

Badania preformulacyjne nad modelową kapsułką miękką z rdzeniem w postaci roztworu rzeczywistego o stałej zawartości ibuprofenu

ŁUKASZ JERZY DOBRZYŃSKI¹,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA²

¹ Medana Pharma S.A

² Zakład Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Przeprowadzono badania nad wpływem substancji pomocniczych na stabilność modelowych formułacji wypełnień zawierających ibuprofen. Metodą HPLC oznaczono wpływ poszczególnych substancji pomocniczych na zmianę zawartości oraz poziomu zanieczyszczeń w jednofazowym rdzeniu kapsułki z ibuprofenem w czasie.

Przeprowadzono badania pozwalające określić rolę składników otoczki żelatynowej miękkiej na stabilność produktu leczniczego. Za pomocą analiz HPLC oznaczono poziom zanieczyszczeń i spadek zawartości substancji czynnej po 6 miesiącach.

Uzyskane rezultaty stanowiły podstawę do przygotowania rynkowej wersji produktu leczniczego zawierającego ibuprofen.

Słowa kluczowe: ibuprofen, żelatynowa kapsułka miękka, stabilność ibuprofenu

Preformulatory research on model soft gel capsule containing liquid filling with constant ibuprofen content

Summary

Research was conducted into the influence of pharmaceutical excipients on model soft gel capsules filling containing ibuprofen. The HPLC method was employed to assess the changes of active substance content and level of impurities depending on excipients of soft gel capsule filling.

HPLC analysis after 6 months stability tests was conducted and active substance content and the level of impurities were assessed in soft gelatin capsules to evaluate the influence of excipients of the shell on tested parameters.

Obtained results were determining the purpose application of ibuprofen containing soft gelatin capsules and implementing new drug to the market.

Key words: ibuprofen, soft gelatin capsules, ibuprofen stability tests

WSTĘP

Ibuprofen – kwas (RS)-2-[4-(2-metylopropylo) fenylo] propionowy jest typowym niesteroidowym lekiem przeciwbólowym, który także wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe [1–3].

Ibuprofen jest substancją czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym potwierdzonym publikacjami w literaturze fachowej, stosowanym w leczeniu od lat 60. XX wieku. Mechanizm działania farmakologicznego ibuprofenu jest oparty na inhibicji kompetycyjnej aktywności cyklooksygenaz (COX). Enzymy te – w szczególności COX-2 – są odpowiedzialne za przekształcenie kwasu ara-

chidonowego w prostaglandyny. Ibuprofen hamuje pośrednio syntezę tych mediatorów, zmniejszając proces zapalny i ból. Aktywność biologiczna ibuprofenu związana jest z enancjomerem S(+) [2]. Po podaniu doustnym ibuprofen jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w plazmie już po 15–30 minutach, a $t_{1/2}$ wynosi 2 godziny [3].

Saano i wsp. w 2001 roku [4], przeprowadzili badania właściwości farmakokinetycznych formuacji zawierających ibuprofen w postaci roztworu przygotowanego z tabletki rozpuszczalnej, kapsułki miękkiej oraz tabletki powlekanej. Ibuprofen w tych formuacjach był szybko absorbowany (t_{max} 0,6–1,9 godziny). Najszybsze wchłanianie następowało po podaniu żelatynowej kapsułki miękkiej. Roztwór oraz tabletki powlekane wchłaniały się 7,8–12,2 razy dłużej, miały od 39–50% mniejszą wartość szczytową stężenia ibuprofenu w surowicy oraz od 3,2–3,5 dłuższe czasy t_{max} .

Było to powodem podjęcia prac rozwojowych nad opracowaniem technologii otrzymywania doustnej formy farmaceutycznej przeznaczonej do szeroko pojętego leczenia otwartego, zawierającej określoną dawkę substancji leczniczej, a także charakteryzującej się łatwością wytwarzania, stosowania i przechowywania. Kapsułka miękka jest postacią chroniącą substancję czynną przed wpływem czynników zewnętrznych, a także umożliwiającą łatwe i szybkie uwolnienie substancji czynnej w przewodzie pokarmowym. Uzyskane wyniki odniesiono do preparatów referencyjnych, które w swoim składzie zawierały 200 mg ibuprofenu.

MATERIAŁ I METODY

Środek leczniczy i substancje pomocnicze wypełnienia

Ibuprofen $C_{13}H_{18}O_2$; Glikol propylenowy $C_3H_8O_2$, Polietylenoglikol 400 i Polietylenoglikol 600 producent Sasol, wodorotlenek potasu producent MERCK, poliwinylpyrolidon producent BASF.

Składniki otoczki

żelatyna, gliceryna roślinna, sorbitol niekryształujący, maltitol, anidrisorb 85/70, błękit patentowy, błękit brylantowy.

