

Tytuł: Ocena przydatności dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu stałych postaci leku z bikalutamidem.

Autor: Agata Antosik

Streszczenie

Założenia badawcze rozprawy doktorskiej obejmują ocenę przydatności dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu postaci leku z bikalutamidem. Równolegle, jako porównawczą metodę sporządzania stałych rozproszeń zastosowano mielenie w młynie planetarno-kulowym.

W oparciu o badania wstępne do prac wytypowano trzy nośniki hydrofilowe, tj. Makrogol 6000, Poloxamer[®] 407 oraz PVP K-29/32 do sporządzenia stałych rozproszeń w stosunku wagowym substancja lecznicza nośnik 1:1. Dla każdego z nośników ustalono optymalne parametry procesu, tj. wartości ciśnienia oraz temperatury, przy których uzyskano największą ilość rozpuszczonego bikalutamidu w porównaniu z mieszaninami fizycznymi oraz samą substancją leczniczą. Ponadto, traktowanie układów bikalutamid-nośnik dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym spowodowało również zmianę morfologii cząstek oraz zmniejszenie stopnia krystaliczności substancji leczniczej w otrzymanych stałych rozproszeniach. W przypadku metody mielenia, zmniejszenie stopnia krystaliczności uzyskano dla stałych rozproszeń z Makgorem 6000 i Poloxamrem[®] 407. Mielenie bikalutamidu z PVP K-29/32 prowadziło do jego amorfizacji, jakkolwiek ilość rozpuszczonej substancji leczniczej zależała od liczby cykli mielenia.

Kolejnym etapem prac badawczych było projektowanie stałych postaci leku. Finalnie uzyskano 6 formułacji tabletek zawierających stałe rozproszenia z ww. nośnikami sporządzone metodą z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym oraz mielenia. Dokonano oceny właściwości mas tabletkowych oraz sporządzonych tabletek i minitabletek. Spośród wszystkich formułacji najwięcej bikalutamidu uległo uwolnieniu z tabletek zawierających stałe rozproszenie z Makgorem 6000 sporządzone metodą z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym. Podczas procesu tabletkowania dochodziło do mechanochemicznej aktywacji bikalutamidu, co prowadziło do jego amorfizacji. Jakkolwiek obecność substancji leczniczej w formie amorficznej nie gwarantowało jej całkowitego uwolnienia.

Równolegle, jako przykład nowoczesnej postaci leku, z otrzymanych stałych rozproszeń sporządzono 6 serii minitabletek.

W wyniku przeprowadzonych badań stabilności tabletek i minitabletek przechowywanych w blistrach PVC/Al w warunkach temp. 25°C/60%RH oraz 40°C/75%RH stwierdzono zmiany zwłaszcza w zakresie czasu rozpadu i ilości uwolnionego bikalutamidu, wskazując na konieczność stosowania opakowania bezpośredniego o wyższej barierowości.

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują na przydatność technologii z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu stałych postaci leku z bikalutamidem. Najkorzystniejszymi właściwościami charakteryzowały się tabletki zawierające stałe rozproszenie z Makrogolem 6000 sporządzone metodą z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym.