

KAPSULIŲ SU DIKLOFENAKO NATRIO DRUSKA MODELIAVIMAS IR KOKYBĖS VERTINIMAS

Laura Paškevičiūtė², Asta Marija Inkėnienė^{1,2}, Kristina Ramanauskienė²

¹*Kauno kolegijos Medicinos fakulteto Farmakoteknikos katedra,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Klinikinės farmacijos katedra*

Raktažodžiai: diklofenako natrio druska, pagalbinės medžiagos, suirimo testas, tirpimo testas, natrio karboksimecilceliuliozė.

Santrauka

Diklofenako natrio druska yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, sunkiai tirpstantis vandenyje. Aktualu pagaminti negreito tirpimo kapsules su diklofenako natrio druska, padedančias išvengti dirginančio poveikio virškinamojo trakto gleivinei ir užtikrinti diklofenako druskos tirpumą virškinamojo kanalo skysčiuose. Mūsų tyrimams pasirinkta farmacinė forma kapsulės yra viena iš plačiausiai vartojamų geriamųjų farmacinių formų. Gaminant kietąją farmacinę formą, svarbu parinkti tinkamas pagalbinės medžiagos, kurios užtikrintų tinkamą vaistinės medžiagos tirpimo kinetiką. Kapsuliuojamojo mišinio užpildui naudotas mikrokristalinės celiuliozės ir silicio dioksido mišinys (Prosolv SMCC™ 50), D-manitolis ir D-(+)-gliukozė. Natrio karboksimecilceliuliozė kapsuliuojamojo mišinio gamyboje naudota kaip vaistinės medžiagos atpalaidavimą ilginanti medžiaga. Suirimo ir tirpimo testai atlikti naudojantis Europos farmakopėjoje (Ph. Eur.) pateiktomis tyrimo metodikomis. Diklofenako natrio druskos kiekis nustatytas spektrofotometrinio metodu. Pagamintos devynių sudėčių kapsulės, turinčios skirtingą natrio karboksimecilceliuliozės kiekį (0-35%), siekiant pailginti veikliosios medžiagos atpalaidavimo laiką. Tyrimo rezultatai parodė, kad natrio karboksimecilceliuliozė yra tinkama pagalbinė medžiaga, siekiant pailginti kapsulės veikliosios medžiagos atpalaidavimo laiką. Diklofenako natrio druskos atpalaidavimo ir kapsulių suirimo laikas priklauso nuo natrio karboksimecilceliuliozės kiekio kapsulėje.

Įvadas

Diklofenakas priklauso nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) grupei [1]. Šios grupės vaistai mažina skausmą, karščiavimą bei uždegimą. NVNU blokuoja ciklooksigenazių sintezę, todėl mažėja uždegiminių mediatorių išsiskyrimas, o skausmas malšinamas greitai ir efektyviai. Svarbiausios šiame procese yra dvi ciklooksigenazės formos – tai ciklooksigenazė-1 (COX-1) ir ciklooksigenazė-2 (COX-2) [2]. COX-1 dalyvauja prostaglandinų sintezėje, todėl šio fermento sintezės blokavimas slopina bikarbonatų sekreciją ir skrandžio gleivių gamybą, mažina virškinamojo kanalo gleivinės kraujotaką ir epitelio proliferaciją, slopina trombocitų agregaciją, blogina inkstų kraujotaką. Siekiant sumodeliuoti geriamąsias kapsules su diklofenako natrio druska, reikia atsižvelgti į tai, kad dėl šios medžiagos poveikio virškinimo kanalui didėja opų išsivystymo rizika bei galimas kraujavimas iš jų. Diklofenako natrio druska pagal vaistinių medžiagų biofarmacinę klasifikacijos sistemą (BKS) priklauso 2 klasei medžiagų, kurios pasižymi blogu tirpumu ir geru skvarbumu per biologines membranas [3]. Mokslinėje literatūroje 2 klasės vaistai pagal BKS vadinami „blogai tirpiais“ dėl jų mažo tirpumo skrandžio terpėje [4,5], tačiau šie vaistai gali visiškai ištirpti plonosios žarnos skysčiuose. Diklofenako natrio praktiškai netirpsta vandenyje (~3,6 µg/ml), bet tirpsta žarnyno skystyje (~26 mg/ml). Aktualu pagaminti pailginto atpalaidavimo kapsules su diklofenako natrio druska, kad būtų užtikrintas diklofenako druskos tirpumas virškinamojo kanalo skysčiuose ir išvengta dirginančio poveikio dėl per trumpą laiką iš vaisto formos atpalaiduojamos didelės vaistinės medžiagos koncentracijos (85 proc. ir daugiau/15 min). Svarbus kietų farmacinių formų modeliavimo etapas yra formos kategorijos parinkimas. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad farmacinė forma ir pasirinktos pagalbinės medžiagos daro įtaką vaistinės medžiagos biologiniam pasisavinimui [6]. Mūsų tyrimams pasirinkta farmacinė forma – kapsulės yra viena iš plačiausiai vartojamų geriamųjų farmacinių formų. Gaminant kietąją farmacinę formą, svarbu parinkti

