

Сравнение различных пластификаторов в зависимости от их воздействия на сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата

Т. Агнесе (Т. Agnese)¹, Т. Цех (Т. Cech)¹, М. Хаберехт (М. Haberecht)²

¹ Application Lab Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Людвигсхафен, Германия
thorsten.cech@basf.com

² Technical Service Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Лампертхайм, Германия

Введение

В области разработки гастрорезистентных пленочных оболочек выбор пластификатора является чрезвычайно важным, так как влияет на пригодность для переработки и свойства готовой пленки. Кроме того, необходимо учитывать и регуляторные аспекты, связанные с максимальным суточным потреблением или применением некоторых пластификаторов в конкретных странах [1].

Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (MAE) можно наносить в качестве гастрорезистентного покрытия без использования каких-либо дополнительных добавок за исключением пластификатора [2], что делает выбор правильного пластификатора еще более важным. Это связано с тем, что такая характеристика, как поглощение воды ядром таблетки в течение первых 2 ч испытания на растворимость, очень сильно зависит от гидрофильно-липофильных свойств оболочки. Цель данной работы – сравнить влияние 7 гидрофильных и 3 липофильных пластификаторов на характеристики пленочных покрытий на основе MAE. Для этого были протестированы температура стеклования, эластичность изолированных пленок, поглощение воды пленками и ядрами таблеток, а также дана оценка характеристикам растворимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Для этого исследования мы выбрали водную дисперсию сополимера

метакриловой кислоты и этилакрилата (Kollicoat[®] MAE 30 DP, BASF SE). В качестве гидрофильных пластификаторов использовали триацетин (ТАС), пропиленгликоль (PG), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400 и 6000, полоксамер 124 (Kollisolv[®] P 124) – все производства BASF SE, а также триэтилцитрат (ТЕС) и ацетил триэтилцитрат (АТЕС) – оба производства Jungbunzlauer. В качестве липофильных пластификаторов были выбраны ацетил трибутилцитрат (АТВС) производства Jungbunzlauer, трибутилцитрат (ТВС) производства Merck и дибутылсебаццинат (DBS) производства Aldrich Chemistry.

Ядро таблетки состояло из таких вспомогательных веществ: 15,5 % кофеина (гран. 0,2 – 0,5), 74,0 % Ludipress[®] LCE, 5,0 % Kollidon[®] CL-F, 5,0 % Kollidon[®] VA 64 (все производства BASF SE) и 0,5 % магния стеарата (Baerlocher GmbH).

Оборудование

В качестве оборудования для нанесения оболочки использовали XL Lab 01 (Manesty). Аппарат для нанесения оболочек был снабжен бара-

баном среднего размера (диаметр 480 мм) и распылителем OptiCoat с диаметром отверстия 0,8 мм.

Таблетки круглой формы диаметром 9 мм покрывали оболочкой в три слоя: 3, 4 и 6 мг / см² в соответствии со схемой (таблица).

Методы

Приготовление изолированных пленок

Изолированные пленки готовили путем распыления дисперсии на вращающийся тефлоновый цилиндр с постоянным высушиванием теплым воздухом (с помощью вентилятора) – температура пленки при этом составляла около 33 °С. Этот процесс проводили до достижения окончательной толщины пленки приблизительно 100 – 150 мкм.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Использовали аппарат DSC Q2000 V24.4 Build 116 и образцы массой от 8 до 9 мг. После быстрого охлаждения со 150 °С определяли температуру стеклования (Tg) при скорости нагрева 20 К / мин (n = 2).

Удлинение при разрыве (УР)

Для определения механических свойств пленки использовали текстурный анализатор (TA-XT2i HR, Stable Micro Systems). Испытание проводили при контролируемых климатических условиях: температуре 23 °С и относительной влажности (ОВ) 54 % [3].