Aparatura

- Wypełnienie przygotowano w zbiorniku z płaszczem grzejnym i mieszadłem firmy KORUMA o pojemności 30l.
- Do wytworzenia kapsulek użyto kapsułkarki z obrotowymi matrycami Pharmagel MK-62,
- Do oznaczenia zawartości i czystości użyto aparatu HPLC Agilent 1100 series – proces analizy prowadzono zgodnie z metodyką zawartą w Ph. Eur. 6.0, oraz wag analitycznych Sartorius.
- pH 10% roztworu zbadano przy użyciu pH-metru Beckman P-360.
- Czas rozpadu zmierzono na aparacie do badania czasu rozpadu firmy Erweka.

Przygotowanie wypełnienia kapsułki

Substancję czynną rozpuszczono w podłożu w temperaturze min. 60°C. ochłodzono i dodano substancji pomocniczych.

Przygotowanie otoczki żelatynowej

W ogrzanej wodzie z plastyfikatorami rozpuszczono żelatynę i dodano barwniki. Wymieszaną masę pozostawiono do odpowietrzenia na okres 8 godzin w termostatowanym zbiorniku.

BADANIE PREFORMULACYJNE NAD WYPEŁNIENIEM MODELOWEJ KAPSUŁKI MIĘKKIEJ

Pierwszym etapem opracowywania nowego składu produktu było przygotowywanie mieszanin symulujących masę wypełnienia z rdzeniem lipidowym, o stałej zawartości substancji czynnej w molekularnym stopniu rozdrobnienia i różnych proporcjach substancji pomocniczych. Wykaz substancji pomocniczych podano w tabeli 1.

W przygotowanych próbkach oceniano: zdolność płynięcia – metodą wizualną, gęstość, pH, stabilność fizyczną w czasie (pojawianie się potencjalnego rozwarstwienia), stopień napowietrzenia, zdolność do odpowietrzania.

Następnie z wybranych składów przygotowano próbki do badań prestabilności (tabela 2), przeprowadzonych przez 3 tygodnie w warunkach stresowych

TABELA 1. Skład recepturowych modelowych wypełnień kapsułki miękkiej

TABLE 1. Composition of model Softgel capsule filling

Środek leczniczy i substancja pomocnicza	Formulacja I	Formulacja II	Formulacja III	Formulacja IV	Formulacja V	Formulacja VI
Ibuprofen 200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Glikol propylenowy	X	X – 50 mg	X	X		
PEG 400					X	
PEG 600						X
KOH	X	+10 mg	+5 mg		X	X
Kollidon K-12				X		
Woda oczyszczona	X	+10 mg	+5 mg	X	X	X
Opis formu-lacji	widoczne kryształy substancji czynnej po 24 godzinach	klarowna, dobra lepkość, silnie zapowietrzona	klarowna, dobra lepkość, dobrze się odpowiedział	widoczne kryształy substancji czynnej po 2 godzinach	klarowna, dobra lepkość, dobrze się odpowiedział	klarowna, dobra lepkość, mocno zapowietrzona

TABELA 2. Formułacje poddane badaniom stabilności

TABLE 2. Formulation tested for stability

	1	2	3	4	5
Ibuprofen	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
PEG 400	X	X + 50mg			
PEG 600	–	–	X	X + 50mg	X – 50mg
KOH	X – 5 mg	X	X	X	X
Woda oczyszczona	X – 5 mg	X	X	X	X

(60± 2°C, wilg. 75% RH ± 5% RH). Po tym czasie oceniono poziom zanieczyszczeń i spadek zawartości substancji czynnej przy użyciu aparatu HPLC firmy Agilent. Badania wykonano zgodnie z metodyką Ph. Eur. 5.0. Zbadano także pH 10% roztworu wodnego w aparacie Beckman 360.

Wyniki badań zestawiono w tabeli 3. Z tego zestawienia wynika, że zwiększenie ilości polietylenoglikoli w formułacji towarzyszy wzrost ilości zanieczyszczeń z jednoczesnym wzrostem spadku zawartości substancji czynnej. Dane takie sugerują powstawanie estrów ibuprofenu z polietylenoglikolami w warunkach stresowych 60± 2°C, wilg. 75% RH ± 5% RH.

SKŁAD RECEPTUROWY REFERENCYJNYCH I MODELOWYCH ŚRODKÓW FARMACEUTYCZNYCH ZAWIERAJĄCYCH 200 MG IBUPROFENU

Producenci preparatów referencyjnych Ibum® wykorzystali do wytworzenia kapsułki substancje pomocnicze: polietylenoglikol 400, wodorotlenek potasu i wodę. Do wytworzenia otoczki żelatynowej użyto żelatynę, sorbitol ciekły, aseptinę M, barwnik oraz wodę. Natomiast recepturę Ibupro® oparto na polietylenoglikolu 600, wodorotlenku potasu i wodzie. Do otoczki kapsułki użyto: żelatynę, sorbitol,

TABELA 3. Wyniki badań stabilności w warunkach stresowych $60 \pm 2^\circ\text{C}$, wilg. $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ TABLE 3. Tests results of stability data in stress conditions $60 \pm 2^\circ\text{C}$, hum. $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

	1	2	3	4	5
Zawartość początek	202,2 mg	202,8 mg	197,3 mg	200,7 mg	209,7 mg
Zawartość koniec	190,4 mg	189,7 mg	191,3 mg	193,8 mg	204,3 mg
Suma zanieczyszczeń start	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Suma zanieczyszczeń koniec	4,59 %	5,31%	2,61%	2,82%	2,63%
pH 10 % roztworu	6,53	6,67	7,02	6,97	7,07

1,4 sorbitan, mannitol, wyższe poliole, barwnik i wodę. Wybrany w badaniach preformulacyjnych skład recepturowy zamknięto w otoczki żelatynowe. Skład otoczek żelatynowych referencyjnych i modelowych preparatów zestawiono w tabeli 4. Do wytworzenia kapsułek użyto kapsułkarki z rotacyjną matrycą 7,5 oval.

