



## Ocena tabletek rozpadających się w jamie ustnej (ODTs) zawierających mikrosfery z losartanem potasu

### Evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing microspheres with losartan potassium

Beata Sarecka-Hujar<sup>1</sup> , Karol Łyczak<sup>1</sup>, Radosław Balwierz<sup>2</sup> , Andrzej Jankowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Wydział Ochrony Zdrowia, Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

#### STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE:** Układy wielokompartmentowe, w których dawka substancji leczniczej jest rozdzielona między nośniki (liposomy, mikrosfery, mikrokapsułki, nanokapsułki), otwierają nowe możliwości w uzyskaniu przedłużonego lub kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej. Mikrosfery to monolityczne, porowate lub gładkie cząstki sferyczne o wielkości 1–500 μm, w których substancja lecznicza jest zawieszona, inkorporowana, rzadziej emulgowana w matrycy polimerowej. Celem pracy było sporządzenie mikrosfer zawierających losartan potasu i Eudragit L 100-55 jako matrycę polimerową, a następnie tabletek rozpadających się w jamie ustnej (*orally disintegrating tablets* – ODTs) z otrzymanymi mikrosferami.

**METODY:** Mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2 otrzymano metodą suszenia rozpyłowego w następujących warunkach: temperatura na wlocie 150°C, wydajność aspiratora 80% oraz wydajność pompy 10%. Morfologia i wielkość mikrosfer oceniana była mikroskopowo. Tabletki zawierające mikrosfery z losartanem wykonano metodą tabletkowania bezpośredniego. Otrzymane ODTs oceniano zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej X (FPX) dla tej postaci leku. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 10.1.

**WYNIKI:** Otrzymane ODTs spełniały normy wyglądu, wielkości i jednolitości masy. Czas rozpadu ODTs nie przekraczał wymaganych 3 min. W przypadku analizy uwalniania losartanu dla mikrosfer o stosunku lek : polimer 1 : 1 w 0,1 M roztworu kwasu solnego (HCl) maksymalna ilość substancji czynnej (21%) uwalniła się w 60 minucie. Po 120 min proces kontynuowano w sztucznym soku jelitowym (pH = 6,8), w którym losartan uwalnił się całkowicie w czasie 270 min. W przypadku mikrosfer 1 : 2 w 0,1 M HCl maksymalna ilość losartanu (36%) uwalniła się w 90 minucie, a dalsze uwalnianie w sztucznym soku jelitowym wykazało uwolnienie 99,43% substancji czynnej w czasie 300 min.

**WNIOSKI:** Modelowe mikrosfery z losartanem potasu mogą być wykorzystane jako pośrednia postać leku do stworzenia ODTs.

#### SŁOWA KLUCZOWE

układy wielokompartmentowe, mikrosfery, losartan potasu, przedłużone uwalnianie, tabletki rozpadające się w jamie ustnej

Received: 09.10.2017

Revised: 01.02.2018

Accepted: 12.02.2018

Published online: 28.02.2019

**Adres do korespondencji:** Dr hab. n. med. Beata Sarecka-Hujar, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec, tel. + 48 32 269 98 20, e-mail: bsarecka-hujar@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

www.annales.sum.edu.pl

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Multicompartment systems containing an active substance distributed among carriers (i.e. liposomes, microspheres, microcapsules, nanocapsules) open new possibilities for sustained or controlled drug release. Microspheres are monolithic, porous or smooth spherical particles, sized 1–500  $\mu\text{m}$ , in which the drug substance is suspended, incorporated or emulsified in a polymer matrix. The aim of the study was to prepare microspheres containing losartan potassium and Eudragit L 100-55 as the matrix and then orally disintegrating tablets (ODTs) with the obtained microspheres.

**METHODS:** Microspheres with drug:polymer ratios of 1:1 and 1:2 were obtained by the spray drying method under the following conditions: inlet temperature – 150°C, aspirator efficiency – 80% and pump efficiency – 10%. The morphology and microsphere size were evaluated microscopically. Orally disintegrating tablets containing microspheres with losartan potassium were prepared by direct compression. The obtained tablets were evaluated according to the Farmakopea Polska X (FPX) requirements for this drug form. Statistical analysis was performed using Statistica 10.1.

**RESULTS:** The ODTs met the appearance, size and mass uniformity standards. The disintegration time of the obtained ODTs did not exceed the required 3 minutes. The release analysis of losartan potassium from the microspheres with the drug:polymer ratio of 1:1 in 0.1 M hydrochloric acid (HCl) showed that the largest amount of losartan (21%) was released in 60 minutes. After 120 minutes, the process was continued in artificial intestinal juice (pH = 6.8), in which losartan was completely released within 270 minutes. For the microspheres with the 1:2 ratio, we observed that the largest amount of losartan (36%) was released in 90 minutes in 0.1 M HCl and further release in artificial intestinal juice showed a release of 99.43% of the active substance up to 300 minutes.

**CONCLUSION:** The model microspheres containing losartan potassium can be used as an intermediate form of a drug to obtain ODTs.