Динамическая сорбция паров (ДСП)

Водопоглощение изолированными пленками определяли с помощью аппарата SPS11-1μ при таких условиях: 25 °С / ОВ 60 %, 30 °С / ОВ

Таблица. Настройки коутера

Объем серии	3,5 кг
Скорость барабана	12 – 22 об. / мин
Температура поступающего воздуха	55 °С
Объем поступающего воздуха	450 м ³ / ч
Скорость распыления	13 г / мин
Давление распыления	1,8 бар
Давление воздуха на форму	1,8 бар

70 и 40 °C / ОВ 75 %. Образцы высушивали при каждой температуре и ОВ 0 % перед изменением ОВ (n = 3).

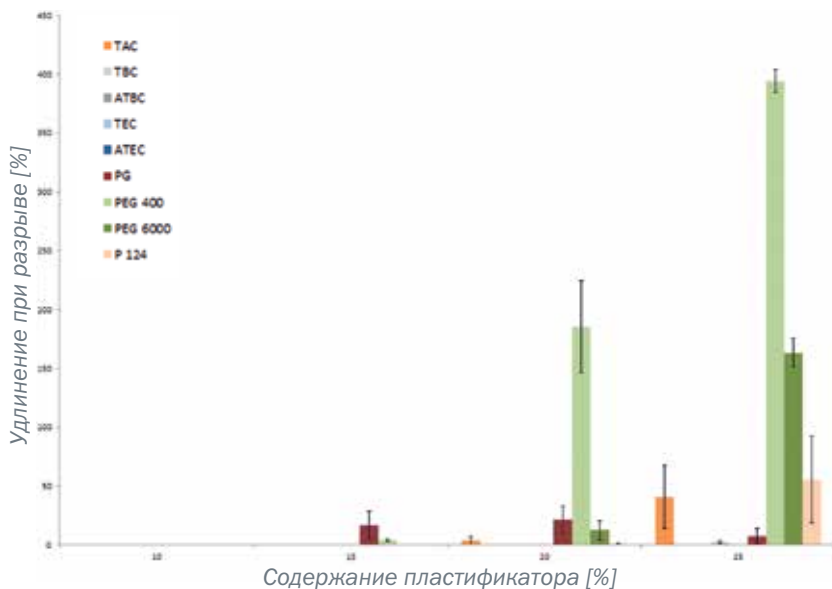
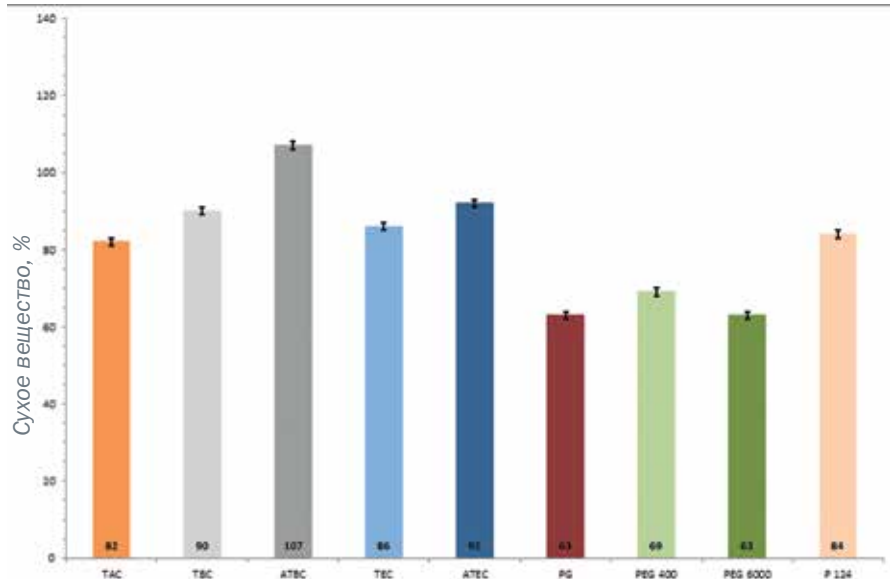
Испытание на растворимость

Испытание на растворимость (n = 3) проводили в течение первых 2 ч при pH 1,1 (соляная кислота

Рис. 1. Tg изолированных пленок МАЕ с добавлением 15 % разных пластификаторов (среднее ± s, n = 2)

Используемые сокращения:

- TAC – триацетин; ATBC – ацетилтрибутилцитрат; АТЕС – ацетилтриэтилцитрат; PEG – полиэтиленгликоль (ПЭГ); TBC – трибутилцитрат; ТЕС – триэтилцитрат; PG – пропиленгликоль.



