

# DWUWARSTWOWE LAMELKI SZYBKO ROZPADAJĄCE SIĘ W JAMIE USTNEJ Z INKORPOROWANYMI PELETKAMI

Katarzyna Centkowska<sup>1</sup>, Magdalena Barzowska, Małgorzata Sznitowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z OML, Gdański Uniwersytet Medyczny

kontakt: katarzyna.centkowska@gumed.edu.pl

## Wstęp

Lamelki to cienkie filmy polimerowe, które szybko rozpadają się w jamie ustnej (ODF – *orodispersible films*), przeznaczone szczególnie dla pacjentów mających problem z połykaniem, zwłaszcza dla dzieci. Substancja czynna przeważnie inkorporowana jest w formie rozpuszczonej w matrycy jednowarstwowej ale obecnie próbuje się do lamelki wprowadzać cząstki stałe, głównie w formie zmikronizowanej [1, 2].

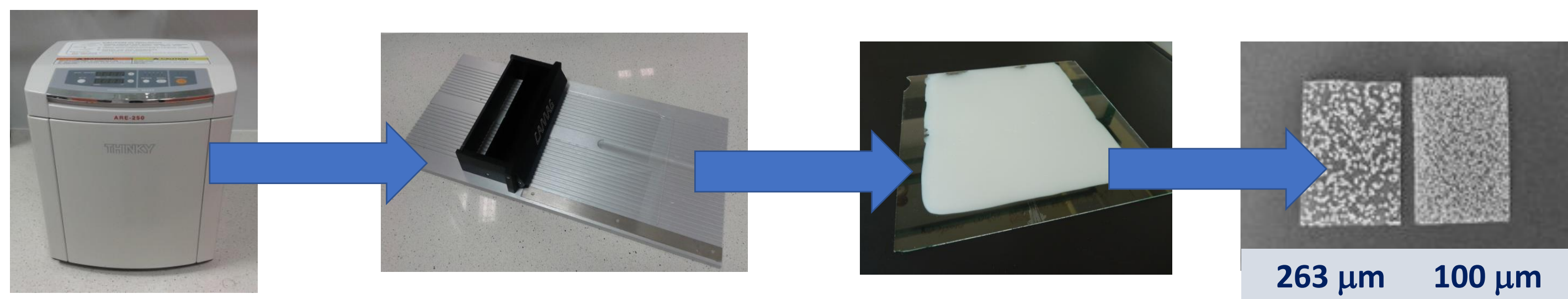
Celem pracy była ocena właściwości lamelki dwuwarstwowej z inkorporowanymi dużymi cząstkami stałymi. Badania prowadzono z użyciem sferycznego granulatu – peletek placebo o różnej wielkości: CL100 ( $d_{50}$  156  $\mu\text{m}$ ) i CL263 ( $d_{50}$  263  $\mu\text{m}$ ). Takie lamelki wykazują organoleptycznie dużą ziarnistość i dodatkowa warstwa powinna redukować takie odczucie, a ponadto może stanowić nośnik dla substancji korygujących smak.

## Wnioski

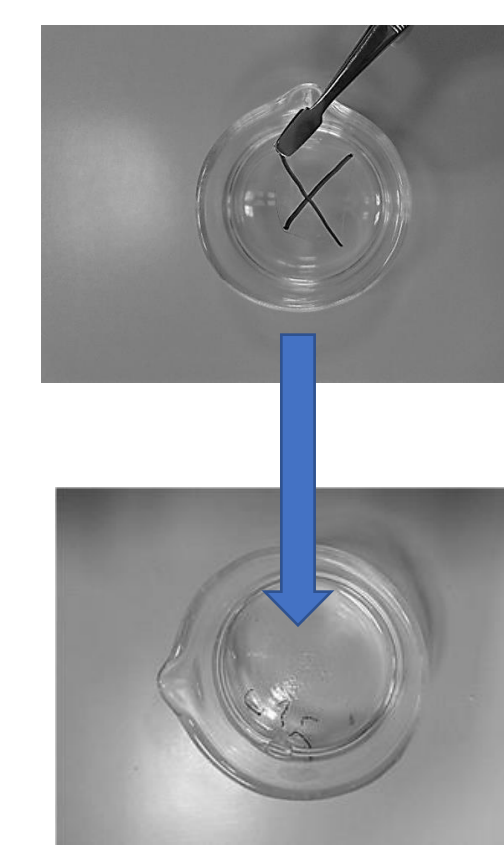
- Możliwe jest otrzymywanie filmów dwuwarstwowych o odpowiednich właściwościach fizycznych i mechanicznych z inkorporowanym sferycznym granulatem CL100 i CL263, charakteryzujących się niewielką ziarnistością powierzchni.
- Obrazowanie SEM pozwoliło na ocenę możliwości nanoszenia integralnej warstwy wierzchniej filmu i tworzenie lamelki dwuwarstwowej z inkorporowanymi cząstkami stałymi. Formowanie wierzchniej warstwy z AP/PVP z użyciem szczeliny 800  $\mu\text{m}$  znacznie zmniejsza ziarnistość powierzchni matrycy. Dla mniejszych peletek CL100 efekt ten jest wyraźniejszy.
- Inkorporacja cząstek stałych w dwuwarstwowej matrycy z HPMC i AP/PVP znacznie skraca czas rozpadu filmów ODF, w stopniu zależnym od ich wielkości. Wprowadzenie sferycznego granulatu o średnicy 263 w ilości 30% w/w suchej masy filmu dwukrotnie skraca czas rozpadu.

