

ŁUKASZ ZIMMER^{A-F}, REGINA KASPEREK^{C-E}, EWA POLESZAK^F

Zastosowanie β -cyklodekstryn w formulacji tabletek ODT zawierających ibuprofen

Application of β -Cyclodextrin in the Formulation of ODT Tablets Containing Ibuprofen

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. Formuła tabletek rozpadających się w jamie ustnej (ODT) jest skierowana do pacjentów mających problemy z połykaniem. W przypadku tabletek otrzymywanych przez bezpośrednie tabletkowanie ważne znaczenie ma dobór odpowiednich substancji pomocniczych.

Cel pracy. Celem pracy było zbadanie możliwości zastosowania β -cyklodekstryny (β -CD) jako substancji pomocniczej w formulacji tabletek ODT otrzymywanych przez bezpośrednie tabletkowanie.

Materiał i metody. Otrzymano 8 formulacji tabletek o masie 400 mg. Tabletki zawierały 60% β -CD i MCC (celuloza mikrokryształiczna – MCC-Vivapur 102) w różnych proporcjach. W celu przyspieszenia rozpadu tabletki zastosowano superdezintegrant – Kollidon Cl w ilości 5% masy tabletki. Właściwości fizyczne tabletek: jednolitość masy, twardość, ścieralność, zawartość substancji leczniczej, czas rozpadu zbadano zgodnie z procedurą FP IX. Badanie uwalniania ibuprofenu sodu przeprowadzono metodą łopatkową zgodnie z FP IX w buforze fosforanowym o pH 6,8 przy prędkości obrotów mieszadła 50 obr./min.

Wyniki. Zawartość substancji aktywnej w otrzymanych tabletkach mieściła się w granicach $100 \pm 5\%$ deklarowanej zawartości. Uzyskane tabletki wykazywały dobrą jednolitość masy oraz odpowiednią odporność mechaniczną. Twardość otrzymanych tabletek wynosiła 0,11–0,15 kG/mm², a czas rozpadu 86–161 s.

Wnioski. W pracy z powodzeniem zastosowano β -CD jako substancję wypełniającą do tabletkowania bezpośredniego. Uzyskane wyniki potwierdzają dobre mechaniczne właściwości tabletek zawierających β -CD. Najlepszymi właściwościami ze względu na czas rozpadu i uwalnianie substancji aktywnej wykazała się formuła F2 zawierająca 20% β -CD i 40% MCC. Tabletki zawierające 20 i 40% β -CD mają krótszy czas rozpadu niż zawierające laktozę oraz MCC. Dzięki zawartości β -CD następuje poprawa twardości tabletek bez zwiększenia ich czasu rozpadu. Cyklodekstryny mogą być także użyte w celu poprawy smaku tabletek. Właściwości formuły F2 są zbliżone do użytej w celach porównawczych gotowej fabrycznej formuły Ludiflash (Polim. Med. 2014, 44, 4, 231–235).

Słowa kluczowe: β -cyklodekstryna, tabletki rozpadające się w jamie ustnej, substancje pomocnicze do tabletkowania, receptura tabletek.

Abstract

Background. Oral disintegrating tablet (ODT) dissolves or disintegrates in saliva and then it is swallowed. Diluent in direct compression formulation has a dual role: it increases bulk of the dosage form and it promotes binding of the constituent particles of the formulation. Hence, selection of diluent is important in tablets produced by direct compression method.

Objectives. The aim of this work was to examine feasibility of preparing and optimizing oral disintegrating tablet formulation using β -cyclodextrin as a diluent.

Material and Methods. 400 mg round tablets were prepared by direct compression method on single punch tablet press using flat plain-face. 60% β -CD and MCC (microcrystalline cellulose – MCC-Vivapur 102) were used at different proportions for all the formulations. 5% of Kollidon CL was added as superdisintegrant. The eight formulations prepared were assessed for

weight variation, thickness, disintegration time, hardness and dissolution rate according to FP IX. A dissolution test was performed at 37°C using the paddle method at 50 rpm with 900 mL phosphate buffer (pH 6.8) as a dissolution medium.