вещества определяли фотометрически с помощью измерения в режиме реального времени.

Определение водопоглощения ядер таблеток

После взвешивания 10 таблеток, покрытых оболочкой, укладывали в

Рис. 2. Удлинение при разрыве изолированных пленок МАЕ с добавлением разных пластификаторов в различных концентрациях (среднее ± s, n = 5)

- Используемые сокращения: TAC – триацетин; ATBC – ацетилтрибутилцитрат; АТЕС – ацетилтриэтилцитрат; PEG – полиэтиленгликоль (ПЭГ); TBC – трибутилцитрат; ТЕС – триэтилцитрат; PG – пропиленгликоль.

(HCl), 0,08 моль / л; объем 880 мл и температуре 37 °C (± 1 К). Лопастная мешалка была установлена на скорости 50 об. / мин. Путем добавления 20 мл концентрированного буферного раствора калия фосфата значение pH довели до 6,8 в течение дополнительных 60 мин. Высвобождение лекарственного

Рис. 3. Поглощение влаги изолированными пленками МАЕ, содержащими 15 % разных пластификаторов в различных климатических условиях

- Используемые сокращения: TAC – триацетин; ATBC – ацетилтрибутилцитрат; АТЕС – ацетилтриэтилцитрат; PEG – полиэтиленгликоль (ПЭГ); TBC – трибутилцитрат; ТЕС – триэтилцитрат; PG – пропиленгликоль.

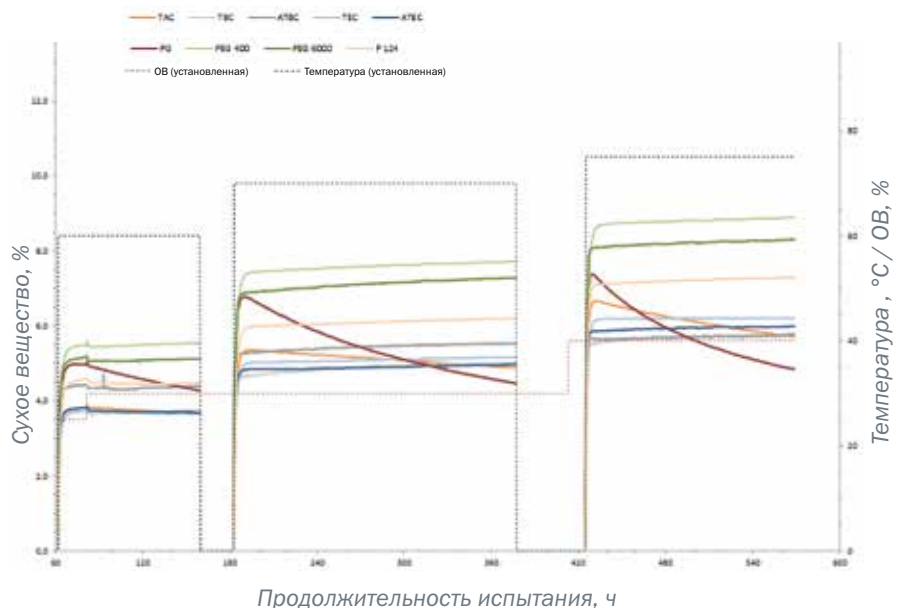




Рис. 4. Таблетки, покрытые при температуре продукта 33 °С оболочкой, содержащей 15 % ПЭГ 6000



