

UTJECAJ HIDROKSJETIL CELULOZE NA VIZKOZNOST GOTOVOG LIJEKA (KAPI ZA OKO)

IMPACT OF HYDROXYETHYL CELLULOSE ON VISCOSITY OF FINAL DRUG PRODUCT (EYE DROPS)

Ivana Poropat, Karla Dubaić, Maria Jurčević, Dijana Jureša, Lela Munjas Jurkić, Leo Štefan, Tea Tomljanović¹

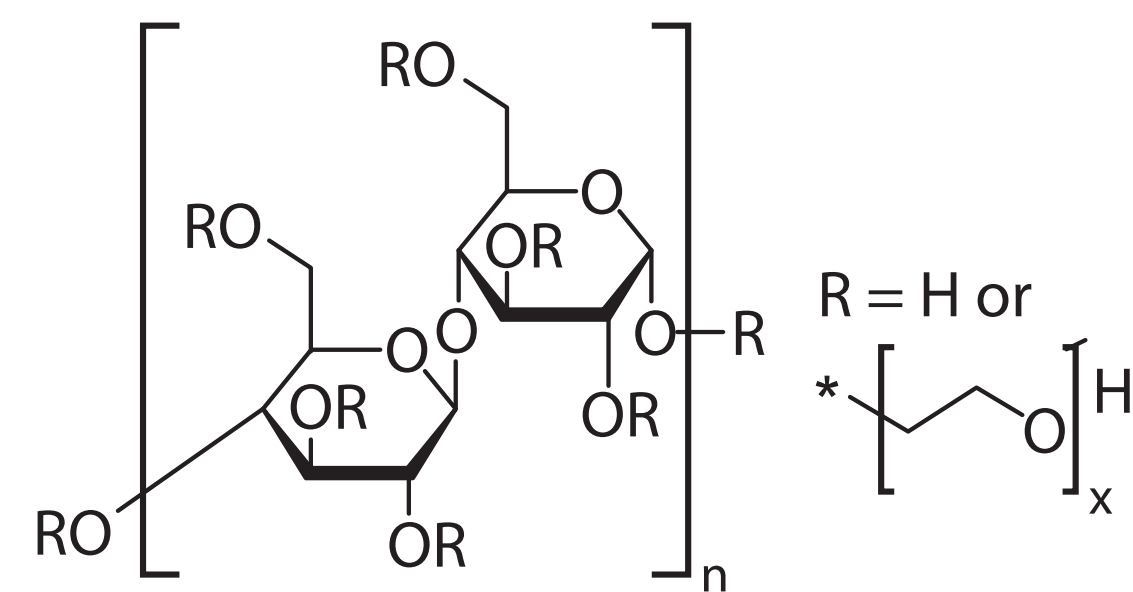
¹ Istraživanje i razvoj, Jadran-galenski laboratorij d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

UVOD

Hidroksietil celuloza (HEC) je polimer široke primjene u farmaceutskoj industriji [1]. Ovisno o duljini lanaca, odnosno molekulskoj masi HEC-a, mijenja se i viskoznost samog polimera, ali i otopine lijeka u kojem se HEC koristi kao sredstvo za povećanje viskoznosti [2].

Viskoznost:

- kritičan parametar u razvoju kapi za oko
- direktno utječe na vrijeme zadržavanja lijeka na oku, a time i na terapijski učinak za pacijenta.



Slika 1: Molekularna struktura HEC-a.

CILJ

Razvoj generičkog lijeka (kapi za oko) s HEC-om čija je viskoznost usporediva s viskoznošću referentnog lijeka (RL).

Kako bi se razvio lijek ciljane viskoznosti, potrebno je:

- odrediti kritične atribute sirovine HEC-a
- definirati procesne parametre tijekom izrade same otopine.



Slika 2: Grafički prikaz kritičnih parametara koji utječu na finalnu viskoznost lijeka.