**KEY WORDS**

multicompartment systems, microspheres, potassium losartan, prolonged release, tablets disintegrating in the oral cavity

**WPROWADZENIE**

Postać leku o przedłużonym uwalnianiu (*prolonged action pharmaceuticals*) zapewnia – po jednorazowym podaniu leku – szybkie osiągnięcie w ustroju minimalnego stężenia terapeutycznego substancji leczniczej oraz utrzymanie go przez dłuższy czas (powyżej 8 h). Pozwala to na zmniejszenie częstości podawania leku w ciągu doby, a tym samym uproszczenie schematu dawkowania oraz utrzymanie terapeutycznego stężenia substancji leczniczej w przedziałach czasowych dłuższych niż okres biologicznego półtrwania tej substancji. Postacie o przedłużonym działaniu pozwalają również zmniejszyć objawy niepożądane, spowodowane chwilowymi dużymi stężeniami substancji leczniczej w organizmie człowieka w przypadku stosowania konwencjonalnych postaci leku, a także zniwelować efekty subterapeutyczne, związane ze stężeniem leku na poziomie nieprzekraczającym minimalnego stężenia terapeutycznego. Przedłużone uwalnianie ma również niebagatelne znaczenie dla substancji czynnych o krótkim okresie półtrwania.

Aspekt ten jest szczególnie istotny w dawkowaniu np. antybiotyków, ponieważ może wywoływać oporność patogennych mikroorganizmów na stosowany lek. W ostatnim czasie szczególnie intensywnie rozwijają się prace nad układami wielokompartmentowymi (*multicompartment systems*), w których dawka substancji leczniczej jest rozdzielona między nośniki, którymi mogą być: liposomy, mikrosfery, mikrokapsułki, nanokapsułki czy nanozawiesiny. Układy wielokompartmentowe otwierają nowe możliwości w uzyskaniu przedłużonego lub kontrolowanego uwalnia-

nia substancji leczniczej z postaci leku [1,2]. Spośród wymienionych mikropostaci dużą rolę odgrywają mikrosfery – monolityczne, porowate lub gładkie cząstki sferyczne o wielkości 1–500  $\mu\text{m}$  – w których substancja lecznicza jest zawieszona, inkorporowana, rzadziej emulgowana w matrycy polimerowej. Mikrosfery charakteryzuje możliwość uzyskania przedłużonego uwalniania substancji leczniczej, a tym samym działania leku. Można je również stosować m.in. w terapii celowanej lub jako preparaty bioadhezyjne.

Celem pracy było sporządzenie mikrosfer zawierających losartan potasu metodą współsuszenia rozpyłowego, z wykorzystaniem jako matrycy polimerowej Eudragitu L 100-55. Otrzymane mikrosfery zostały wykorzystane jako forma pośrednia do sporządzenia tabletek rozpadających się w jamie ustnej (*orally disintegrating tablets* – ODTs). Postać ODT jest dogodną formą leku dla pacjentów mających problemy z połknięciem [3,4]. Jako substancję modelową zastosowano losartan potasu, który należy do antagonistów receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub> (grupa sartanów). Sartany wykazują podobne działanie do inhibitorów konwertazy angiotensyny I (*angiotensin converting enzyme* – ACE) – obniżają ciśnienie tętnicze krwi, jednak nie wpływają na metabolizm kinin. Biologiczny okres półtrwania losartanu potasu wynosi 2 h.

**MATERIAŁ I METODY****Substancje**

W niniejszej pracy wykorzystano następujące odczynniki: Celuloza mikrokrystaliczna Avicel PH-101 (FMC



BioPolymer, Belgia), Chlorek sodu (Chempur, Polska), Cytrynian trietylu (Sigma-Aldrich, Stany Zjednoczone), Diwodorofosforan potasu (Chempur, Polska), Eudragit L 100-55 (Evonik, Niemcy), Krospowidon (Acros Organics, Stany Zjednoczone), Kwas solny 35% (Chempur, Polska), Losartan potasu (otrzymano od firmy Valeant – ICN Polfa Rzeszów S.A., Polska), Sorbitol (Sigma-Aldrich, Stany Zjednoczone), Stearynian magnezu (Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Polska), Talk (Amara, Polska), Wodorofosforan dipotasu (Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Polska), Wodorotlenek sodu (Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Polska).

### Technologia sporządzania mikrosfer

Jako matrycę dla losartanu potasu zastosowano Eudragit L 100-55 (kopolimer kwasu metakrylowego), którego dyspersję wodną przygotowano zgodnie z zaleceniami producenta [5].

Mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2 otrzymano z zastosowaniem metody suszenia rozpyłowego z użyciem suszarki Mini Spray Dryer B-191 (Büchi). W tabeli I przedstawiono skład próbek stosowanych w suszeniu rozpyłowym. W procesie optymalizacji określono najkorzystniejsze warunki suszenia rozpyłowego, tj. temperatura na wlocie 150°C, wydajność aspiratora 80% oraz wydajność pompy 10%. Suszenie prowadzono przy dwóch niezmiennych parametrach: ciśnienie – 3,5 b oraz szybkość przepływu – 600 l/h. Cytrynian trietylu został użyty jako plastyfikator w ilości 10%, 20% i 30% w stosunku do suchej masy.