## Materiały i metody

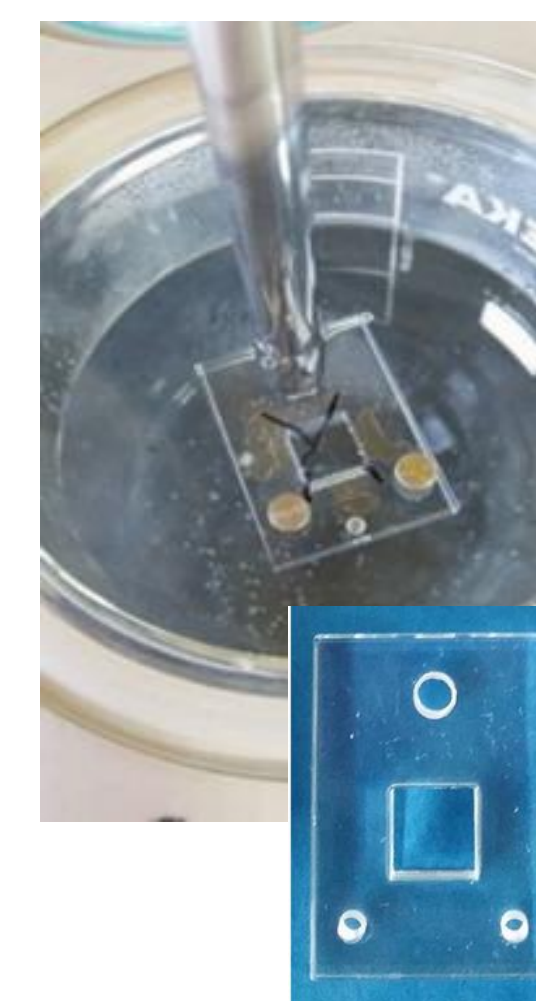
Lamelki otrzymywano metodą wylewania roztworów polimerów: warstwę podstawową tworzący z hypromelozą (HPMC), a warstwę wierzchnią z mieszaniny alkoholu poliwinylowego o różnej lepkości (AP40 i AP05) oraz powidonu (PVP) w dwóch układach stężeń FA (AP40 : AP05 : PVP w stosunku 2,5 : 50 : 7,5) i FB (w stosunku 5 : 2,5 : 7,5). Peletki o średnicy 100 i 263  $\mu\text{m}$  (30% wżg. suchej masy filmu) wprowadzano z użyciem mieszalnika planetarnego Thinky ARE - 250 do roztworu HPMC przed wylaniem warstwy podstawowej. Grubość otrzymywanych dwuwarstwowych ODF wynosiła około 120 i 150  $\mu\text{m}$  (szczelinę dozowania 500 lub 800  $\mu\text{m}$ ); Camag TLC Plate Coater. Warstwę wierzchnią dozowano szczeliną 800  $\mu\text{m}$ . Wycinano lamelki o powierzchni 3  $\text{cm}^2$ .



### Metoda 1



### Metoda 2



### Badanie czasu rozpadu

Czas rozpadu ODF (3  $\text{cm}^2$ ) w wodzie 37°C  $\pm$  1°C badano poprzez obserwację wizualną filmu z użyciem dwóch metod: (1) szklanego naczynka - krystalizatora w 10 ml płynu; (2) w aparacie do badania czasu stałych form doustnych, lamelkę (1 x 1 cm) umieszczono w uchwycie do badania czasu rozpadu filmów wg. Visser i in. [3].