BADANIA STABILNOŚCI REFERENCYJNYCH I MODELOWYCH ŚRODKÓW FARMACEUTYCZNYCH OBCIĄŻONYCH IBUPROFENEM

Wytworzone kapsułki i produkty referencyjne poddano 6-miesięcznym badaniom stabilności w warunkach przyspieszonych ($40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, wilg. $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$). Po tym czasie oznaczono poziom zanieczyszczeń, zawartość substancji czynnej metodą HPLC na aparacie firmy Agilent i czas rozpadu wykonany na aparacie typu Erweka. Otrzymane wyniki zestawiono w tabeli 5.

WNIOSKI

1. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że zwiększeniu ilości polietylenoglikoli w formulacji jednofazowego rdzenia kapsułki towarzyszy wzrost ilości zanieczyszczeń.
2. Zwiększeniu ilości polietylenoglikoli w formulacji, towarzyszy tendencja związana ze wzrostem spadku zawartości substancji czynnej (ibuprofenu).
3. Podczas badań stabilności modelowych kapsułek miękkich zawierających ibuprofen, wykazano zależność pomiędzy składem otoczki a wzrastającą ilością zanieczyszczeń.
4. Zaobserwowano, że wzrostowi masy cząsteczkowej PEG towarzyszy spadek powstających podczas formulacji zanieczyszczeń w jednofazowym rdzeniu kapsułki. Okazało się, że wzrostowi masy cząsteczkowej towarzyszy spadek zdolności do tworzenia estrów między PEG a ibuprofenu.
5. Potwierdzono wpływ temperatury na stabilność ibuprofenu rozpuszczonego w polietylenoglikolach, co jest związane z kinetyką procesu estryfikacji.

TABELA 4. Skład otoczek żelatynowych referencyjnych i modelowych preparatów

TABLE 4. Gelatine shell excipients of reference and model products

Seria/ surowiec	011108A	011108B	010109	020109	IBUM	Ibuprom
Żelatyna	X - 1%	X - 1%	X	X	X	
Sorbitol	X - 6%	X - 1%	X	X		
Maltitol	X + 9%	X + 4%	X			
Anidrisorb 85/70						X
Barwnik	X	X	X		X	
Woda	X	X	X	X	X	
Aspetiny					X	

TABELA 5. wyniki badań stabilności po 6 miesiącach w warunkach przyspieszonych ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, wilg. 75% RH \pm 5% RH)TABLE 5. Results of 6 months product stability in $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, wilg. 75% RH \pm 5% RH

Test	Wymagania	Ibum	Ibuprom	Seria 0111A	Seria 0111B	Seria 0101	Seria 0201
Pojedyncze zanieczyszczenie niezidentyfikowane	nie więcej niż 0,2%	0,32%	0,19%	0,07%	0,06%	0,031%	0,026%
Suma zanieczyszczeń	nie więcej niż 1,5%	1,63%	0,564%	0,48%	0,51%	0,187%	0,175%
Zawartość ibuprofenu w kapsułce	190,0–210,0 mg	184,7	194,1	180 mg	190,3 mg	196 mg	193,9 mg
Czas rozpadu	nie dłuższy niż 30 minut	4'26"	6'32"	3'55"	3'43"	4'46"	4'39"

LITERATURA

- [1] American Society of Health-System Pharmacist: Ibuprofen 2009.
- [2] WISHART D. S., KNOX C., GUO A. C., CHENG D., SHIRIVASTAVA S., TZUR D., GAUTAM B., HASSANALI M.: DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and targets. *Nucleic Acid Res.* 2008, Jan;36(Database issue):D901-6.
- [3] WISHART D. S., KNOX C., GUO A. C., SHRIVASTAVA S., HASSANALI M., STOTHART P., CHANG Z., WOOLSEY J.: DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration., *Nucleic Acids Res.* 2006 Jan 1; 34 (Database issue): D668-72.
- [4] HUTT A. J., CALDWELL J.: The importance of stereochemistry in the clinical pharmacokinetics of the 2-arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1984 Jul Aug. 9, (4),371–373.
- [5] HSBD – Ibuprofen 2005.
- [6] SAANO V., PARONEN P., PEURA P., VIDGREN M.: Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther Toxicol.* 1991 Oct. 29, (10), 381–385.

Adres autorów:

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (42) 677 92 41, w. 241
e-mail: marian.zgoda@umed.lodz.pl