Рис. 5. Таблетки, покрытые при температуре продукта 47 °С оболочкой, содержащей 15 % ПЭГ 6000

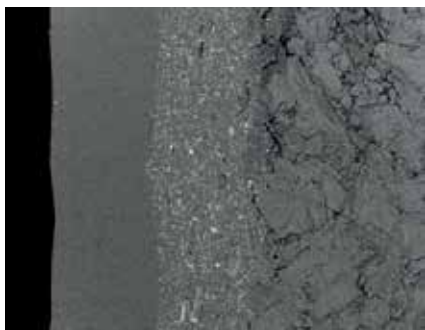


Рис. 6. Сканирующая электронная микроскопия: удлинение при разрыве покрытия МАЕ, содержащего 15 % ТЕС

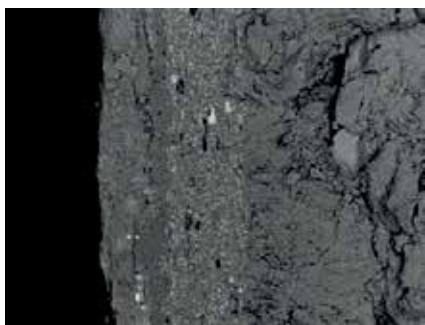


Рис. 7. Сканирующая электронная микроскопия: удлинение при разрыве покрытия МАЕ, содержащего 15 % АТВС

фильтровальный мешок, после чего образцы помещали в лабораторный стакан с HCl (0,08 моль / л). Отдельный мешок с каждым образцом извлекали через 1 и 2 ч. Поверхность таблеток тщательно высушивали и затем снова определяли массу таблеток.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании пластификатором с самыми выраженными липофильными свойствами оказался дибутилсебацнат. После его добавления к дисперсии МАЕ происходило разделение фаз. Выяснилось, что обычное добавление этого пластификатора в дисперсию для нанесения пленочной оболочки не представляется возможным. Поскольку в исследовании использовали процедуру обычного добавления, данный пластификатор не был учтен и рассматривали оставшиеся варианты.

По своей природе МАЕ образует очень хрупкую пленку, не являющуюся липкой в сухом состоянии, поскольку температура стеклования (T_g) составляет 113 °С (± 2 К). Поэтому, чтобы этот полимер можно было использовать для создания пленочной оболочки, к нему необходимо добавлять пластификатор. Гидрофильные пластификаторы более предпочтительны благодаря их легкому включению в гидрофильную матрицу пленки [4]. Более того, физические свойства готовых пленок в значительной мере зависят от характера пластификатора. Например, чем более гидрофильным является пластификатор, тем ниже будет итоговое значение T_g (рис. 1). Однако даже при содержании пластификатора 15 % T_g сохраняется на уровне выше 60 °С, в результате чего полученные пленки остаются нелипкими при комнатной температуре [2].

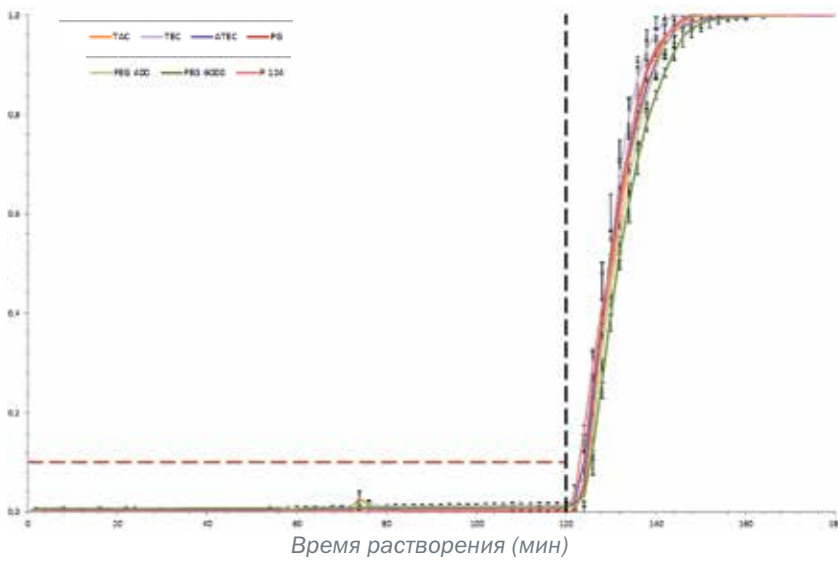
Особенно важным в процессе пленкообразования является гидрофильный характер МАЕ, который позволяет воде действовать в качестве дополнительного пластификатора. Таким образом, для рецептур, содержащих только 10 % триэтилцитрата или триацетина,