MATERIJALI I METODE

Test 1: pripremljene su otopine s različitim tipovima HEC-a (tip 1, tip 2, tip 3)

Testovi 2 - 4: pripremljene su otopine s odabranim tipom HEC-a, različitih koncentracija.

Ispitan je utjecaj:

- koncentracije HEC-a (m/m%)
- kombinacija temperature i vremena zagrijavanja
- tipa korištenog miješala.

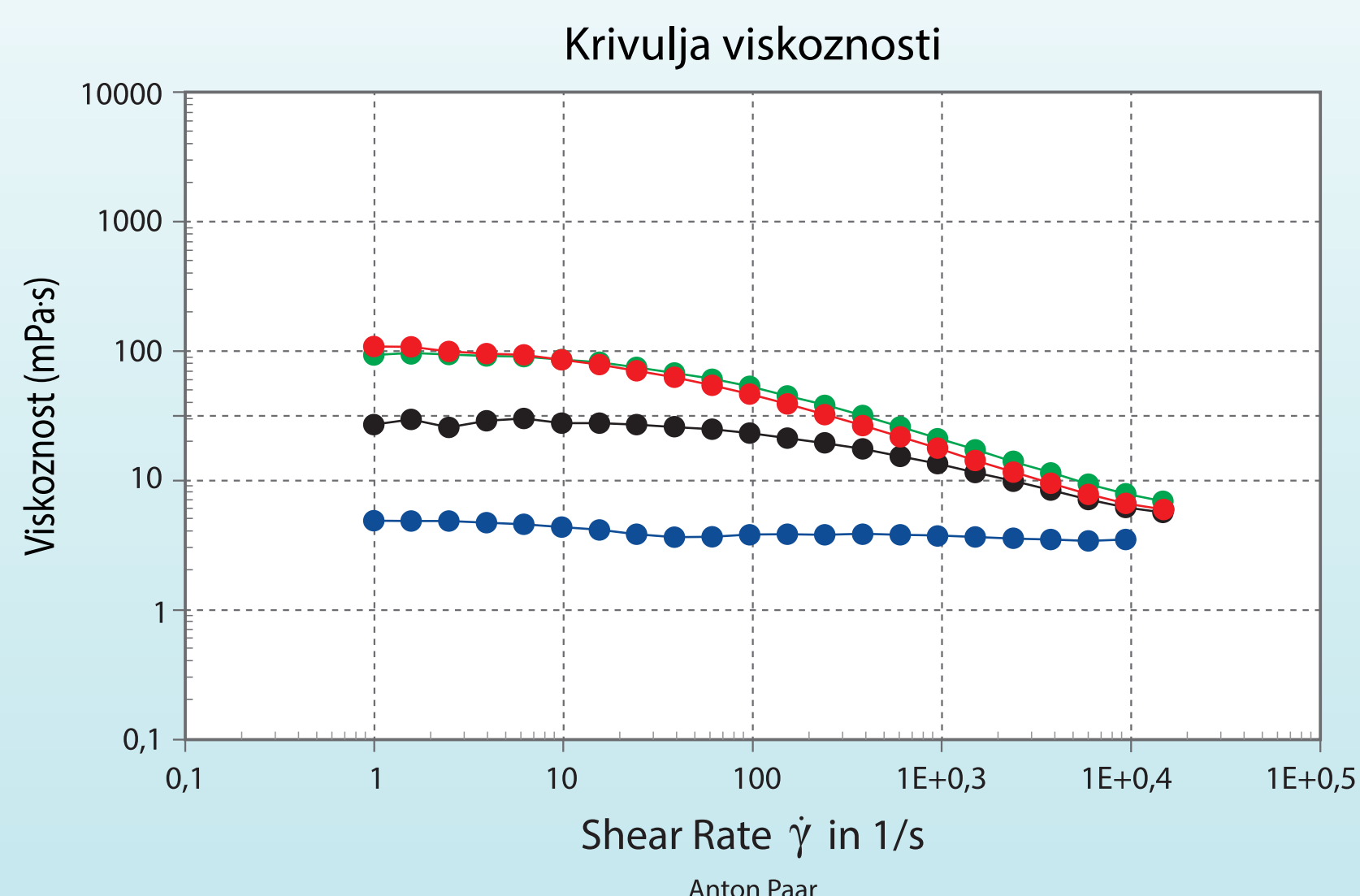
Korišteni uređaji za određivanje viskoznosti i reološku karakterizaciju:

- viskozimetar LV DVII+ Pro (proizvođač: Brookfield)
- reometar MCR 102 (proizvođač: Anton Paar).

REZULTATI

Test 1: utjecaj tipa HEC-a (slika 3):

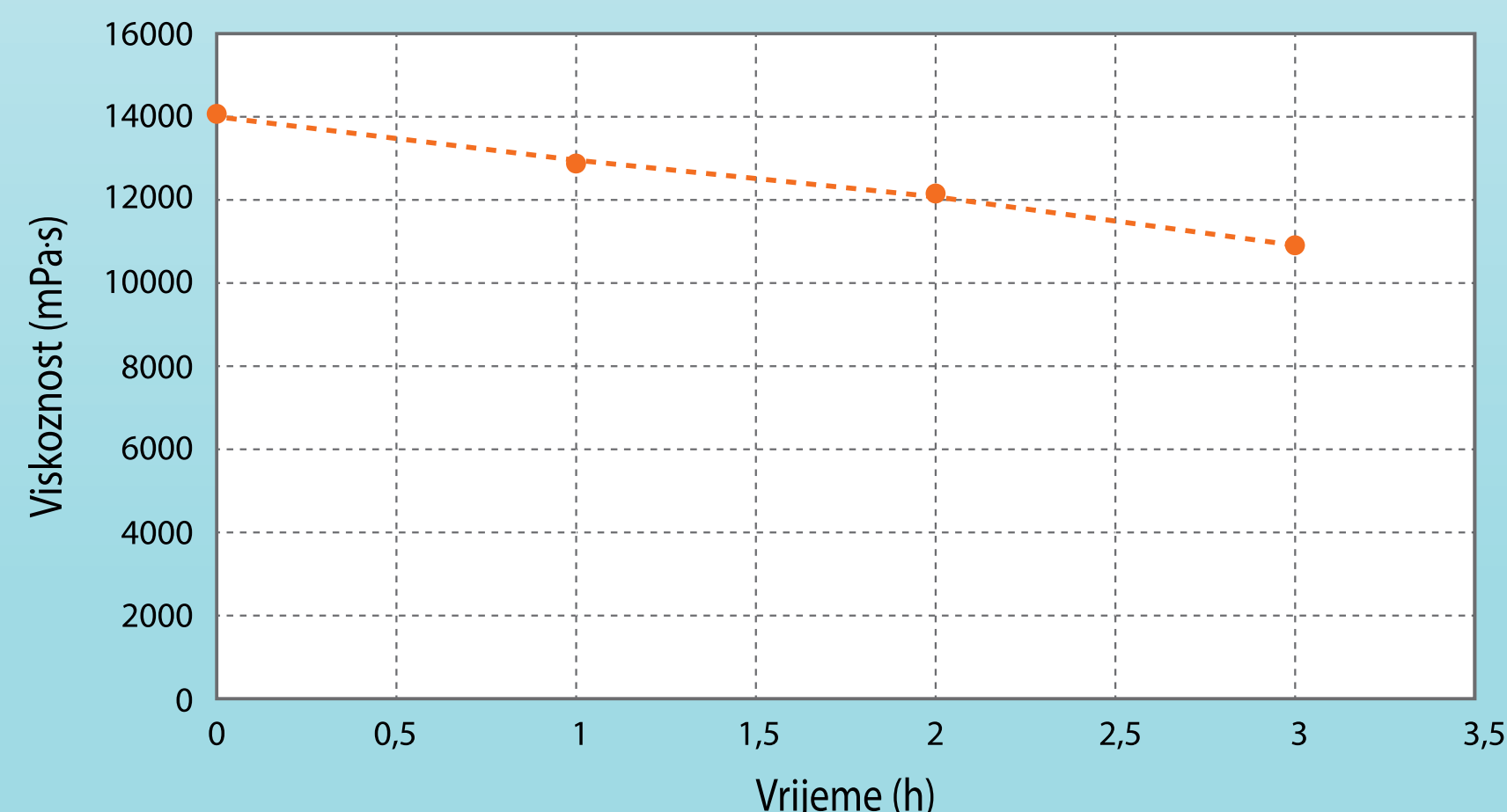
- krivulje viskoznosti u ovisnosti o brzini smicanja za otopine izrađene s različitim tipovima HEC-a
- plava krivulja (HEC tip 1), crna krivulja (HEC tip 2), zelena krivulja (HEC tip 3)
- krivulja viskoznosti odabranog tipa HEC-a (tip 3) odgovara krivulji viskoznosti RL-a (crvena krivulja)
- tip HEC-a (tip 3) dodatno je potvrđen i kromatografski.



Slika 3: Krivulje viskoznosti (ovisnost viskoznosti o brzini smicanja) otopina različitih tipova HEC-a i RL.

Test 3: utjecaj vremena zagrijavanja na temperaturi iznad 70 °C (slika 5):

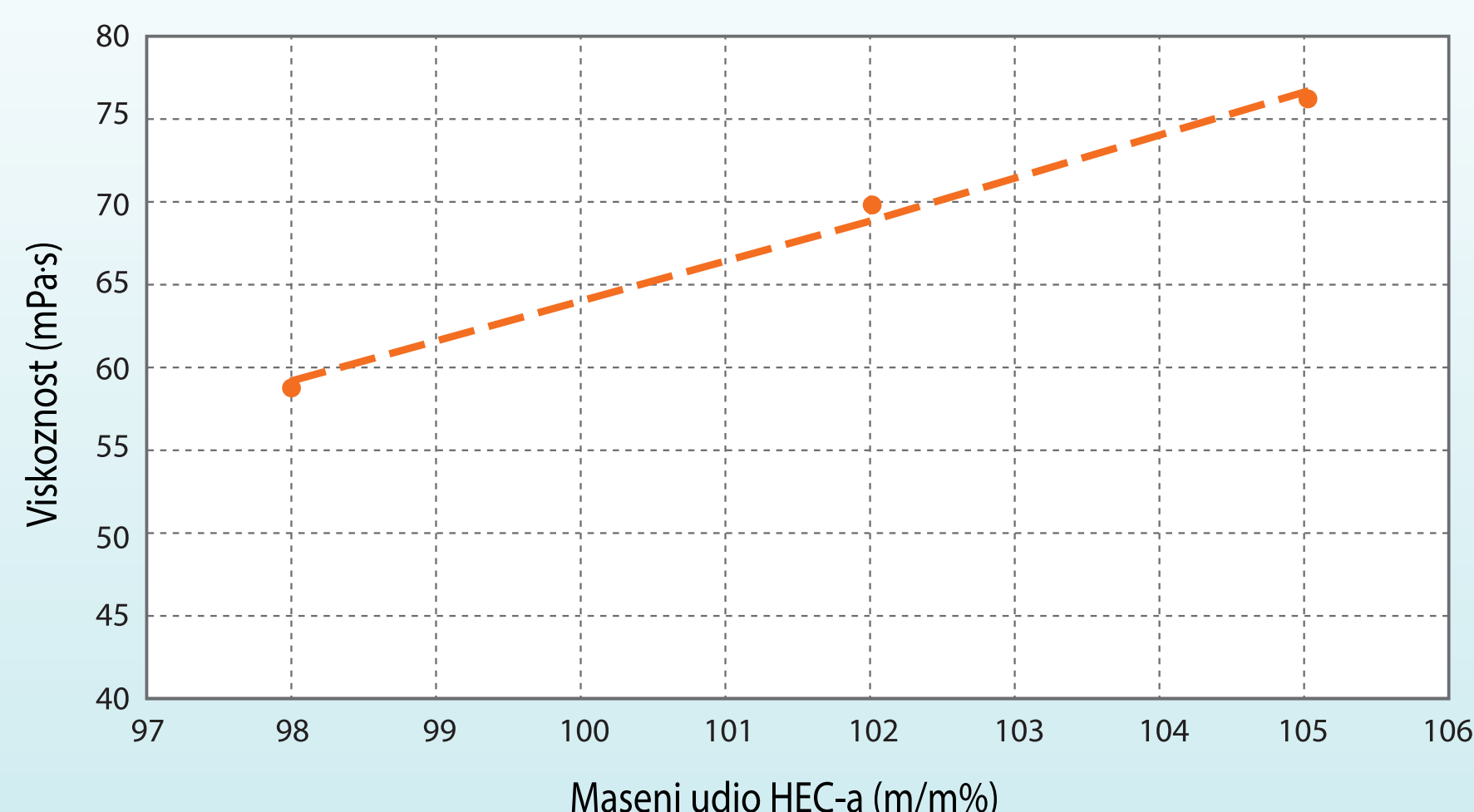
- miješanjem otopine na povišenoj temperaturi (85 °C), viskoznost otopine opada s vremenom.



