

Wpływ modyfikacji technologicznych na jakość tabletek z frakcją płynną

mgr Mateusz Kurek

Streszczenie

W nowoczesnej technologii farmaceutycznej rozwój doustnych postaci leku jest nadal przedmiotem szczególnego zainteresowania wielu ośrodków badawczych, zwłaszcza pod kątem opracowania form zawierających substancje lecznicze trudno rozpuszczalne w wodzie. W niniejszej rozprawie doktorskiej badania skoncentrowane były na zaprojektowaniu tabletek z frakcją płynną z furosemidem jako modelową substancją leczniczą, opracowaniu technologii ich sporządzania, ocenie właściwości fizycznych, dostępności farmaceutycznej oraz stabilności.

Przy opracowaniu składu mas proszkowych z frakcją płynną jako rozpuszczalniki użyto: makrogol 200, makrogol 400, glicerol, glikol propylenowy lub Labrasol[®], ze względu na konieczność maksymalnego zwiększenia rozpuszczalności furosemidu, co umożliwiłoby sporządzenie tabletek o mniejszej masie i rozmiarach. Spośród ww. najlepszym okazał się makrogol 400. W oparciu o wyniki badań stałych substancji pomocniczych, tj. analizę wielkości cząstek, zdolności płynięcia, zdolności chłonięcia frakcji płynnej oraz wyniki uzyskane dla 26 mieszanin proszkowych sporządzonych metodą konwencjonalną, wybrano Fujicalin[®] jako nośnik oraz Neusilin[®] US2 jako substancję powlekającą.

Sporządzono 9 serii tabletek *placebo* i 26 serii tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid. Na podstawie wyników badań jednolitości masy, zawartości substancji leczniczej, wytrzymałości mechanicznej, czasu rozpadu oraz uwalniania substancji leczniczej wytypowano skład recepturowy tabletek serii TLS14 do sporządzania mieszanin proszkowych przy użyciu granulatorów: szybkoobrotowego oraz fluidalnego. Opracowano parametry dla obu procesów technologicznych prowadzonych przy użyciu ww. urządzeń. W przypadku granulatora szybkoobrotowego konieczne było wprowadzenie modyfikacji systemu natryskiwania frakcji płynnej. Zaprojektowano, wykonano oraz przetestowano system nanoszenia frakcji płynnej w podwyższonej temperaturze, składający się z nagrzewnicy zasobnika frakcji płynnej oraz wymiennika ciepła do ogrzewania sprężonego powietrza wraz z izolowanymi przewodami umożliwiającymi przeprowadzenie procesu. W oparciu o wyniki badań zdolności płynięcia mieszanin proszkowych, do sporządzenia finalnej formulacji wybrano

granulację szybkoobrotową. Metoda ta okazała się efektywna, a sporządzona z jej użyciem mieszanina proszkowa z frakcją płynną charakteryzowała się najlepszymi właściwościami.

W celu zmniejszenia masy tabletek, frakcję płynną poddano alkalizacji uzyskując zwiększenie stężenia furosemidu do 30%. Pomimo dużej lepkości frakcji płynnej, dzięki wprowadzonym modyfikacjom granulatora szybkoobrotowego możliwe było przeprowadzenie sporządzania mieszaniny proszkowej. Tabletki (s. TLS27_{HSG MCC}) sporządzano przy użyciu 3-stanowiskowej tabletkarki rotacyjnej z wydajnością 7200 tabl./godz. lub 12 600 tabl./godz. Zapakowane w blistry PVC/Alu przechowywane w komorach klimatycznych (25°C/60% RH, 40°C/75% RH) przez okres 12 mies. oraz w temp. pokojowej przez 24 mies. zachowały niezmienną właściwość, tj. odporność mechaniczną, czas rozpadu oraz profil uwalniania.

Proponowana technologia nanoszenia frakcji płynnej na substancje pomocnicze przy użyciu granulatora szybkoobrotowego ze zmodyfikowanym systemem natryskiwania umożliwiła bezproblemową kompresję masy tabletkowej i uzyskanie tabletek z frakcją płynną spełniających wymagania farmakopelane. Sporządzone tabletki charakteryzowały się również lepszym profilem uwalniania furosemidu w porównaniu z preparatem referencyjnym.