Results. The content of ibuprofen sodium was found inside the $\pm 5\%$ of the theoretical value. Hardness values of presented tablets were in the range 0.11–0.15 kG/mm². Friability of the tablets lower than 1% indicates that the developed formulations can be processed and handled without excessive care. Disintegration time was in the range of 86 to 161 s.

Conclusions. The results confirm the good mechanical properties of tablets containing β -CD. A composition with 20% β -CD and 40% MCC fulfilled a maximum requisite of an optimum formulation. These properties were similar to Ludiflash, the formulation used for comparison purposes. In the present study, higher concentration of β cyclodextrin was found to improve the hardness of tablets without increasing the disintegration time (*Polim. Med.* 2014, 44, 4, 231–235).

Key words: β -cyclodextrin, oral disintegrating tablets, tablets formulation, tablets excipients.

Formuła tabletek rozpadających się w jamie ustnej jest skierowana do pacjentów mających problemy z połykaniem (osoby starsze oraz dzieci cierpiące na dysfagię). Ta forma leku może również ułatwić terapię w przypadku niektórych chorób psychicznych lub osób obłożnie chorych, np. po udarach, cierpiących na stwardnienie rozsiane czy chorobę Alzheimera. W wymienionych przypadkach niewątpliwą zaletą jest brak konieczności popijania tabletek wodą. Ta nowoczesna postać leku może również ułatwiać leczenie osób prowadzących bardzo aktywny tryb życia, podróżujących, ale także pacjentów, u których występują przewlekłe nudności i wymioty, np. po chemioterapii.

Dzięki częściowemu wchłanianiu substancji leczniczej już w jamie ustnej, gardle i przełyku stężenie terapeutyczne leku we krwi może być osiągnięte szybciej niż w przypadku tabletek konwencjonalnych. Zmniejsza to także metabolizm leku w wątrobie, a więc efekt pierwszego przejścia, co zwiększa biodostępność substancji leczniczej oraz pozwala na zmniejszenie dawki leku podawanej pacjentowi [1–4].

Dla tabletek otrzymywanych przez bezpośrednie tabletkowanie jest ważny dobór odpowiednich substancji wypełniających – ma to duży wpływ na czas rozpadu i twardość tabletki. Substancje wypełniające rozpuszczalne w wodzie ulegają rozpuszczeniu, natomiast nierozpuszczalne w wodzie ulegają szybkiemu rozpadowi, w związku z czym siła działania dezintegrantów w połączeniu z tymi substancjami jest większa. Formułacje zawierające połączenie superdezintegrantów z substancjami wypełniającymi słabo lub nierozpuszczalnymi w wodzie dają tabletki o odpowiedniej twardości, mające odpowiednio szybki czas rozpadu nawet przy zastosowaniu małej siły kompresji [5].

Cyklodekstryny (CD) są cyklicznymi, nieredukującymi oligosacharydami zbudowanymi z reszt glukopiranozy połączonych wiązaniem 1,4- α -glikozydowym. Trzy główne grupy cyklodekstryn (α -, β -, γ -) składają się odpowiednio: z sześciu, siedmiu lub ośmiu reszt glukopiranozy. Oligosacharydy te są otrzymywane w procesie enzymatycznego rozkładu skrobi, mają dobrą charakterystykę kompresji i mogą być stosowane jako substancje wypełniające samodzielnie, z suszoną rozpyłowo laktozą oraz innymi substancjami wypełniającymi do otrzymywania tabletek zarówno metodą bezpośredniego tabletkowania, jak również po uprzedniej granulacji [6, 7].

Ibuprofen jest lekiem powszechnie stosowanym przy wielu dolegliwościach obejmujących gorączkę o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz ból. Ma gorzki smak, który ogranicza jego stosowanie, na przykład u dzieci. W celu zmniejszenia gorzkiego smaku można dodać słodkie substancje, takie jak aspartam i mannitol. W literaturze opisano także zastosowanie cyklodekstryn, które tworząc kompleks z ibuprofenem, maskowały jego smak [8–10].