tinkamas pagalbinės medžiagos, kurios užtikrintų tinkamą vaistinės medžiagos tirpimo kinetiką. Kapsuliuojamojo mišinio sudėtyje užpildui naudotas mikrokristalinės celiuliozės ir silicio dioksido mišinys, D-manitolis arba D-(+)-gliukozė. Natrio karboksimetilceliuliozė kapsuliuojamojo mišinio gamyboje naudota kaip vaistinės medžiagos atpalaidavimą ilginanti medžiaga.

Šio darbo tikslas – sumodeliuoti kapsules su diklofenako natrio druska ir įvertinti pagalbinių medžiagų poveikį vaistinės medžiagos tirpimo kinetikai iš farmacinės formos.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Suirimo testas. Kapsulių suirimo laikas nustatytas remiantis Ph. Eur. 2.9.1 metodika. Suirimo laikui nustatyti naudotas aparatas ADINT-2, MRC LTD. Suirimo terpė – 0,1 M vandenilio chlorido rūgšties tirpalas, temperatūra 37±0,5 °C, stebima 30 min.

Tirpimo testas. Atliktas mentiniu prietaisu (Ph. Eur. 2.9.3.). Tirpimo terpė – išgrynintas vanduo, tūris 500 ml, mentės apsisukimų dažnis iki 100 aps/min. Terpės tempera-

tūra palaikoma 37±0,5 °C. Mėginiai imti po 15, 30, 45, 60, 75 ir 90 min. po 1 ml, pakeičiant išimtą kiekį šviežia tirpimo terpe. Išsiskyres diklofenako natrio kiekis nustatomas 1 ml mėginio praskiedžiant iki 25 ml ir matuojant absorbciją 275 nm bangos ilgyje Agilent 8453 UV-Vis spektrofotometru. Diklofenako koncentracija nustatyta pagal sudarytą kalibracinę kreivę.

Masės vienodumo testas. Tiriamosios kapsulės pasveriamos ir nustatoma vidutinė 1 kapsulės masė (Ph. Eur. 2.9.5). Sveriami 1 kapsulė, išberiamas jos turinys ir pasveriamas kapsulių apvalkalas. Apskaičiuojama turinio masė, t.y. skirtumas tarp kapsulės masės ir apvalkalo masės. Tokia procedūra taikoma kiekvienai modeliuojamai kapsulei. Leistinas nuokrypis 300 mg kapsulėms yra 7,5 procento.

Hausner santykio ir Carr's indekso rodiklių nustatymas. Hausner santykis išreiškiamas santykiu tarp miltelių tūrio ir sutankintų miltelių tūrio. 1 lentelėje parodyta, kaip Hausner santykis ir Carr's (suspaudžiamumo) indeksas charakterizuoja miltelių birumą [7].

Carr's indeksas apskaičiuojamas pagal formulę:

$$C = 100 \frac{V_B - V_T}{V_B}, \text{ kur } V_B - \text{laisvasis miltelių tūris;} \\ V_T - \text{sutankintų miltelių tūris.}$$

Statistinė analizė. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS Statistics 20 programinę įrangą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Pirmajame tyrimų etape buvo pasirinktos pagalbinės medžiagos kapsulių turinio modeliavimui. Pagalbinės medžiagos pasirinktos kaip priemonė, padedanti sumodeliuoti farmacinę formą ir užtikrinanti kokybišką vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš formos [8]. Sumodeliuotų kapsulių sudėtis pateikiama 2 lentelėje.