была установлена минимальная температура пленкообразования (MFFT) – < 0 °С [4].

УР можно использовать в качестве меры эластичности пленки для оценки риска образования трещин. Обнаружено, что разные виды и концентрации пластификаторов явно влияют на значения этого параметра (рис. 2). Сравнение результатов УР, полученных в ходе измерений динамической сорбции паров (рис. 3), показало взаимосвязь водопоглощения и эластичности, которая дополнительно подтверждает пластифицирующий эффект воды. Кроме того, уменьшение массы указывает на определенное непостоянство пропиленгликоля, а при повышенных температурах – и триацетина [5].

По данным более ранних исследований установлено, что возможность добавления ПЭГ 6000 в качестве пластификатора зависит от температуры продукта. Вследствие этого для таблеток, покрытых Kollicoat® SR 30 D, наблюдалась высокая вариабельность профилей растворения [5]. Подобный эффект отмечен у Kollicoat MAE® 30 DP, когда при температуре продукта 33 °С на поверхности таблеток появляются белые пятна (рис. 4, 5), которые указывают на осаждение ПЭГ 6000. При этом, однако, температура продукта не влияет на свойства растворения, даже при хранении таблеток в течение 12 мес в определенных климатических условиях (ICH). Это означает, что ПЭГ 6000 можно использовать в качестве пластификатора. Описанные эффекты, показывающие, что высокие концентрации ПЭГ (например, в составе слабительных препаратов) нарушают гастрорезистентные свойства МАЕ [6], не являются релевантными для данного применения.

Таким образом, все гидрофильные пластификаторы, которые мы исследовали, продемонстрировали одинаковые профили растворения (рис. 8). В течение первых 2 ч испытания в искусственном желудочном соке практически не наблюдалось никакого высвобождения лекар-