Tabela I. Skład próbek stosowanych w suszeniu rozpyłowym

Table I. Composition of samples used in spray drying method

| Stosunek lek : polimer | Ilość losartanu potasu (mg) | Objętość wody destylowanej (ml) | Ilość suchej masy Eudragit L 100-55 (mg) | Ilość gotowej zawiesiny Eudragit L 100-55 (mg) | Ilość cytrynianu trietylu (µl) * |       |       | Ilość talku (mg) |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|--|----------------------------------|-------|-------|------------------|
|                        |                             |                                 |  |  | 10%                              | 20%   | 30%   |                  |
| 1 : 1                  | 200,0                       | 100,0                           | 200,0                                    | 676,0  | 35,4                             | 70,9  | 106,3 | 4,0              |
| 1 : 2                  | 200,0                       | 100,0                           | 400,0                                    | 1351,0   | 53,2                             | 106,3 | 159,5 | 6,0              |

\* za gęstość cytrynianu trietylu uznano 1,14 g/cm<sup>3</sup>

### Ocena morfologii uzyskanych mikrosfer

Morfologia i wielkość mikrosfer oceniane były z użyciem mikroskopu optycznego MT4300H (MEIJI) z kamerą mikroskopową Moticam 3. Zdjęcie tabletki ODT z mikrosferami zawierającymi losartan potasu w przekroju wykonano w mikroskopie stereoskopowym SMZ171 (Motic). Średnica i powierzchnia cząstek mierzone były za pomocą oprogramowania Motic Images Plus 2.0.

### Sporządzanie ODTs zawierających mikrosfery z losartanem potasu

Tabletki rozpadające się w jamie ustnej o masie 100 mg wykonano metodą tabletkowania bezpośredniego w tabletkarce uderzeniowej AR 400 (Erweka, Niemcy) pod naciskiem 5 N z użyciem stempli o średnicy 6 mm. Pojedyncza tabletka zawierała: mikrosfery z losartanem potasu (20 mg), krospowidon (20 mg), sorbitol (20 mg), Avicel

PH-101 (38 mg) i stearynian magnezu (2 mg). Dla każdego stosunku lek : polimer wykonano trzy serie tabletek po 40 sztuk.

### Kontrola jakości tabletek

Otrzymane tabletki oceniano zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej X (FPX) dla tej postaci leku pod kątem: wyglądu tabletek i pomiaru ich wielkości (średnicę i grubość dowolnie wybranych 5 tabletek zmierzono suwmiarką z dokładnością 0,1 mm), jednolitości masy pojedynczej tabletki (zważono 20 losowo wybranych tabletek jednej serii i określono średnią arytmetyczną masy tabletki), czasu rozpadu tabletek (w trzech rurkach statywu z koszykiem umieszczono po jednej tabletki i obciążono cylindrycznym krążkiem; jako płyn do badania czasu rozpadu zastosowano roztwór chlorku sodu buforowany fosforanami o pH = 6,8, utrzymywany w temperaturze 37 ± 2°C [6]), odporności tabletek niepowlekanych na ścieranie (20 wybranych tabletek przetaczano we friabilatorze – 100 obrotów, 4 minuty – a następnie delikatnie odpylano i obliczano procentowy ubytek masy), odporności tabletek na zgniatanie (tabletkę umieszczano między szczękami twardościomierza).

### Badanie kinetyki uwalniania substancji czynnej z tabletek

Badanie dostępności farmaceutycznej prowadzono według FPX [6] w aparacie łopatkowym przy szybkości

obrotów 50/min, w temperaturze 37 ± 0,5°C, w dwóch etapach: przez 120 min w 0,1 M roztworu kwasu solnego (HCl), następnie przez 210 min w sztucznym soku jelitowym o pH = 6,8. W gilzie aparatu umieszczono 900 ml 0,1 M HCl jako płynu akceptorowego. Następnie w płynie akceptorowym umieszczano po jednej tabletki – pomiar wykonano dla 6 tabletek zawierających mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 1 i dla 6 tabletek zawierających mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 2 – i w odstępach czasu po 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 i 120 min pobierano po 3 ml roztworu badanego, jednocześnie uzupełniając roztwór w gilzie 3 ml 0,1 M HCl. Po upływie 120 min uwalniania leku z tabletek w 0,1 M HCl pozostałość tabletki przenoszono do 900 ml sztucznego soku jelitowego o pH = 6,8 i kontynuowano uwalnianie leku. Pobierano po 3 ml roztworu badanego w odstępach czasowych po 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 i 210 min, uzupełniając roztwór w gilzie 3 ml sztucznego soku jelitowego o pH = 6,8.