1 lentelė. Miltelių birumo vertinimas pagal Hausner koeficientą ir Carr's indeksą.

Miltelių birumas	Hausner koeficientas	Carr's indeksas
Puikus	1 - 1,11	<10
Geras	1,12 – 1,18	11 – 15
Tinkamas	1,19 – 1,25	16 - 20
Neblogas	1,26 – 1,34	21 - 25
Blogas	1,34 – 1,45	26 - 31
Labai blogas	1,46 – 1,59	32 - 37

2 lentelė. Kapsulių su diklofenako natrio druska sudėtis.

Grupė	Tiriamasis pavyzdys	Diklofenako natrio druska (mg)	Natrio karboksimetilceliuliozė (mg)	D-(+)-gliukozės monohidratas	D-manitolis	Prosolv SMCC™ 50 (mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas)	Bendroji masė, mg
I gr.	N1	100	50	0	0	150	300
	N2	100	75	0	0	125	300
	N3	100	90	0	0	110	300
	N4	100	105	0	0	95	300
II gr.	N5	100	90	110	0	0	300
	N6	100	90	0	110	0	300
III gr.	N7	100	0	200	0	0	300
	N8	100	0	0	200	0	300
	N9	100	0	0	0	200	300

Pagaminti kapsuliuojamieji mišiniai suskirstyti į tris grupes (2 lentelė). Į kiekvieną kapsuliuojamąjį mišinį įberiama 100 mg diklofenako natrio druskos ir 200 mg pagalbinių medžiagų. Siekiant užtikrinti tinkamą miltelių mišinio birumą ir tikslų dozavimą į kapsules, kapsuliuojamojo mišinio užpildui naudota gliukozė, manitolis ir mikrokristalinės celiuliozės mišinys. Veikliosios medžiagos atpalaidavimui lėtinti naudota natrio karboksimetilceliuliozė [9, 10].

Miltelių birumas yra pagrindinis reikalavimas kietų farmacinių formų vaistų gamybos procesui. Miltelių birumo įvertinimui nustatytas milteliams būdingas Carr's indeksas ir Hausner santykis. Šie rodikliai apibūdina medžiagų birumą [12]. Birumas yra svarbus kapsuliuojamojo mišinio kokybės vertinimo kriterijus, nuo jo priklauso tikslus mišinio dozavimas į kapsules. Tyrimo rezultatai pateikti 1 ir 2 paveiksluose.

Tyrimų rezultatai parodė, kad diklofenako natrio druska pasižymi blogu birumu, nustatytas Carr's indeksas 29, o Hausner santykis – 1,4, todėl pagalbinių medžiagų naudojimas yra būtinas, siekiant pagaminti

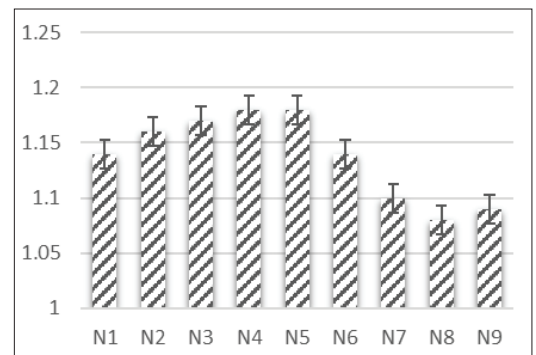
3 lentelė. Kapsulių su 100 mg diklofenako natrio druska kokybės rodikliai.