Celem pracy jest zbadanie możliwości zastosowania β -cyklodekstryny (β -CD) jako substancji pomocniczej w formułacji tabletek ODT otrzymywanych przez bezpośrednie tabletkowanie.

Materiał i metody

Odczynniki zastosowane do otrzymania buforu fosforanowego pH 6,8 wg FP IX: sodu wodorotlenek, disodu wodorofosforan bezwodny (POCh SA). Substancje użyte w procesie tabletkowania: β -cyklodekstryna (β -CD) (Sigma, Niemcy), D-mannitol (POCh SA), β -laktaza (Sigma Aldrich Co. USA), Aerosil 200-koloidalny dwutlenek krzemu (Evonik, Niemcy), celuloza mikrokryształiczna (MCC-Vivapur 102) (bezpłatna próbka JRS Pharma, Niemcy) Kollidon CL – krospowidon i Ludiflash (bezpłatna próbka BASF Niemcy), Ac-Di-Sol – kroskarmeloza sodu (bezpłatna próbka FMC BioPolymer, Belgia/IMCD Polska), stearynian magnezu (PPH Standard, Polska); substancja aktywna: ibuprofen sodu (Sigma, Niemcy).

Przez bezpośrednie tabletkowanie z użyciem stempli o średnicy 12 mm na tabletkarce Erweka Typ EKO wykonano 8 formułacji tabletek (F) o masie 400 mg i zawierających 100 mg ibuprofenu sodu. Składy tabletek zamieszczono w tabeli 1.

Wszystkie składniki przesiano przez sito 0,5 mm. Otrzymane tabletki zawierały 60% β -CD i MCC w następujących proporcjach: 40:20 (F1), 20:40 (F2), 0:60 (F3), 50:10 (F4), 20:40 (F5), 40:20 (F6) oraz 0:40 (F7) i Ludiflash (F8). Ibuprofen sodu, β -CD i MCC mieszano przez 15 min w mieszalniku mechanicznym. W celu zapewnienia szybkiego rozpadu tabletek dodano superdezintegrant – Kollidon CL (krospowidon) w ilości 5% masy tabletkowej, następnie 9% mannitolu i mieszano przez kolejne 10 min. Na końcu dodano 1% stearynianu magnezu,

Tabela 1. Składy masy tabletkowej otrzymanych tabletek**Table 1.** Composition of various tablet formulations

Składnik masy tabletkowej – mg (Formulation ingredients – mg/tablet)	Formulacja nr (Formula no.)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ibuprofen sodu (Ibuprofen sodium)	100	100	100	100	100	100	100	100
β -cyklodekstryna (β -cyclodextrin)	160	80	–	200	80	160	–	–
Vivapur 102 -MCC	80	160	240	40	160	80	160	–
β -laktoza (β -lactose)	–	–	–	–	–	–	80	–
D-mannitol	36	36	36	36	18	28	28	–
Aerosil 200	–	–	–	–	8	8	8	–
Kollidon CL	20	20	20	20	20	20	20	–
Ac-Di-Sol	–	–	–	–	10	–	–	–
Ludiflash								300
Stearynian magnezu (Magnesium stearate)	4	4	4	4	4	4	4	–

mieszano 5 min i tabletkowano. W formulacji F5 użyto 4,5% mannitolu oraz 2% Aerosilu 200 i 2,5% Ac-Di-Solu. W F6 i F7 użyto 7% mannitolu i 2% Aerosilu 200. Formu-lacja F7 zawierała 20% β -laktozy. Formu-lacje 1–4 różniły się tylko stosunkiem zawartości β -CD i MCC.