Zawartość losartanu potasu w uzyskanych próbkach mierzono spektrofotometrycznie przy długości fali 254 nm. Z krzywej wzorcowej wyznaczono stężenie losartanu potasu i wyznaczono współczynnik Q (procent uwolnionego leku z tabletki). Wartości przedstawiono jako średnią dla każdego punktu czasowego.

### Analiza statystyczna

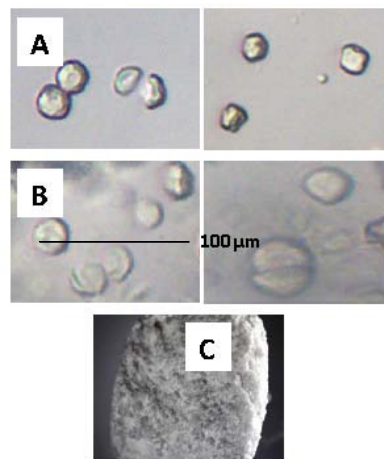
Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 10.1 (StatSoft; Statistica, Tulsa, OK, USA). W pracy porównano czas rozpadu tabletek zawierających mikrosfery z substancją leczniczą i Eudragitem L 100-55 obu stosunków lek : polimer oraz szybkości uwalniania losartanu potasu z mikrosfer zawartych w tabletkach. Ocenę zgodności rozkładu z rozkładem normalnym przeprowadzono testem Shapiro-Wilka. Dla danych o rozkładzie normalnym przeprowadzono test parametryczny t-Studenta, natomiast przy braku normalnego rozkładu stosowano test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Jako istotne statystycznie przyjmowano te wartości, dla których  $p < 0,05$ .

Uzyskane profile uwalniania losartanu potasu porównywano przez obliczenie współczynników podobieństwa i różnicy ( $f_1$ ,  $f_2$ ), stosując następujące równania [14,15]:  
1)  $f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$ ,  
2)  $f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$ ,  
gdzie  $n$  oznacza liczbę próbek,  $R_t$  i  $T_t$  są indywidualnym lub średnim procentem uwolnionej substancji w każdym punkcie czasowym dla, odpowiednio, profilu referencyjnego i testowego. Czynniki  $f_1$  i  $f_2$  porównują bezpośrednio różnicę między procentowym uwalnianiem leku na jednostkę czasu dla dwóch produktów. Jeśli wartości współczynnika  $f_1$  wynoszą do 15 (0–15), a współczynnika  $f_2$  są większe niż 50 (50–100), obserwuje się identyczność lub równoważność obu profili.

## WYNIKI

### Morfologia uzyskanych mikrosfer

W pracy jako plastyfikator zastosowano cytrynian trietylu. Do oceny wpływu plastyfikatora na morfologię, wielkość i wydajność procesu suszenia rozpyłowego zastosowano ilości: 10, 20 i 30% (tab. II). Największą wydajność procesu suszenia zaobserwowano w przypadku stosowania cytrynianu trietylu w ilości 20%. Zwiększenie ilości plastyfikatora wpływa korzystnie na morfologię mikrosfer (bardziej kulisty kształt), dlatego w dalszych etapach pracy zastosowano plastyfikator w ilości 30%. Rycina 1 przedstawia zdjęcia mikroskopowe uzyskanych mikrosfer o stosunku lek : polimer 1 : 1 (ryc. 1A) i 1 : 2 (ryc. 1B). W tabeli III opisano morfologię otrzymanych mikropostaci w zależności od zastosowanego stosunku lek : polimer.



Ryc. 1. Mikrosfery z 30% zawartością cytrynianu trietylu (A – stosunek lek : polimer 1 : 1; B – stosunek lek : polimer 1 : 2; mikroskop optyczny MEIJI MT4300H, powiększenie 100 x; C – przekrój tabletki ODT z mikrosferami o stosunku 1 : 1; mikroskop stereoskopowy, powiększenie 20 x).

Fig. 1. Microspheres with 30% triethyl citrate (A – 1:1 drug:polymer ratio; B – 1:2 drug:polymer ratio; MEIJI MT4300H light microscope, 100 x magnification; C – cross-section image through ODT containing microspheres with 1:1 drug:polymer ratio; stereoscopic microscope, 20 x magnification).

### Kontrola jakości ODTs zawierających mikrosfery z losartanem potasu

Otrzymane tabletki spełniały normy wyglądu, wielkości i jednolitości masy stawiane przez FPX. Według FPX odchylenie standardowe (*standard deviation* – SD) dla masy pojedynczej tabletki w zakresie 81–249 g nie może przekraczać 7,5%. W tabeli IV przedstawiono analizowane parametry jakościowe uzyskanych ODTs. Czas rozpadu tabletek według Farmakopei Europejskiej nie może przekraczać 3 min [38]. W badaniu ścieralności ubytek masy tabletek nie może przekroczyć 1% według FPX. Z kolei tabletki można uznać za odporne na zgniatanie, jeżeli współczynnik twardości  $T$  jest większy od  $98 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  [3]. Wszystkie analizowane tabletki spełniają normy w zakresie czasu rozpadu, ścieralności i odporności na zgniatanie. Rycina 1C ilustruje przekrój otrzymanej tabletki zawierającej mikrosfery z losartanem potasu o stosunku 1 : 1.