Miltelių mišinių grupė	Kapsulių serija	Pripildymo kokybė	Vidutinė masė (g)			Suirimo laikas (min.) Terpė HCl		
			1	2	3	1	2	3
I gr.	N1	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,303	0,301	0,304	18	16	17
	N2	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,291	0,295	0,293	20	18	19
	N3	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,298	0,304	0,2	22	21	22
	N4	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,303	0,291	0,302	26	27	26
II gr.	N5	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,293	0,296	0,290	16	18	19
	N6	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,298	0,299	0,297	15	17	19
III gr.	N7	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,295	0,294	0,290	3	4	4
	N8	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,297	0,294	0,291	5	4	5
	N9	Masė biri, kapsulė pripildoma pilna	0,294	0,291	0,290	5	5	5

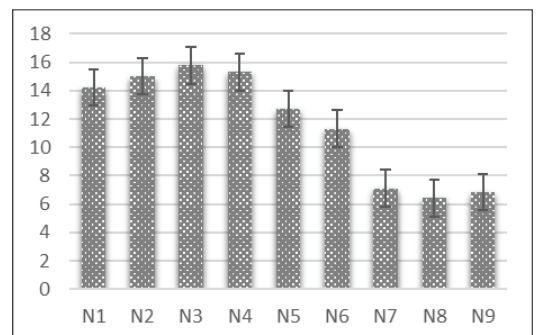
tinkamo birumo kapsuliuojamuosius mišinius. Pagal Hausner santykį ir Carr's indeksą, puikiu birumu pasižymi N7-N9 kapsuliuojamieji miltelių mišiniai (1,2 pav). Miltelių mišiniams, kurių sudėtyje yra natrio karboksimetilceliuliozės (N1-N6), būdingas geras birumas. Apibendrinant galima teigti, kad visų miltelių mišinių birumas neturėtų daryti neigiamos įtakos kapsuliuojamojo proceso.

Pagamintų kapsulių kokybę vertinta pagal šiuos parametrus: masės vienodumas, suirimo laikas, iš kapsulės išsiskyręs vaistinės medžiagos kiekis (tirpimo testas). 3 lentelėje pateikti duomenys parodė, kad kapsulių masės vienodumo rodikliai yra panašūs. Galima teigti, kad pasirinktos pagalbinės medžiagos ir jų kiekiai užtikrina tikslų kapsuliuojamojo mišinio dozavimą į kapsules.

Kitame tyrimų etape vertintas kapsulių suirimas ir tirpimas. Tirpimo ir suirimo testai *in vitro* yra svarbūs kapsulių kokybės vertinimo rodikliai. Remiantis šių testų rezultatais, galima prognozuoti modeliuojamų kapsulių biologinį pasisavinamumą. Suirimo testo rezultatai parodė (3 lentelė), kad kapsulės N7-N9 suyra greičiausiai (iki 5 min). Europos farmakopėja nurodo, kad nemonifikuoto



1 pav. Hausner santykio rezultatai.



2 pav. Carr's indekso nustatymo rezultatai.

veikimo kapsulės turi suirti per 30 min., todėl galima teigti, kad kapsulės N7-N9 atitinka keliamus reikalavimus [11]. Kapsulių, kurių sudėtyje yra pralanguojančių medžiagų (N1-N6), suirimo laikas tarpėje svyruoja nuo 15 iki 26 minučių. Nustatyti statistiškai reikšmingi I, II ir III miltelių grupių suirimo laiko skirtumai ($p < 0,05$). Tyrimo rezultatai parodė, kad pagalbinės medžiagos daro įtaką kapsulių suirimo laikui. Natrio karboksietilceliuliozė yra tinkamas komponentas modeliuoti pailginto veikimo farmacinės formuluotes [12].