Właściwości fizyczne tabletek: jednolitość masy, twardość, ścieralność, zawartość substancji leczniczej, czas rozpadu zbadano zgodnie z przyjętą procedurą FP IX. Badanie uwalniania ibuprofenu sodu przeprowadzono metodą łopatkową zgodnie z FP IX w 900 ml buforu fosforanowego o pH 6,8 przy prędkości obrotów mieszadła 50 obr./min [11]. Ilość uwolnionej substan-cji oznaczano metodą spektrofotometryczną ($= 0,0344 \times \text{Conc} - 0,0029$, wsp. liniowości 0,999) na spektrofotometrze Helios Omega przy dł. fali $\lambda = 223 \text{ nm}$ firmy THERMO Scientific dł. fali $\lambda = 223 \text{ nm}$ po 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min.

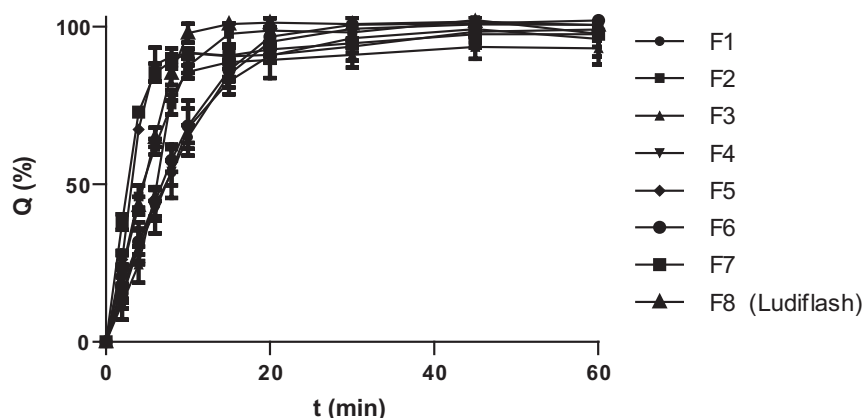
Wyniki

Zawartość substancji aktywnej w otrzymanych ta-bletkach wynosiła 98,4–104,3% i mieściła się w grani-cach $100 \pm 5\%$ deklarowanej zawartości. Uzyskane ta-bletki wykazywały dobrą jednolitość masy w granicach 398,8–405,8 mg, odchylenia nie przekraczały $\pm 5\%$ oraz odpowiednią odporność mechaniczną poniżej 1% od 0,12 do 0,85% utraty masy. Twardość otrzymanych tabletek wynosiła od 0,11 kG/mm² do 0,15 kG/mm² i wzrastała kolejno: F 2, 3, 8 < F7 < F5 < F1 < F4, F6. Czas rozpadu otrzymanych tabletek wynosił od 86 s dla formu-lacji 2 i 8–161 dla przepisu 4 i wzrastał kolejno: F2, F8 < F1 < F5 < F6 < F7 < F3 < F4. Wyniki badań fizycznych tabletek zamieszczono w tabeli 2.

Profile uwalniania substancji aktywnej przedsta-wiono na rycinie 1. Przeprowadzone badanie uwal-

Tabela 2. Badania fizyczne otrzymanych tabletek**Table 2.** Results of physical studies of tablets