### Badanie kinetyki uwalniania losartanu potasu z mikrosfer w badanych tabletkach

Rycina 2 obrazuje profile uwalniania losartanu potasu z tabletek zawierających odpowiednio mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2. Badanie zostało wykonane dla 6 tabletek każdego stosunku w każdym płynie akceptorowym. Wyniki przedstawiono jako średnie wartości  $Q$ .

W 0,1 M HCl maksymalna ilość losartanu potasu (20,92%) uwolniła się w czasie 60 min. Podczas kontynuacji procesu uwalniania w sztucznym soku jelito-





**Tabela II.** Wpływ ilości plastyfikatora na morfologię mikrosfer z losartanem potasu  
**Table II.** Impact of plasticizer on morphology of microspheres containing losartan potassium

| Ilość plastyfikatora (%) <sup>*</sup> | Masa produktu (mg) | Wydajność procesu (%) | Wielkość cząstek (μm) | Morfologia mikrosfer  |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 10                                    | 131,0              | 29,51                 | 7,73–33,26            | przewaga kulistych struktur, pojedyncze formy o nieregularnym kształcie     |
| 20                                    | 201,0              | 41,55                 | 5,51–33,06            | bardzo dużo cząstek o kulistym kształcie, większe formy o kształcie owalnym |
| 30                                    | 192,0              | 36,66                 | 6,12–34,69            | bardzo dużo kulistych struktur, pojedyncze struktury owalne                 |

\* % zawartość plastyfikatora względem suchej masy całej mieszaniny

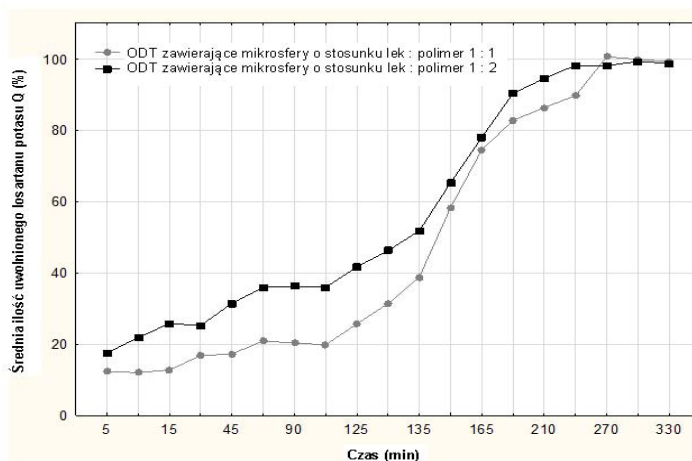
**Tabela III.** Morfologia mikrosfer o stosunkach lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2  
**Table III.** Morphology of microspheres with 1:1 and 1:2 drug:polymer ratios

| Stosunek lek : polimer | Masa produktu (mg) | Wydajność procesu (%) | Wielkość cząstek (μm) | Morfologia mikrosfer   |
|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| 1 : 1                  | 221,0              | 42,18                 | 5,51–33,06            | przewaga małych, kulistych cząstek, nieliczne struktury o większych rozmiarach i kształcie owalnym |
| 1 : 2                  | 348,0              | 44,27                 | 6,19–35,83            | duża ilość małych cząstek o kulistych kształtach, większe cząstki o bardziej owalnym kształcie     |

**Tabela IV.** Wyniki oceny jakościowej otrzymanych ODTs z mikrosferami  
**Table IV.** Results of qualitative evaluation of obtained ODTs containing microspheres

| Parametry jakościowe         | Stosunek lek : polimer 1 : 1 | Stosunek lek : polimer 1 : 2 |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Masa (mg) śr. ± SD           | 0,100 ± 0,007                | 0,100 ± 0,007                |
| Grubość (mm) śr. ± SD        | 4,12 ± 0,206                 | 4,22 ± 0,211                 |
| Twardość (N/m <sup>2</sup> ) | 114 x 10 <sup>4</sup>        | 98,2 x 10 <sup>4</sup>       |
| Ścieralność (%)              | 0,3 ± 0,038                  | 0,25 ± 0,018                 |
| Czas rozpadu (s)             | 63 ± 5,033 <sup>*</sup>      | 78 ± 4,359                   |

SD – odchylenie standardowe; \* różnica znamionowa statystycznie przy p < 0,05



**Ryc. 2.** Profile uwalniania losartanu potasu z ODTs zawierających mikrosfery o stosunku lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2. Ilość uwolnionego losartanu przedstawiono jako średnią wartość Q (%) z wyników uzyskanych z badania 6 tabletek.

**Fig. 2.** Release profiles of losartan potassium from ODTs containing microspheres with 1:1 and 1:2 drug:polymer ratios. Amount of released losartan is presented as mean value of Q (%) out of 6 tablets.



wym o pH = 6,8 nastąpiło całkowite uwolnienie substancji leczniczej w ciągu 270 min.