Slika 5: Ovisnost viskoznosti otopine HEC-a o primijenjenoj temperaturi i vremenu zagrijavanja.

Test 2: utjecaj koncentracije HEC-a (slika 4):

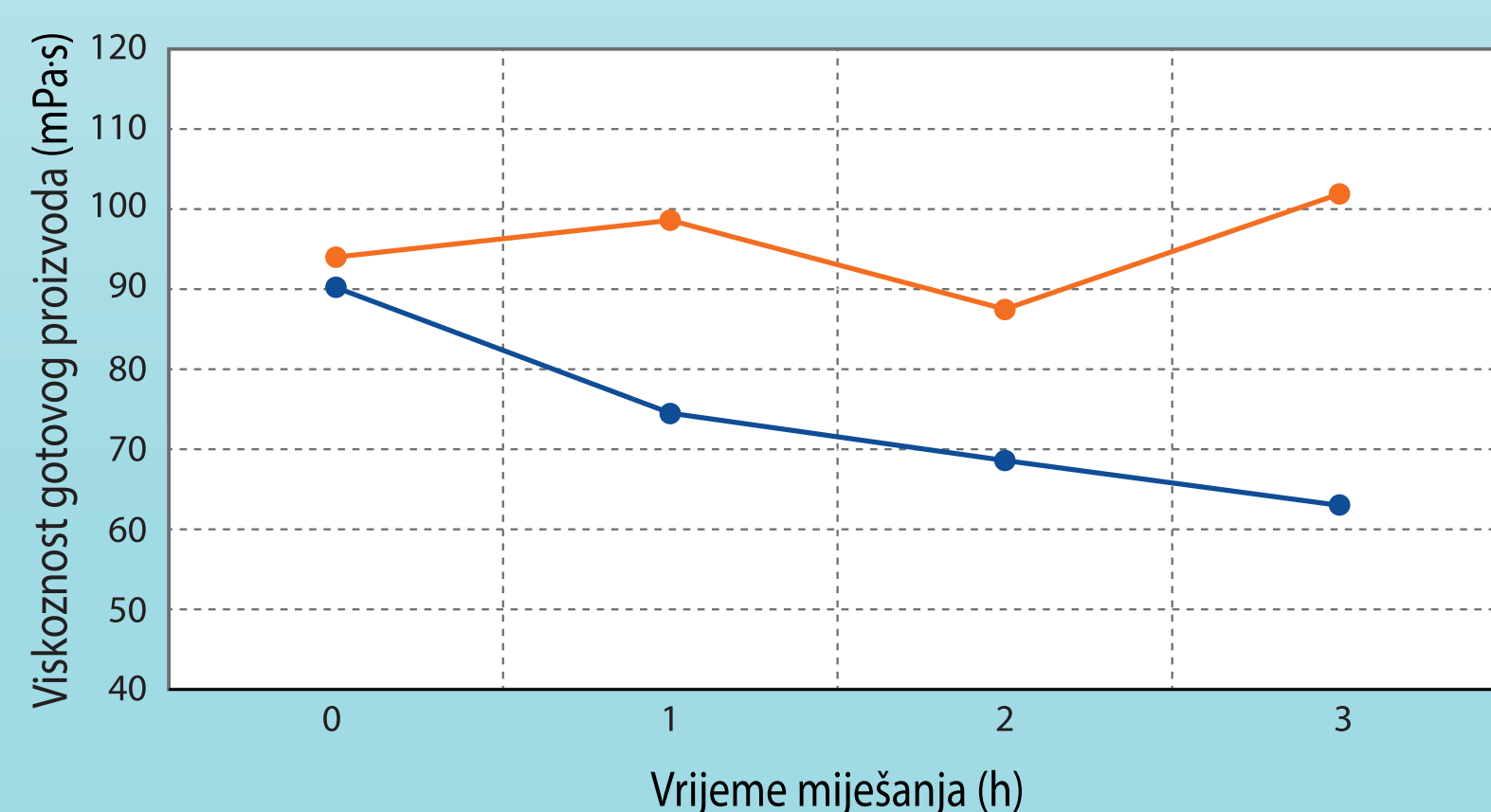
- izrađene su otopine istog tipa HEC-a, različite koncentracije (m/m%)
- male promjene u koncentraciji otopine HEC-a (do 5%) nose značajan utjecaj na viskoznost gotovog proizvoda (oko 10%).



