnym. Dla każdego aparatu fluidalnego wykonano 16 eksperymentów powlekania minitabletek z pantoprazolem (3 mm). W celu oceny jakości otrzymanych minitabletek dojelitowych i wydajności procesu oceniano: średnią grubość otrzymanej otoczki z odchyleniem standardowym oraz szybkość uwalniania substancji czynnej. Na podstawie przeprowadzonej analizy wyznaczono dwa różne parametry krytyczne: parametr X3 (prędkości przepływu mieszaniny powlekającej) dla aparatu Aircoater 025 oraz parametr X1 (prędkości przepływu powietrza wlotowego) dla aparatu 4M8-Trix. Wskazuje to na istotnie odmienny przebieg procesu zależny od konstrukcji urządzenia. Ponadto, wyznaczono optymalne parametry procesu, których zastosowanie w kolejnym procesie powlekania minitabletek skutkowało otrzymaniem produktu o bardzo dobrej jakości.

Wszystkie wykonane preparaty dojelitowe spełniały wymagania farmakopealne dotyczące braku uwalniania substancji czynnej w I etapie badania – w fazie kwasu. Zaobserwowano jednak, że zbyt cienka otoczka korelująca z niskim przyrostem masy preparatu dojelitowego (<6%), bez względu na rozmiar rdzeni, powodowała problemy w fazie kwasowej związane z utratą funkcji ochronnej. Wyraźny wpływ wielkości rdzenia i grubości otoczki funkcyjnej na szybkość uwalniania substancji czynnej potwierdzono zarówno dla minitabletek z pantoprazolem, jak i diklofenakiem. W obu przypadkach szybsze uwalnianie w II etapie badania (faza buforu) można było uzyskać nie tylko stosując cieńszą otoczkę, ale i mniejsze rdzenie. Potwierdzono możliwość wykorzystywania farmakopealnych zasad i limitów dotyczących badania uwalniania dla stałych doustnych postaci leku także w przypadku minitabletek dojelitowych.

Badanie uwalniania minitabletek umieszczonych w kapsułce jednoznacznie wskazało na uniwersalność stosowania kapsułek żelatynowych twardych w celu otrzymania kapsułki dojelitowej z wypełnieniem w postaci minitabletek. Osłonka kapsułki rozpada się w fazie kwasowej badania i nie wpływa na uwalnianie substancji czynnej w fazie buforowej. Zbadano szybkość uwalniania diklofenaku z minitabletek umieszczonych w hydrożelach z karbomeru i karmelozy sodowej, co ma służyć łatwiejszemu ich połykaniu przez dzieci. Otrzymano wyniki niejednoznaczne. W prawdzie nie zaobserwowano interakcji nośników z otoczką funkcyjną minitabletek, jednak w stosunku do minitabletek luzem uwalnianie substancji czynnej *in vitro* było spowolnione przy obecności żelu nośnego. Dotyczyło to również żelu z karbomeru, mimo że stracił on lepkość w środowisku kwaśnym.

ABSTRACT

Due to the lack of possibility to select the dose of the active substance depending on the patient's age in modified-release forms, there is no such technology intended for children. The development of pediatric drug technology, especially with modified-release profile, is a current research problem in the field of pharmaceutical technology. Modified-release minitables could be the first such form of oral drug for pediatric patients. The aim of the research was development of enteric-coated minitables with pantoprazole sodium and diclofenac sodium, optimization of the fluid bed coating process for the minitables cores, and standardization of a methodology of dissolution test for enteric-coated minitables.

The proposed technology provided successful development of minitables cores with good mechanical properties appropriate for the fluid bed coating process. The formulation with pantoprazole (15% w/w), containing microcrystalline cellulose, lactose, croscopolidone, sodium carbonate, sodium stearyl fumarate and colloidal silica, was compressed into minitables (3 mm in diameter) and tablets (5 mm). On the other hand, the formulation with diclofenac (25% w/w), containing microcrystalline cellulose, lactose, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate and colloidal silica, was used to obtain 2 and 3 mm minitables.

Enteric-coated minitables were obtained by coating the cores with methacrylic acid copolymer, in the form of two commercial preparations: Eudragit[®] L or Acryl Eze[®] II, and the coating process was carried out in two different laboratory fluid bed apparatus: Aircoater 025 and 4M8-Trix. The cores were coated with different film thickness and the quality of the obtained film was evaluated using microscopic methods. Differences and problems were observed during the coating process due to size of the cores, construction of the apparatus and type of the coating mixture. In the Aircoater 025 apparatus, due to the complicated nozzle structure, blockage of the nozzle was more frequently observed. The problem increased in the case of Eudragit L, the coating mixture that required additional excipients in the preparation procedure. The 4M8-Trix showed difficulties in selecting the inlet air flow rate which resulted in a less effective coating of the cores and drying. The problem increased when larger cores (5 mm tablets) were coated.

Statistical tools, based on the experimental design method, were used to better understand the fluid bed coating of minitables. For each apparatus, 16 independent runs of

coating minitables with pantoprazole (3 mm) were performed. To determine efficiency of the process and quality of obtained enteric-coated minitables, the following response values were examined: average film thickness with standard deviation and release rate of the active substance during dissolution test. As a result of the statistical analysis, two different critical parameters were identified: parameter X3 (coating mixture flow rate) for the Aircoater 025 and parameter X1 (inlet airflow rate) for the 4M8-Trix. This indicates significant differences in the process, depending on the fluid bed system construction. Moreover, optimal process parameters were determined, which used in the following coating process of minitables resulted in obtaining a product of very good quality.

All the obtained enteric-coated forms met the pharmacopoeial requirements for the lack of active substance release in the first stage of the test - in the acid phase. However, it was observed that too thin film, correlating with a low weight gain (<6%), caused problems in the acid phase related to the loss of protective function, regardless of the size of the cores. The clear influence of the core size and the thickness of the functional film on the release rate of the active substance was confirmed for both pantoprazole and diclofenac minitables. In both cases, faster release in the second stage of the test (buffer phase) could be obtained not only by using a thinner film, but also smaller cores. It was confirmed that pharmacopoeial principles and limits of dissolution test designed for other solid oral forms are also valid for enteric-coated minitables.

The in vitro drug release study performed for minitables placed in a capsule clearly demonstrated the universality of using hard gelatin capsules to obtain the enteric capsule filled with minitables. The capsule shell disintegrates in the acid phase of the test and does not affect the release of the active substance in the buffer phase. The release rate of diclofenac from minitables placed in hydrogels made of carbomer and carmellose sodium was investigated, since the gels can make swallowing minitables by children easier. The obtained results are inconclusive. In fact, no interaction of the carriers with the functional film was observed, but in vitro drug release from minitables mixed with a carrier gel was slowed down in comparison to the loose minitables. This was observed also for carbomer gel, although this carrier lost its viscosity in an acidic environment.