Formulacja nr (Formula no.)	Średnia waga (Mean weight) mg $\pm$ % n = 20	Grubość (Thickness) mm $\pm$ SD n = 20	Czas rozpadu (Disintegration time) sek $\pm$ SD n = 6	Odporność na ścieranie (Friability) % n = 20	Twardość (Hardness) KG/mm ² $\pm$ SD n = 6	Zawartość sub- stancji leczniczej (Drug content) % $\pm$ SD n = 10
1	402,2 $\pm$ 2,45	3,3 $\pm$ 0,02	88 $\pm$ 1,6	0,85	0,14 $\pm$ 0,03	100,9 $\pm$ 2,6
2	399,4 $\pm$ 3,41	3,12 $\pm$ 0,03	86 $\pm$ 1,3	0,5	0,11 $\pm$ 0,03	104,3 $\pm$ 0,5
3	404,9 $\pm$ 1,23	3,04 $\pm$ 0,01	136 $\pm$ 3,5	0,24	0,11 $\pm$ 0,01	98,4 $\pm$ 3,1
4	405,8 $\pm$ 1,53	3,02 $\pm$ 0,03	161 $\pm$ 2,4	0,51	0,15 $\pm$ 0,03	103,1 $\pm$ 1,2
5	402,3 $\pm$ 2,24	3,2 $\pm$ 0,04	89 $\pm$ 1,9	0,12	0,13 $\pm$ 0,03	101,5 $\pm$ 3,05
6	401,2 $\pm$ 3,53	3,1 $\pm$ 0,07	92 $\pm$ 1,1	0,36	0,15 $\pm$ 0,04	103,4 $\pm$ 2,9
7	402,1 $\pm$ 2,44	3,01 $\pm$ 0,04	125 $\pm$ 3	0,25	0,12 $\pm$ 0,01	101,1 $\pm$ 3,8
8	398,8 $\pm$ 1,5	2,94 $\pm$ 0,03	86 $\pm$ 2,1	0,5	0,11 $\pm$ 0,03	102,2 $\pm$ 3,3



Ryc. 1. Średnie wartości uwalniania ibuprofenu sodu z otrzymanych tabletek ($n = 6$)

Fig. 1. Percentage average release of ibuprofen sodium from tablets ($n = 6$)

niania wskazuje, że w ciągu pierwszych 6 min badania ponad 80% substancji aktywnej uwolniło się z przepisu F5 i F7. W tym czasie kolejność uwalniania była następująca: F4 < F1 < F3 < F6 < F8 < F2 < F7 < F5. W ciągu 15 min badania ze wszystkich formuacji uwolniło się 80% substancji aktywnej, kolejność uwalniania była następująca: F4 < F1 < F6 < F3 < F5 < F7 < F2 < F8. Profile uwalniania przedstawiono na rycinie 1.

Omówienie

Rozpad stałej formy leku zachodzi po kontakcie z płynem zawierającym wodę, w większości przypadków zanim zacznie się uwalnianie składników aktywnych. Proces ten jest związany ze zniszczeniem wiązań międzycząsteczkowych oraz działaniem sił rozsadzających powstających ze zwiększaniem objętości przez substancje rozsadzające w wyniku przenikania wody do wnętrza tabletki [12]. Czas rozpadu otrzymanych tabletek był najkrótszy dla tabletek zawierających 20 i 40% β -CD oraz odpowiednio 40 i 20% celulozy mikrokrystalicznej (F2 i F1) oraz zawierających oprócz 5% krospowidonu dodatkowo kroscarmelozę sodu i koloidalny dwutlenek krzemu (F5). Dodatek ostatnich substancji nie wpływa jednak na skrócenie czasu rozpadu względem formuacji F1 i F2. Czasy te były zbliżone do tabletek wykonanych z użyciem preparatu Ludiflash. Dla formuacji 1–4 czas rozpadu jest najkrótszy dla tabletek zawierających 20% β -CD i zwiększa się wraz ze wzrostem zawartości β -CD do 40 i 50% masy tabletki oraz dla tabletek bez β -CD. Czas rozpadu tabletek zawierających β -CD był krótszy mimo większej twardości tabletek.

Uwalnianie substancji aktywnej zachodzi najszybciej dla formuacji F5 i F7, najwięcej substancji aktywnej w ciągu 15 min badania uwolniło się z formuacji ta-

bletek F2 (20% β -CD i 40% MCC) oraz F8 (Ludiflash). Dla formuacji 1–4 uwalnianie najlepsze jest dla tabletek zawierających 20% β -CD i maleje dla tabletek bez β -CD oraz ze wzrostem zawartości β -CD do 40 i 50% masy tabletki.