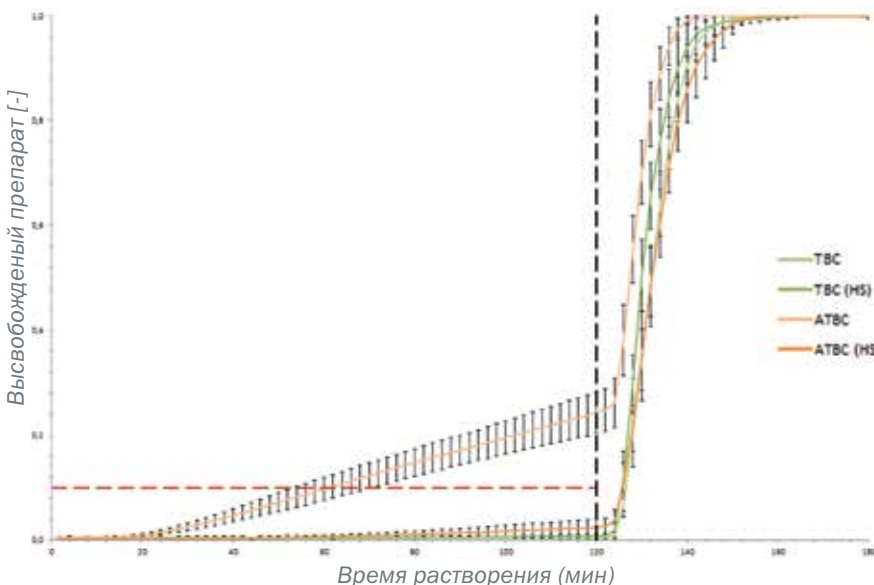
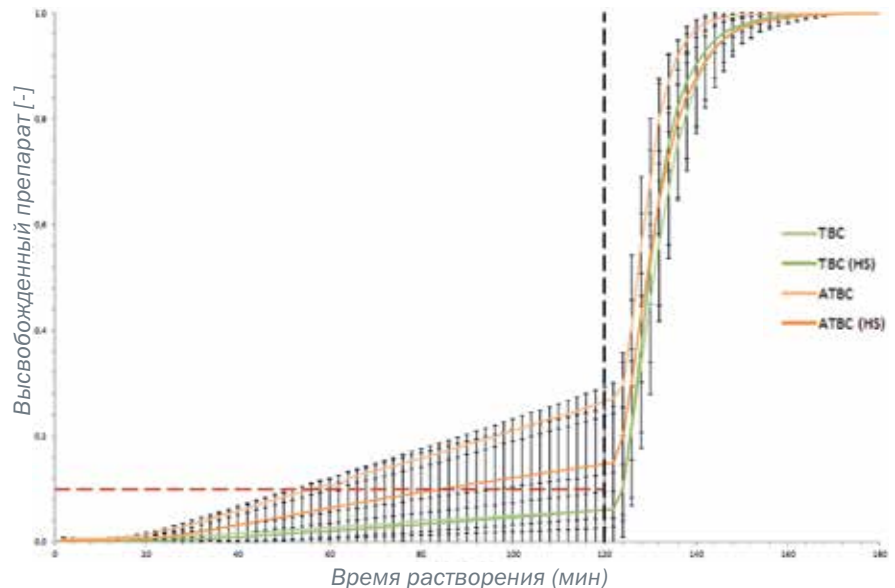
трибутилцитрата были получены другие результаты. При добавлении этих пластификаторов состав становится менее однородным, что приводит к образованию пористой пленки (рис. 6, 7), через которую выделяется некоторое количество действующего вещества

Рис. 8. Профили растворения таблеток кофеина, покрытых оболочкой из MAE (толщина покрытия 3 мг / см²), содержащей 15 % разных гидрофильных пластификаторов (среднее ± s, n = 3)
Используемые сокращения: TAC – триацетин; ATBC – ацетилтрибутилцитрат; ATBC – ацетилтриэтилцитрат; PEG – полиэтиленгликоль (ПЭГ); TBC – трибутилцитрат; TBC – триэтилцитрат; PG – пропиленгликоль

ственного вещества даже при малой толщине покрытия 3 мг / см². При этом после изменения pH на 6,8 выявлено быстрое высвобождение лекарственного вещества.

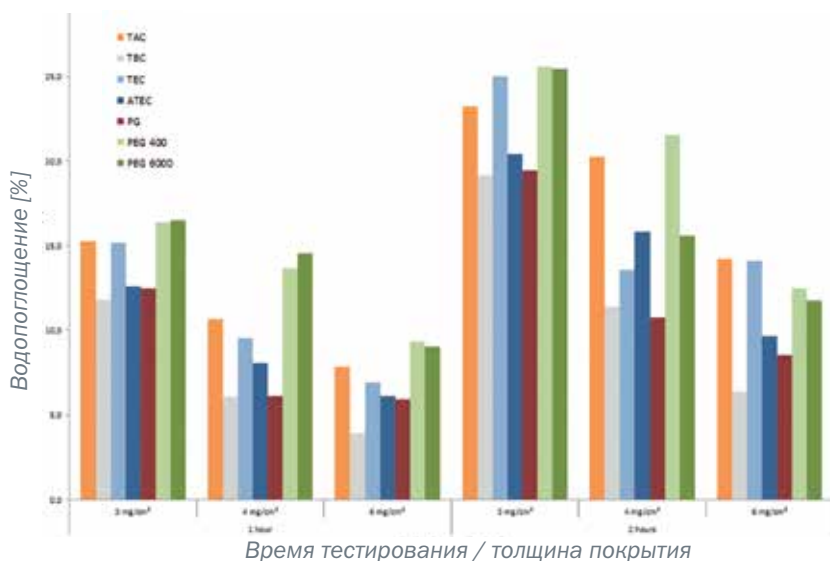
Для липофильных пластификаторов трибутилцитрата и ацетил-

