

Aspekty technologiczne wytwarzania lametek z arypiprazolem oraz ocena ich jakości.

Ewelina Łyszczarz

Streszczenie

Założenia badawcze rozprawy doktorskiej obejmują opracowanie i optymalizację składu lametek (filmów ODF) oraz procesu ich sporządzania różnymi metodami, tj. metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika, przędzenia elektrostatycznego oraz druku przestrzennego (3D), a także ocenę ich jakości. W ramach prac badawczych sporządzono i dokonano oceny 40 serii filmów ODF, w tym 14 formułacji *placebo* oraz 26 serii zawierających samą substancję leczniczą lub w formie stałego rozproszenia. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zróżnicowanie właściwości filmów ODF w zależności od składu jak i zastosowanej technologii wytwarzania.

W pierwszym etapie badań, z uwagi na trudną rozpuszczalność arypiprazolu w wodzie, sporządzono stałe rozproszenia metodą mielenia z polimerowymi nośnikami takimi jak Poloksamer[®] 407, Kollidon[®] VA64, mannitol, Makrogol 6000 lub Soluplus[®]. Spośród ww. nośników najlepszymi właściwościami charakteryzował się Poloksamer[®] 407. Z tego względu do dalszych prac formułacyjnych sporządzono stałe rozproszenia arypiprazol-Poloksamer[®] 407 (1:1).

W kolejnym etapie dokonano optymalizacji składu recepturowego filmów ODF oraz parametrów procesów technologicznych. W przypadku filmów ODF sporządzonych metodą wylewania wykazano, że spośród badanych polimerów błonotwórczych największą przydatnością do sporządzania filmów ODF odznaczał się PVA z dodatkiem glicerolu w ilości 15%, z uwagi na lepsze właściwości mechaniczne oraz krótszy czas rozpadu. Ponadto w przypadku filmów zawierających stałe rozproszenie arypiprazolu wykazano korzystny wpływ poloksameru jako nośnika na ich wygląd, właściwości mechaniczne, czas rozpadu filmów (< 20 s) oraz ilość uwolnionej substancji leczniczej (> 95% po 15 min) w porównaniu do filmów zawierających sam arypiprazol. W oparciu o pełną analizę danych wykazano, że najlepszymi właściwościami spośród wszystkich badanych filmów sporządzonych metodą wylewania charakteryzują się filmy ODF zawierające jako polimer PVA, glicerol jako plastyfikator (15%) oraz stałe rozproszenie.

Filmy ODF sporządzone metodą elektroprzędzenia przy użyciu PVA jako polimeru charakteryzowały się dobrymi właściwościami mechanicznymi oraz najkrótszym czasem rozpadu spośród wszystkich badanych formułacji, tj. ok. 1 s. Ponadto zwiększona ich powierzchnia oraz częściowa amorfizacja substancji leczniczej korzystnie wpłynęły na profil uwalniania substancji leczniczej.

Stosując również PVA, uzyskano filmy ODF metodą druku 3D charakteryzujące się podobnymi właściwościami mechanicznymi do filmów sporządzonych metodą wylewania, jakkolwiek czas ich rozpadu był ponad 2-krotnie dłuższy. Ponadto zastosowanie tej metody umożliwiło uzyskanie amorficznej formy arypiprazolu w filmach, co korzystnie wpłynęło na jego profil uwalniania.

W wyniku przeprowadzonych badań stabilności filmów ODF przechowywanych w saszetkach ALU/ALU w warunkach 25°C/60%RH stwierdzono zmiany przede wszystkim w zakresie ilości uwolnionego arypiprazolu. Wyniki badań przeprowadzone w warunkach 40°C/75%RH wskazują na konieczność stosowania opakowania bezpośredniego o wyższej barierowości.

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują na przydatność trzech metod, tj. wylewania, elektroprzędzenia oraz druku 3D do sporządzania filmów ODF. Spośród nich wyróżnia się metoda elektroprzędzenia, z uwagi na natychmiastowy czas rozpadu filmów ODF. Jednak punktem krytycznym jest uzyskanie filmów o jednakowej masie i grubości.

Summary

The aim of this study was the development and optimization of the composition of orodispersible films (ODFs) and the process of their preparation with various methods, i.e. solvent casting, electrospinning and 3D printing, as well as the assessment of their quality. For this purpose, 40 series of the ODF films including 14 placebo formulations and 26 series containing raw aripiprazole or in the form of solid dispersion, were prepared and assessed. The results of the studies show that the properties of the ODF films depended on their composition and the applied production technology.

Due to the poor water solubility of aripiprazole, the solid dispersions with polymeric carriers such as Poloxamer[®] 407, Kollidon[®] VA64, mannitol, Macrogol 6000, or Soluplus[®] were prepared using a ball milling method. Among the analyzed carriers, the Poloxamer 407 had the best properties. Therefore, the aripiprazole-Poloxamer[®] 407 (1:1) solid dispersions were prepared for further studies.

The next stage of the research included optimization of the ODFs composition and the process of their preparation. In the case of ODF films prepared by the casting method, the PVA-based films with 15% glycerol addition were the most suitable for the preparation of ODF films, due to their better mechanical properties and shorter disintegration time. Moreover, ODFs with solid dispersion showed a smoother films surface, favorable mechanical properties, faster disintegration time (<20 s) and higher drug amount released (>95% after 15 min) as compared to films containing raw aripiprazole. Based on the results of the analysis, it was shown that the ODF films containing PVA as the film-forming polymer, glycerol as a plasticizer (15%) and solid dispersion were characterized by the best properties among all tested cast films.

The ODF films prepared with the electrospinning method, using PVA as the film-forming polymer, were characterized by good mechanical properties and the shortest disintegration time (1 s) among all tested formulations. Moreover, the increased surface area and partial amorphization of the drug substance had a positive effect on the drug substance release profile.

The mechanical properties of the PVA-based ODF films obtained by 3D printing were similar to the films produced by the casting method. However, their disintegration time was more than two times longer. What is more, the aripiprazole in printed films was in an amorphous form which positively influenced its dissolution profile.

Stability studies of the ODF films packed into ALU / ALU sachets in a climate chamber of 25°C/60%RH showed changes in the amount of aripiprazole released. The results of the tests

carried out in the conditions of 40°C/75% RH indicated that the stability studies should be performed using a more barrier packaging material to ensure better dosage form stability.

The results of the performed research indicate that the three applied methods, i.e. casting, electrospinning and 3D printing, are suitable in the preparation of ODFs with aripiprazole. Among them, the most preferable is the electrospinning method due to the shortest disintegration time of the electrospun films. However, the problematic issue is obtaining films of uniform mass and thickness.