Zastosowanie β -CD jako substancji do tabletkowania bezpośredniego badali Late i Banga [13]. Stwierdzili, że optymalną formuacją dla tabletek o masie 200 mg zawierających 1% chlorowodoru granisetronu jest połączenie 60% β -CD, 6% kroscarmelozы sodu oraz 20% suszonej rozpyłowo laktozy, a czas rozpadu tabletek zwiększa się wraz ze wzrostem ilości β -CD do 30% i maleje z dalszym wzrostem do 60%. Twardość tabletek zwiększa się wraz ze wzrostem zawartości β -CD. Ghorab et al. [6] stwierdzili, że meloksikam najlepiej uwalnia się z tabletek zawierających β -CD i laktozę w proporcji 30% i 70%, a zastosowanie β -CD powoduje zwiększenie szybkości uwalniania i rozpuszczalności leku oraz nadanie dobrych właściwości mechanicznych podczas tabletkowania bezpośredniego. Czas rozpadu badanych tabletek zwiększał się wraz z zawartością cyklodekstryn.

W pracy z powodzeniem zastosowano β -CD jako substancję wypełniającą do tabletkowania bezpośredniego. Uzyskane wyniki potwierdzają dobre mechaniczne właściwości tabletek zawierających β -CD. Najlepszymi właściwościami ze względu na czas rozpadu i uwalnianie substancji aktywnej wykazała się formuacja F2 zawierająca 20% β -CD i 40% MCC. Tabletki zawierające 20 i 40% β -CD mają krótszy czas rozpadu niż zawierające laktozę oraz MCC. Dzięki zawartości β -CD następuje poprawa twardości tabletek bez zwiększenia ich czasu rozpadu. Cyklodekstryny mogą być także użyte w celu poprawy smaku tabletek. Właściwości formuacji F2 są zbliżone do użytej w celach porównawczych gotowej fabrycznej formuacji Ludiflash.

Piśmiennictwo

- [1] Aguilar-Díaz J.E., García-Montoya E., Suñe-Negre J.M., Pérez-Lozano P., Miñarro M., Ticó J.R.: Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012, 80, 638–648.
- [2] Abed K.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdulrasool A.A.: Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2010 11, 1.

- [3] **Shaikh S., Khirsagar R.V., Quazi A.:** Fast disintegrating tablets: an overview of formulation and technology. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2010 2, 3.
- [4] **Jachowicz R., Krupa A.:** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Kierunki badań, technologie. Część I. *Farm. Pol.* 2010, 66, (6), 443–447.
- [5] **Dobetti L.:** Fast disintegrating tablets. *US Patent* 2003, 6, 596, 311.
- [6] **Ghorab M.M., Abdel-Salem H.M., El-Sayed M.A., Mekhel M.M.:** Tablet formulation containing meloxicam and β cyclodextrin: mechanical characterization and bioavailability evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2004, 5, E 59.
- [7] **Sobczak M., Oledzka E., Kołodziejewski W.L., Kuźmich R.:** Polymers for pharmaceutical applications. *Polimery* 2007, 52, 6, 411–420.
- [8] **Pabari R.M., Ramtooila Z.:** Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *Int. J. Pharm.* 2012, 430, 18–25.
- [9] **Patel A.R., Vavia P.R.:** Preparation and evaluation of taste masked famotidine formulation using drug/ β -cyclodextrin/polymer ternary complexation approach. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008, 9, 2.
- [10] **Fini A., Bergamante V., Ceschel G.C., Ronchi C., Fonseca de Moraes C.A.:** Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 69, 335–341.
- [11] *Farmakopea Polska. Wydanie IX, Warszawa 2011, 357–360.*
- [12] **Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni M.C., Rossi S., Caramella C., Nystrom C.:** Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.* 1996, 136, 71–9.
- [13] **Late S.G., Banga A.K.:** Response Surface Methodology to Optimize Novel Fast Disintegrating Tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2010, 11, 4, 1627–1635.

Adres do korespondencji:

Łukasz Zimmer
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. W. Chodźki 1
20-093 Lublin
Polska
e-mail: lukasz.zimmer@umlub.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.07.2014 r.

Po recenzji: 31.08.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 9.09.2014 r.

Received: 4.07.2014

Revised: 31.08.2014

Accepted: 9.09.2014