### Struktura filmów ODF - SEM

Obrazowanie powierzchni i przekroju filmów wykonano za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego Phenom Pro (Generacja 5, Thermo Fischer, Eindhoven, Królestwo Niderlandów). Próbkę umieszczano na stoliku z adhezyjnym krążkiem węglowym. Analizę prowadzono w wysokiej próżni (1 Pa) przy użyciu napięcia przyspieszającego od 4,8 kV do 14,9 kV.

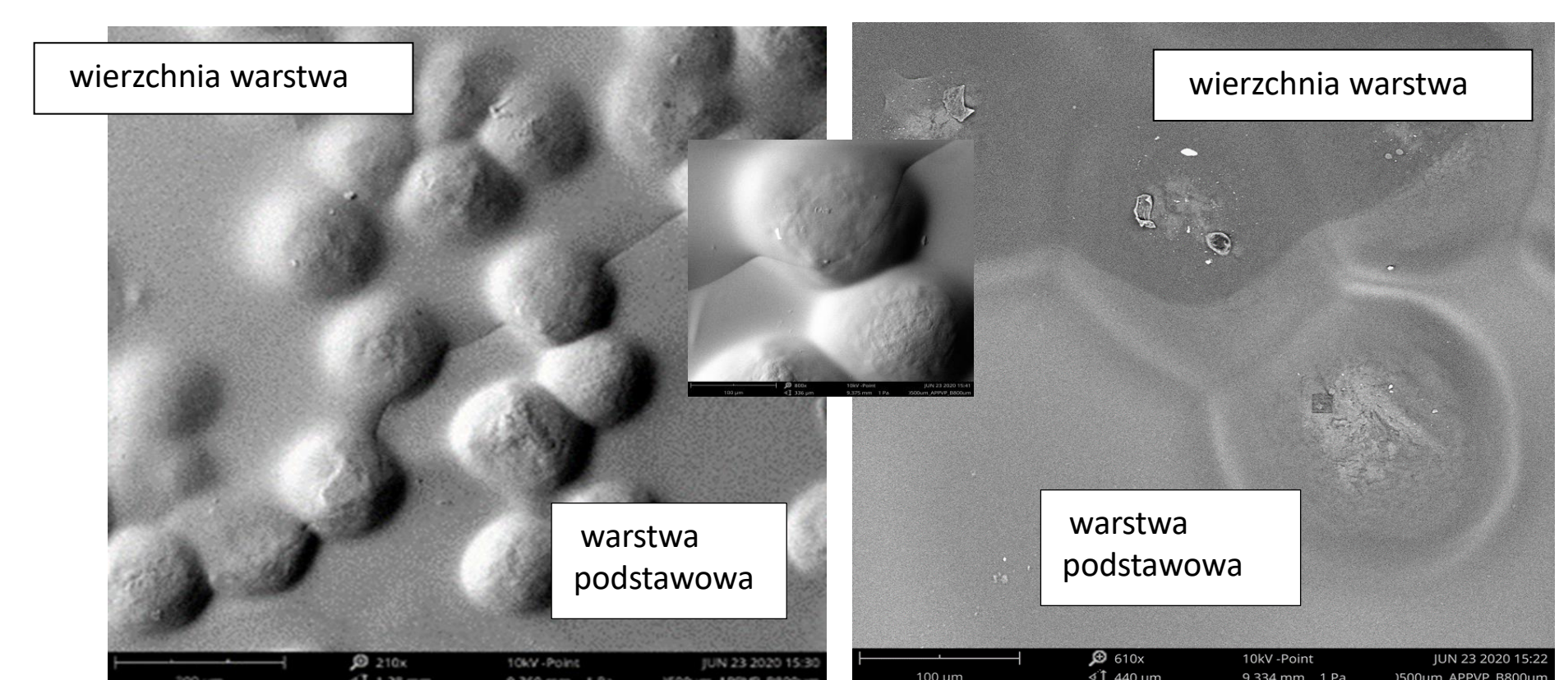
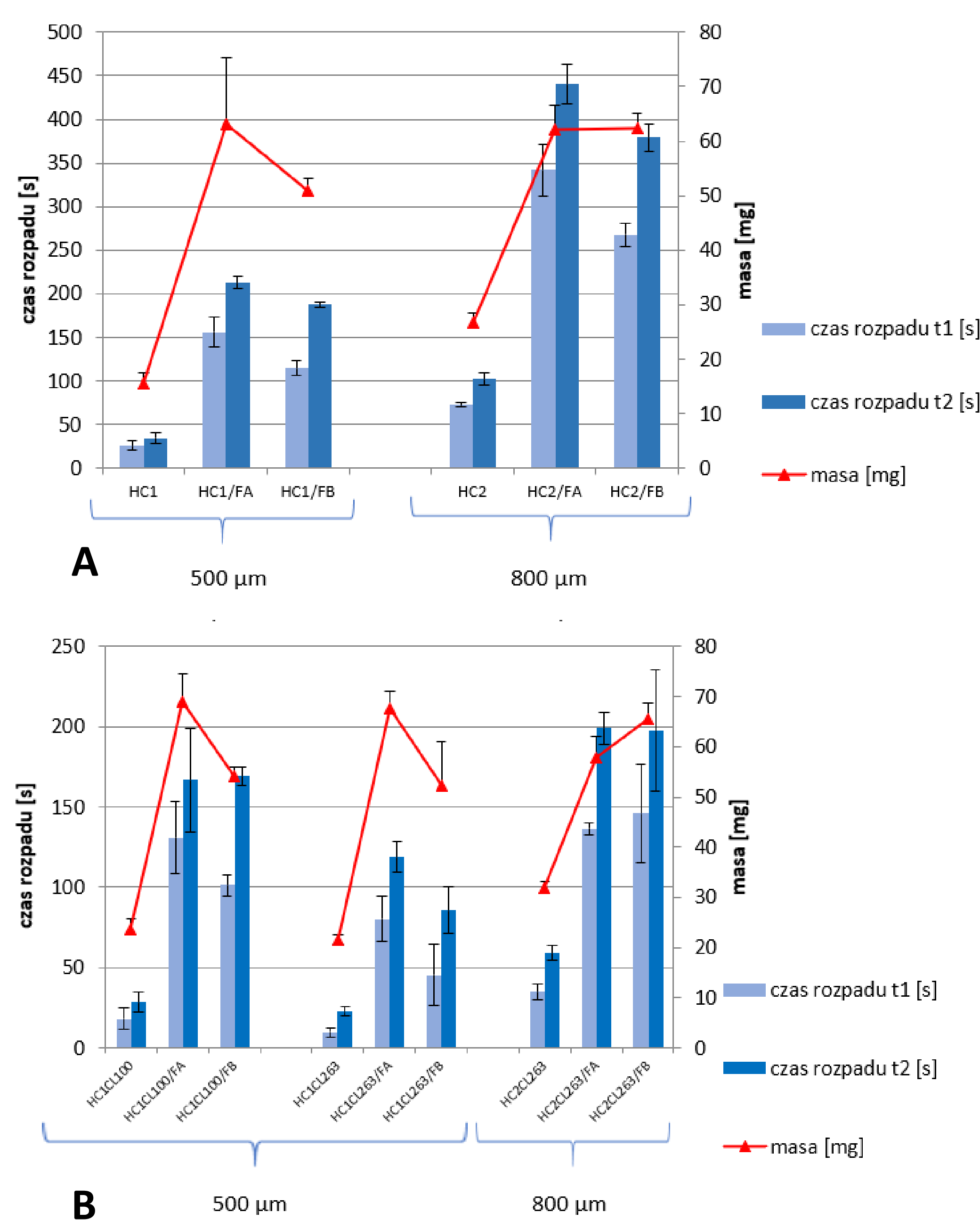
## Wyniki