W przypadku mikrosfer o stosunku losartan : Eudragit 1 : 2 w 0,1 M HCl maksymalna ilość (36,26%) losartanu potasu uwolniła się w czasie 90 min. Dalsze uwalnianie w sztucznym soku jelitowym o pH = 6,8 pozwoliło określić ilość uwolnionej substancji czynnej po 300 min na poziomie 99,43%.

Stwierdzono, że profile uwalniania losartanu potasu z mikrosfer zawartych w ODTs do kwasu solnego w zależności od stosunku lek : polimer są znamienne statystycznie różne ( $f_1 = 57,58$ ,  $f_2 = 47,76$ ). Z kolei po przełożeniu tabletek do sztucznego soku jelitowego (pH = 6,8) profile uwalniania losartanu z mikrosfer o stosunkach lek : polimer 1 : 1 i 1 : 2 wykazywały nieznaczne podobieństwo ( $f_1 = 14,92$ ,  $f_2 = 52,90$ ).

## DYSKUSJA

Nowoczesne postacie leku są obecnie przedmiotem intensywnych badań klinicznych. Ważną grupę stanowią układy wielokompartментowe o przedłużonym uwalnianiu substancji leczniczej, do których można zaliczyć mikrosfery. W niniejszej pracy mikrosfery zawierające losartan potasu zostały wykorzystane do sporządzenia ODTs. Z uwagi na fakt, że wielu pacjentów, w tym pacjenci geriatryczni i z chorobami neurodegeneracyjnymi, ma trudności w polykaniu konwencjonalnych tabletek, ODTs mogą być dla nich dogodną doustną formą leku.

Mikrosfery zostały wytworzone techniką suszenia rozpyłowego z wykorzystaniem jako matrycy Eudragitu L 100-55, który rozpuszcza się w pH > 5,5, natomiast jest nierozpuszczalny w zakresie pH 2,0–5,5. W procesie optymalizacji suszenia stwierdzono, że najkorzystniejszymi warunkami tego procesu są: temperatura na wlocie 150°C, wydajność aspiratora 80%, wydajność pompy 10%. Mikrosfery powstałe przy takich warunkach charakteryzują się największym stopniem jednorodności kształtu i wielkości cząstek (ryc. 1). Takie warunki suszenia zapewniają również największą wydajność procesu. Podobne wyniki uzyskali Jankowski i wsp. [9], stosując jako polimer Eudragit L 30 D-55. Na morfologię mikrosfer wpływa znacząco temperatura na wlocie. Zbyt niska lub zbyt wysoka powoduje powstanie cząstek o dużej wielkości i bardziej nieregularnym kształcie. Año i wsp. [10] wykazali, że temperatura na wlocie odgrywa najważniejszą rolę w morfologii otrzymywanych mikrosfer i wydajności procesu suszenia rozpyłowego. Wyższa temperatura zdecydowanie przyspiesza parowanie wodnych roztworów polimerów oraz zmniejsza wilgotność cząstek, dzięki czemu nie dochodzi do przylegania mikrosfer do ścian komory.

Kolejnym, istotnym czynnikiem wpływającym na morfologię mikrosfer jest zawartość plastyfikatora, który przyczynia się do powstania sferycznych, niezlepiających się mikrocząstek o kulistym kształcie. W pracy zaobserwowano, że wzrost ilości cytrynianu trietylu w mieszaninie powoduje powstanie mikrocząstek o bardziej kulistym kształcie. Mikrosfery z 30% zawartością plastyfikatora

charakteryzowały się bardziej korzystną morfologią od mikrosfer sporządzonych z użyciem 20% cytrynianu trietylu oraz podobną wydajnością procesu i wielkością cząstek, dlatego zostały wykorzystane do dalszych analiz.

Wydajność procesu suszenia dla mikrosfer o obu analizowanych stosunkach lek : polimer (1 : 1 i 1 : 2) była podobna i wynosiła około 40%. Wzrost ilości polimeru w mikrosferach (przy stosunkach lek : polimer 1 : 3 i więcej) powoduje, że cząstki stają się bardziej nieregularne i większe. Esposito i wsp. [11] sporządzili mikrosfery z witaminą C, w których matrycę stanowił m.in. Eudragit L. Zauważono, że stężenie polimeru wpływa na kształt i wielkość cząstek, a za najbardziej korzystne uznano mikrosfery zawierające najmniejszą ilość Eudragitu L. Podobne wyniki uzyskali również Rizi i wsp. [12]. Kuliste kształty mikrosfer uzyskano przy niskiej zawartości polimeru, natomiast nieregularne, powyginane struktury, gdy zawartość Eudragitu L 100 była większa. Autorzy stwierdzili, że zwiększenie ilości polimeru w próbce powoduje interakcję polimer – polimer, co skutkuje powstaniem agregatów o większej średnicy i utrudnia formowanie małych, kulistych mikrosfer [12].