Slika 4: Ovisnost viskoznosti gotovog proizvoda o masenom udjelu (m/m%) HEC-a (maseni udio izražen relativno prema ciljanom iznosu).

Test 4: utjecaj tipa korištenog miješala (slika 6):

- nakon izrade otopine gotovog proizvoda generičkog lijeka, dio otopine se miješao pomoću rotor stator miješalice, a dio pomoću magnetne miješalice
- korištenjem rotor stator miješalice (veće smične sile), dolazi do značajnog i kontinuiranog pada viskoznosti (>30 mPa·s) tijekom miješanja (plava linija),
- korištenjem magnetne miješalice, ne dolazi do kontinuiranog pada viskoznosti (narančasta linija).



Slika 6: Grafički prikaz promjene viskoznosti otopine u odnosu na korišteni tip miješala.

ZAKLJUČAK

Osim odabira odgovarajućeg tipa HEC-a i njegove koncentracije, odabir procesnih parametara u procesu izrade same otopine ključni su za dobivanje gotovog lijeka zadovoljavajuće kvalitete i sigurne primjene za pacijenta.

Čak i male promjene u koncentraciji HEC-a nose značajan utjecaj na viskoznost otopine HEC-a (slika 4). Potrebno je poznavati i utjecaj temperature i vremena zagrijavanja na odabrani tip HEC-a (slika 5). Korištenjem jakih smičnih sila tijekom miješanja otopine HEC-a, dolazi do smanjenja viskoznosti, što upućuje na to da jake smične sile mogu uzrokovati kidanje lanaca polimera i nepovratan pad viskoznosti (slika 6). Stoga i korištena proizvodna oprema također ima značajan utjecaj.

REFERENCE

- [1] P. J. Sheskey et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, London, UK, 2020, str. 503–507.
- [2] Ashland, 2018, Formulating elegant liquid and semisolid drug product, brochure, Ashland.