Otrzymane lamelki dwuwarstwowe z peletkami miały odpowiedni wygląd i charakteryzowały się czasem rozpadu poniżej 180 s. Czas rozpadu zależał od grubości warstwy podstawowej i wielkości inkorporowanych peletek. W przypadku wszystkich badanych formuł otrzymanych przy zastosowaniu szczeliny 500  $\mu\text{m}$  dla filmów dwuwarstwowych z inkorporowanym granulatem uzyskano czasy rozpadu < 180 s, wyznaczone zarówno metodą 1 jak i 2 (tabela 1). Występują trudności z określeniem punktu końcowego w metodzie z użyciem płytki Petriego. Czas rozpadu filmu zależy od wprowadzenia w ruch naczynka przez operatora. W aparacie farmakopealnym punkt końcowy zarówno w przypadku czasu pęknięcia ( $t_1$ ), jak i całkowitego rozpuszczenia błony ( $t_2$ ) jest łatwiejszy w obserwacji. Wielkość inkorporowanych cząstek wpływała na czas rozpadu. Peletki CL263 w większym stopniu przyspieszają dezintegrację cienkich błon (Ryc 1). Nie obserwowano różnic pomiędzy lamelkami otrzymanymi z użyciem FA lub FB w wierzchniej warstwie. Zastosowanie mieszaniny AP/PVP pozwala na formowanie ODF charakteryzujących się trwałym połączeniem warstw podstawowej i pokrywającej. Stosując obrazowanie przekrojów z użyciem SEM można dobrać wielkość szczeliny dozującej względem oczekiwanego efektu inkluzji cząstek granulatu i optymalizować warunki procesu nanoszenia warstwy wierzchniej (ryc. 2 i 3).