Otrzymane mikrosfery z losartanem potasu zostały podane tabletkowaniu w celu otrzymania ODTs. Ponieważ postacie ODTs rozpadają się w jamie ustnej, przy ich sporządzaniu należy zwrócić szczególną uwagę na maskowanie gorzkiego smaku. W tym celu stosuje się m.in. Eudragit EPO, który jako rozpuszczalny w pH < 5 nie rozpuszcza się w jamie ustnej. W niezmienionej formie przechodzi do soku żołądkowego, gdzie może nastąpić uwalnianie substancji leczniczej. We wcześniejszych badaniach Eudragit EPO został użyty do zamaskowania gorzkiego smaku bursztynianu sumatryptanu i chlorowodoru donepezylu [13,14]. Dodatkowo badania Yan i wsp. [14] wykazały, że zastosowanie w ODTs mikrosfer o dużych rozmiarach powoduje ich agregację, co przyczynia się do nieprzyjemnego, charakterystycznego uczucia w jamie ustnej. Istotnym parametrem dla ODTs jest czas rozpadu, który według Farmakopei Europejskiej powinien wynosić do 3 min, natomiast według Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) – 30 s. W naszej pracy uzyskaliśmy tabletki, które rozpadały się w czasie 63 i 78 s. W badaniach Li i wsp. [15] ODTs z mikrosferami zawierającymi bromowodorek skopolaminy rozpadały się w czasie 45 s. Natomiast ODTs zawierające mikrosfery z chlorowodorkiem donepezylu oraz polyplasdone NF i L-hydroksypropylocelulozę (obie substancje w ilości 10%) charakteryzowały się szybkim rozpadem zarówno in vitro, jak i in vivo (odpowiednio 15,5 s i 19,8 s) [14].

Do wytworzenia ODTs wykorzystaliśmy m.in. krospowidon – poprzecznie sieciowaną odmianę poliwidonu, który został użyty jako superdezintegrant; sorbitol, który pełni rolę środka wiążącego i wypełniającego; Avicel PH-101, pełniący dodatkową funkcję rozsadzającą, oraz stearynian magnezu jako substancję poślizgową [16]. W badaniach Velasquez i wsp. [17] wykonano ODTs z dodatkiem i bez dodatku krospowidonu, wy-



kazując, że krospowidon nie wpływa na właściwości fizyczne tabletek ani na profil uwalniania substancji czynnej, który w obu przypadkach był podobny.

W niniejszej pracy proces uwalniania losartanu potasu z mikrosfer zawartych w ODTs przeprowadzono w 0,1 M HCl przez 120 min, następnie kontynuowano badanie w sztucznym soku jelitowym o pH = 6,8 przez 210 min. Z rozpuszczalności użytego polimeru wynika, iż mikrosfery powinny całkowicie uwolnić losartan potasu w sztucznym soku jelitowym, nie uwalniając leku w środowisku soku żołądkowego. Zaobserwowaliśmy jednak, że w 0,1 M HCl następuje częściowe uwalnianie losartanu potasu (mikrosfery 1 : 1 – 20,92% losartanu; mikrosfery 1 : 2 – 36,26% losartanu), co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [18]. Przepuszczalnie może to wynikać z interakcji między substancją czynną a zastosowanym polimerem. Zgodnie z FPX z postaci dojelitowej dopuszczalne jest uwolnienie 10% substancji czynnej w 0,1 M HCl, zatem zaproponowana przez nas postać ODTs z mikrosferycznym losartanem nie spełnia tego kryterium. Może być natomiast uznana za postać leku o jednoczesnym szybkim i przedłużonym uwalnianiu. Wynik analizy współczynników podobieństwa i różnicy  $f_1$  i  $f_2$  wskazuje, że dla mikrosfer z Eudragitem L 100-55 1 : 2 uwolniła się zdecydowanie większa ilość losartanu potasu do kwasu solnego niż dla mikrosfer z Eudragitem o stosunku 1 : 1. Po przeniesieniu tabletek do sztucznego soku jelitowego o pH = 6,8

zaobserwowano dalsze, stopniowe uwalnianie losartanu potasu. Dla tabletek z mikrosferami 1 : 1 całkowita ilość leku uwolniła się w ciągu 270 min od czasu rozpoczęcia uwalniania w kwasie solnym. Dla tabletek z mikrosferami 1 : 2 w czasie 300 min uwolniło się 99,43% substancji leczniczej. Przyczyną takiego profilu uwalniania losartanu potasu, zarówno w kwasie solnym, jak i w soku jelitowym, może być degradacja części mikrosfer podczas procesu tabletkowania. Podobny wniosek wynika z badań Rizi i wsp. [12], którzy stwierdzili, że właściwości morfologiczne mogą bezpośrednio wpływać na uwalnianie leku z mikrosfer.