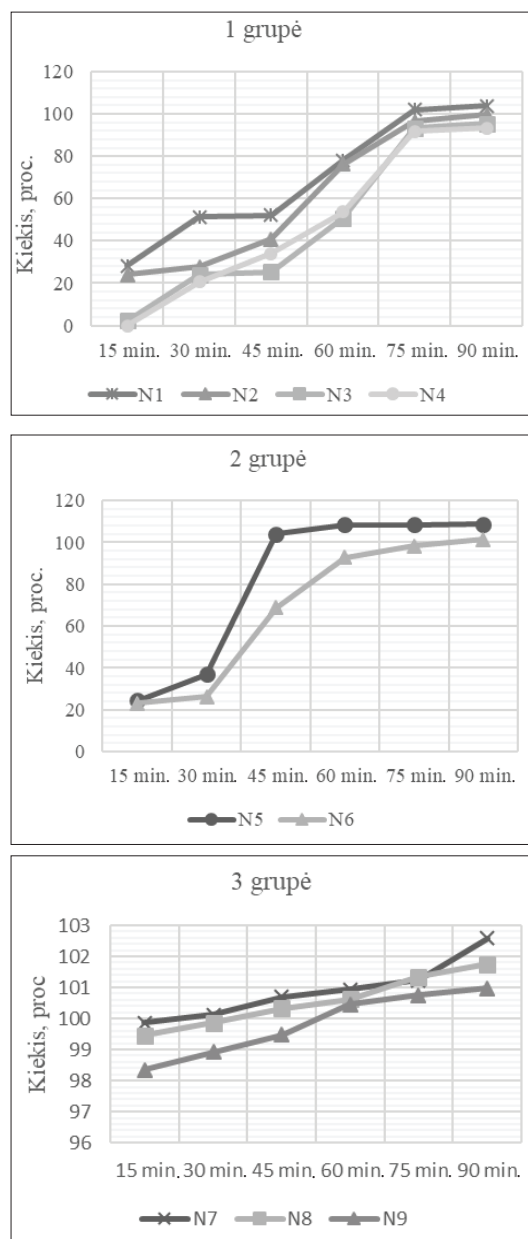
3 paveiksle pateikti tyrimo duomenys parodo, kad greičiausiai atpalaiduojama vaistinė medžiaga iš III grupės miltelių mišinių kapsulių, kurių sudėtyje nėra natrio karboksietilceliuliozės. Pagal tirpimo testo tyrimo rezultatus, šios grupės kapsulės galima priskirti labai greito tirpimo preparatams, nes per 15 minučių buvo atpalaiduota daugiau nei 85 proc. veikliosios medžiagos. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp III grupės kapsulių sudėties nėra ($p > 0,05$), todėl galima teigti, kad visi naudoti užpildai yra tinkami naudojimui. Eksperimentinių tyrimų metu nustatyta, kad didėjant natrio karboksietilceliuliozės kiekiui, vaistinės medžiagos išskyrimas iš kapsulių lėtėja. Nustatyta, kad 15-60 minučių intervale mažiausią kiekį diklofenako natrio druskos atpalaiduoja N3 ir N4 kapsulės, kurių sudėtyje natrio karboksietilceliuliozės yra 90 ir 105 mg. Iš visų I grupės kapsulių po 75 minučių atpalaiduojama daugiau nei 85 proc. veikliosios medžiagos. Nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp atpalaiduoto kiekio diklofenako natrio druskos iš I grupės kapsulių po 90 minučių ($p > 0,05$), tačiau nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp N1, N2 ir N3, N4 15-60 minučių laiko intervale ($p < 0,05$). Iš II grupės kapsulių vaistinės medžiagos atpalaidavimas vyksta greičiau, nei iš I grupės. Iš kapsulių N5 veikliosios medžiagos per 85 proc. atpalaiduojama po 1 valandos, o iš kapsulių N6 – po 75 minučių. Po 15 ir po 90 minučių statistiškai reikšmingo skirtumo tarp N5 ir N6 kapsulių nenustatyta ($p > 0,05$), tačiau po 30 minučių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Tyrimų rezultatai parodė, kad vaistinės medžiagos atpalaidavimo kinetika priklauso ne tik nuo natrio karboksietilceliuliozės kiekio, bet ir nuo pasirinkto užpildo. Kai kapsulių užpildas yra Prosolv SMCC™ 50, gliukozė ar D-manitolis, sumodeliuotos kapsulės pasižymi labai greitu tirpimu, nes po 15 minučių atpalaiduojama daugiau nei 85 proc. veikliosios medžiagos [4].

Gaminant pailginto atpalaidavimo kapsules su diklofenako natrio druska, užpildui geriau naudoti mikrokristalinės celuliozės mišinį, taip užtikrinant tolygų vaistinės medžiagos atpalaidavimą ir tirpumą fiziologiniuose skysčiuose 1,5 val. laikotarpiu, kai natrio karboksietilceliuliozė sudaro 30 proc. nuo bendrosios kapsulės masės.

Išvados

1. Pasirinktos pagalbinės medžiagos užtikrino miltelių mišinio tinkamas technologines savybes ir tikslių dozavimą į kapsules. Natrio karboksietilceliuliozė yra tinkamas komponentas modeliuoti kapsules su diklofenako natrio druska, kai siekiama pailginti veikliosios medžiagos atpalaidavimą.