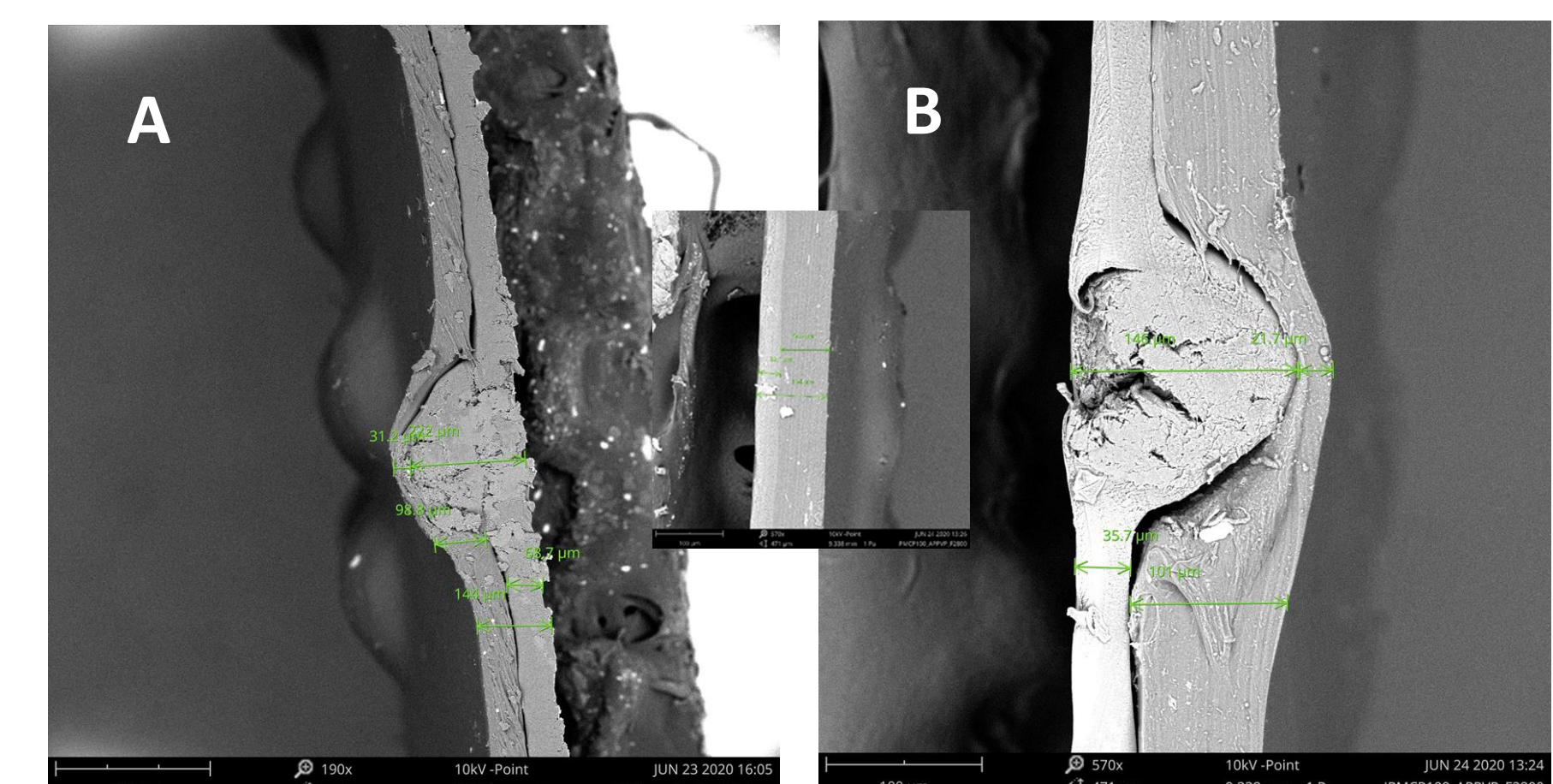
Tabela 1. Czas rozpadu [s] (n=6) (średnia  $\pm$  SD) filmów ODF uzyskane metodą 1 i metodą 2 – wpływ obecności warstwy pokrywającej i cząstek stałych.