## WNIOSKI

Niniejsza praca potwierdza skuteczność suszenia rozpyłowego jako metody otrzymywania mikrosfer z losartanem potasu. Określenie optymalnych warunków procesu suszenia oraz dobór odpowiedniej ilości polimeru i plastyfikatora pozwalają otrzymać mikrosfery o korzystnej morfologii oraz wielkości cząstek. Trwają intensywne badania nad wykorzystaniem mikrosfer jako postaci pośredniej, np. do wytworzenia tabletek rozpadających się w jamie ustnej. Możliwość stosowania tak wyspecjalizowanej technologii prowadzi do ciągłego udoskonalania postaci leku, co w konsekwencji może skutkować akceptacją nowych form leków na rynku farmaceutycznym.

### Author's contribution

Study design – B. Sarecka-Hujar, K. Łyczak, R. Balwierz, A. Jankowski  
Data collection – B. Sarecka-Hujar, K. Łyczak  
Data interpretation – B. Sarecka-Hujar, K. Łyczak, R. Balwierz, A. Jankowski  
Statistical analysis – B. Sarecka-Hujar  
Manuscript preparation – B. Sarecka-Hujar, K. Łyczak, R. Balwierz, A. Jankowski  
Literature research – B. Sarecka-Hujar, K. Łyczak, R. Balwierz

## PIŚMIENNICTWO

1. Płaczek M., Jacyna J., Sznitowska M. Pozajelitowe formy leków o przedłużonym działaniu. Część II. Mikrosfery i implanty do wstrzykiwań. *Pol. Merk. Lek.* 2014; 36(211): 54–58.
2. Balwierz R., Jankowski A. Znaczenie mikrosfer we współczesnej terapii oraz ich otrzymywanie metodą suszenia rozpyłowego. *Farm. Pol.* 2013; 69(6): 375–382.
3. Elwerfalli A.M., Ghanchi Z., Rashid F., Alany R.G., ElShaer A. New Generation of Orally Disintegrating Tablets for Sustained Drug Release: A Propitious Outlook. *Curr. Drug Deliv.* 2015; 12(6): 652–667.
4. Velmurugan S., Sundar V. Oral disintegrating tablets: An overview. *IJCPS* 2010; 1(2): 1–12.
5. Enteric & GI targeting formulations. [W:] Felisiak T. red. Eudragit® application guidelines. Darmstadt: Engelhardt und Bauer Druck – und Verlagsgesellschaft mbH; 2009: 15.
6. *Farmakopea Polska*. T. 1. Wyd. X. Lumina Grupa Wydawnicza. Warszawa 2014, s. 385–388, 390–391, 395–397.
7. Moore J.W., Flanner H.H. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. *Pharm. Technol.* 1996; 20(6): 64–75.
8. Costa P., Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001; 13(2): 123–133.
9. Jankowski A., Balwierz R., Marciniak D., Łukowiec D., Pluta J. Influence of spray drying manufacturing parameters on quality losartan potassium microspheres. *Acta Pol. Pharm.* 2014; 71(5): 833–841.
10. Año G., Esquisabel A., Pastor M., Talavera A., Cedrè B., Fernández S., Sifontes S., Aranguren Y., Falero G., García L., Solís R.L., Pedraz J.L. A new oral vaccine candidate based on the microencapsulation by spray-drying of inactivated *Vibrio cholerae*. *Vaccine* 2011; 29(34): 5758–5764, doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.098.
11. Esposito E., Cervellati F., Menegatti E., Nastruzzi C., Cortesi R. Spray dried Eudragit microparticles as encapsulation devices for vitamin C. *Int. J. Pharm.* 2002; 242(1–2): 329–334.
12. Rizi K., Green R.J., Donaldson M., Williams A.C. Production of pH-responsive microparticles by spray drying: investigation of experimental parameter effects on morphological and release properties. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100(2): 566–579, doi: 10.1002/jps.22291.
13. Sheshala R., Khan N., Darwis Y. Formulation and Optimization of orally disintegrating tablets of sumatriptan succinate. *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59(8): 920–928.
14. Yan Y.D., Woo J.S., Kang J.H., Yong C.S., Choi H.G. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33(8): 1364–1370.
15. Li F.Q., Yan C., Bi J., Lv W.L., Ji R.R., Chen X., Su J.C., Hu J.H. A novel spray-dried nanoparticles-in-microparticles system for formulating scopolamine hydrobromide into orally disintegrating tablets. *Int. J. Nanomedicine* 2011; 6: 897–904, doi: 10.2147/IJN.S17900.
16. *Farmacja stosowana*. Red. S. Janicki, A. Fiebig, M. Sznitowska. Wyd. Lekarskie PZWL. Warszawa 2008.
17. de Arce Velasquez A., Ferreira L.M., Stangarlin M.F., da Silva C.B., Rolim C.M., Cruz L. Novel Pullulan-Eudragit® S100 blend microparticles for oral delivery of risedronate: formulation, in vitro evaluation and tableting of blend microparticles. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2014; 38: 212–217, doi: 10.1016/j.msec.2014.02.003.
18. Bhadra S., Prajapati A.B., Bhadra D. Development of pH sensitive polymeric nanoparticles of erythromycin stearate. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2016; 8(2): 135–140, doi: 10.4103/0975-7406.171691.