2. Natrio karboksietilceliuliozės kiekis kapsulėje lėtina diklofenako natrio atpalaidavimo greitį ir kapsulių suirimo laiką.



3 pav. Tirpimo testavimo rezultatai.

3. Manitolis, gliukozė ir mikrokristalinė celiuliozė yra tinkami užpildai modeliuojant labai greito atpalaidavimo kapsules su diklofenako natrio druska.

Literatūra

1. Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci* 2009;98(4):1206-1219. <https://doi.org/10.1002/jps.21525>
2. Cwiertnia B. Effect of water soluble carrier on dissolution profiles of diclofenac sodium. *Acta Pol Pharm* 2013;70(4):721-726.
3. Van Den Abeele J, Brouwers J, Mattheus R, Tack J, Augustijns P. Gastrointestinal behavior of weakly acidic BCS class II drugs in Man-Case study of diclofenac potassium. *J Pharm Sci* 2016;105(2):687-696. <https://doi.org/10.1002/jps.24647>
4. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas Ch. The BCS: Where do we go from here? *Pharm Technol* 2001;5:68-76.
5. Polli JE, Yu LX, Cook JA, Amidon GL, Borchardt RT, Burnside BA, et al. Summary workshop report: biopharmaceutics classification system--implementation challenges and extension opportunities. *J Pharm Sci* 2004;93(6):1375-1381. <https://doi.org/10.1002/jps.20064>
6. Panakanti R, Narang AS. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharm Res* 2012;29(10):2639-2659. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0767-8>
7. Aulton ME, Taylor K. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. 2013; 894. <https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=rrtGKQxcoWIC&oi=fnd&pg=PA187&dq=#v=onepage&q&f=false>
8. Ullmann P. Practice update: Excipient selection for compounded pharmaceutical capsules: They're only fillers, right? *AJP: The Australian J Pharm* 2017;1164(98):78.
9. Palmer D, Levina M, Nokhodchi A, Douroumis D, Farrell T, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of sodium carboxymethylcellulose on drug release from polyethylene oxide extended release matrices. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011;12:862-871. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9648-4>
10. Radojkovic B, Milić J, Calija B. Compounding of slow-release niacinamide capsules: feasibility and characterization. *Int J Pharm Compd* 2012;16(5):434-437.
11. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. In: supplement 6.1. Strasbourg: Council of Europe 2007.
12. Nagel KM, Peck GE. Investigating the effects of excipients on the powder flow characteristics of theophylline anhydrous powder formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 2003;29(3):277-287. <https://doi.org/10.1081/DDC-120018201>

MODELING AND QUALITY ASSESMENT OF DICLOFENAC SODIUM CAPSULES

L. Paškevičiūtė, A. M. Inkėnienė, K. Ramanauskienė

Keywords: diclofenac sodium, excipients, dissolution test, disintegration test, capsules, carboxymethylcellulose sodium.

Summary

Diclofenac sodium is a poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drug. It is relevant to produce slowly dissolving capsules with diclofenac sodium, to avoid irritating effect on gastrointestinal tract mucosa and to ensure the solubility of diclofenac salt in gastrointestinal fluids. Capsules, which was a chosen pharmaceutical form for this study, is one of the most commonly used peroral pharmaceutical forms. Choosing the right excipients for the production of solid pharmaceutical forms is important to ensure the appropriate kinetics of drug substance dissolution. In the composition of the formulation, D-mannitol, D-glucose and a mixture of microcrystalline cellulose were used as fillers. Carboxymethylcellulose sodium was used in a formulation as a prolongator of the process of active drug substance release. Disintegration and dissolution tests were performed according to the methods provided by European Pharmacopoeia. The quantity of diclofenac sodium was determined by the spectrophotometric method. Capsules of 9 different compositions, containing carboxymethylcellulose sodium (0-35%) were produced in order to prolong the release of an active drug substance. The results of this study proved, that carboxymethylcellulose is an appropriate excipient for prolonging the release of an active drug substance. Diclofenac sodium release and disintegration rate depends on the quantity of carboxymethylcellulose sodium in a capsule.

Correspondence to: asta.inkeniene@go.kauko.lt

Gauta 2019-10-28