FORMULCJA	masa	CZAS ROZPADU [s]		
		metoda 1*	metoda 2**	
symbol			$t_1$	$t_2$
<b>filmy jednowarstwowe z granulatem</b>				
HC1 <sub>CL100</sub>	24,3 $\pm$ 1,0	61,5 $\pm$ 6,9	18,2 $\pm$ 6,5	28,6 $\pm$ 6,5
HC1 <sub>CL263</sub>	22,5 $\pm$ 1,2	12,0 $\pm$ 5,2	9,7 $\pm$ 3,1	22,9 $\pm$ 3,0
HC2 <sub>CL100</sub>	38,3 $\pm$ 1,4	87,1 $\pm$ 6,9	41,3 $\pm$ 5,6	76,1 $\pm$ 9,3
HC2 <sub>CL263</sub>	31,6 $\pm$ 0,3	27,4 $\pm$ 4,3	34,9 $\pm$ 4,7	59,1 $\pm$ 4,6
<b>filmy dwuwarstwowe</b>				
HC1/FA	58,4 $\pm$ 6,8	129,0 $\pm$ 21,0	156,3 $\pm$ 17,8	213,1 $\pm$ 7,3
HC1/FB	50,1 $\pm$ 1,2	63,4 $\pm$ 10,3	114,8 $\pm$ 8,4	188,1 $\pm$ 3,3
HC2/FA	62,6 $\pm$ 0,7	131,2 $\pm$ 26,7	341,8 $\pm$ 29,1	440,1 $\pm$ 22,8
HC2/FB	62,8 $\pm$ 0,7	134,9 $\pm$ 12,2	268,1 $\pm$ 13,3	379,7 $\pm$ 15,6
<b>filmy dwuwarstwowe z granulatem</b>				
HC1 <sub>CL100</sub> /FA	66,3 $\pm$ 3,8	136,8 $\pm$ 12,3	131,0 $\pm$ 22,2	166,8 $\pm$ 32,5
HC1 <sub>CL100</sub> /FB	54,1 $\pm$ 0,2	119,9 $\pm$ 20,2	101,5 $\pm$ 6,7	169,2 $\pm$ 5,4
HC1 <sub>CL263</sub> /FA	63,2 $\pm$ 6,3	91,9 $\pm$ 10,1	139,1 $\pm$ 14,4	118,8 $\pm$ 9,7
HC1 <sub>CL263</sub> /FB	49,0 $\pm$ 4,4	106,1 $\pm$ 20,7	51,5 $\pm$ 14,4	85,6 $\pm$ 14,5
HC2 <sub>CL263</sub> /FA	69,0 $\pm$ 15,6	126,7 $\pm$ 9,6	136,5 $\pm$ 3,8	199,1 $\pm$ 9,8
HC2 <sub>CL263</sub> /FB	67,2 $\pm$ 2,4	155,7 $\pm$ 15,2	137,7 $\pm$ 26,2	186,2 $\pm$ 28,3

Ryc. 1 Porównanie czasu rozpadu ODF o różnej grubości warstwy podstawowej (szczelina dozowania 500 lub 800) (średnia n=6) w badaniu z użyciem aparatu farmakopealnego, z uwzględnieniem masy filmów (wartość średnia n=6): (A) - filmów dwuwarstwowych nie zawierających cząstek stałych; (B) - filmów dwuwarstwowych z inkorporowanymi peletkami C1(100 $\mu\text{m}$ ) i C2 (263  $\mu\text{m}$ ).



Ryc. 2. Obraz SEM topografii powierzchni lamelki dwuwarstwowej z peletkami CL 156. A) Powiększenie 200x (znacznik 300  $\mu\text{m}$ ); B) - powiększenie 600x (znacznik 100  $\mu\text{m}$ ).



Ryc. 3. Obraz SEM przekroju lamelki dwuwarstwowej z peletkami przy zastosowaniu różnej wielkości szczeliny dozującej warstwę wierzchnią: A) film z CL 156 z użyciem 800  $\mu\text{m}$ ; B) film CL 156 z użyciem 1500  $\mu\text{m}$ ; C) film CL 263 z użyciem 800  $\mu\text{m}$ .