Рис. 9. Профили растворения таблеток кофеина, покрытых оболочкой из MAE (толщина покрытия 3 мг / см²), содержащей 15 % разных липофильных пластификаторов (среднее ± s, n = 3)
Используемые сокращения: TBC – трибутилцитрат; TBC (HS) – трибутилцитрат (мешалка с высоким усилием сдвига); ATBC – ацетилтрибутилцитрат; ATBC (HS) – ацетилтрибутилцитрат (мешалка с высоким усилием сдвига)



в первые 2 ч испытания на растворение (рис. 9). Улучшить однородность можно за счет использования мешалки с высоким усилием сдвига, чтобы вначале приготовить водную микроэмульсию пластификатора (см. рис. 9), которую впоследствии добавляют в диспер-

Рис. 10. Профили растворения таблеток кофеина, покрытых оболочкой из MAE (толщина покрытия 4 мг / см²), содержащей 15 % разных липофильных пластификаторов (среднее ± s, n = 3)
Используемые сокращения: TBC – трибутилцитрат; TBC (HS) – трибутилцитрат (мешалка с высоким усилием сдвига); ATBC – ацетилтрибутилцитрат; ATBC (HS) – ацетилтрибутилцитрат (мешалка с высоким усилием сдвига)



сию для пленочного покрытия. Однако, чтобы обеспечить надежную функциональность, рекомендуется большая толщина покрытия – 4 мг / см² (рис. 10).

Несмотря на то, что добавление липофильных пластификаторов связано с определенными трудностями, они обладают преимуществом в отношении проницаемости воды. Количество воды, которая проникает через покрытие в течение первых 2 ч испытания в кислоте, очевидно, зависит от характера пластификатора. При этом меньше воды проникало при использовании липофильных пластификаторов (рис. 11).

Заключение

MAE по своей природе образует очень хрупкие, не липкие в сухом состоянии пленки при T_g 113 °С. Чтобы в дальнейшем этот полимер можно было использовать для приготовления пленочной оболочки, необходимо добавлять пластификатор. Гидрофильные и липофильные пластификаторы, которые оценивали в данном исследовании, снизили T_g только до уровня 65 – 85 °С. Поскольку удалось получить полимерные пленки на основе MAE с отличной функциональностью при температуре продукта ниже 30 °С, можно утверждать, что вода играет роль дополнительного пластификатора в процессе нанесения пленочного покрытия.

Аналогичный вывод можно сделать при сравнении результатов динамической сорбции паров и измерения УР: пластификаторы, которые обеспечивают поглощение большего количества влаги, образуют более эластичные пленки.

При этом гидрофильные пластификаторы демонстрируют более интенсивное водопоглощение в течение первых 2 ч испытания на растворение. Если водопоглощение имеет решающее значение для таблетки и поэтому должно быть сведено к минимуму, то лучше выбрать липофильные пластификаторы. Например, использование трибутилцитрата вместо полиэтиленгликоля 400 вдвое уменьшает количество проникшей воды в испытаниях гастрорезистентности.

Выбор правильного пластификатора позволяет создать покрытие с учетом особенностей конкретной лекарственной формы.

Представлено на:

9-м Центральноевропейском симпозиуме по фармацевтическим технологиям, 20 – 22 сентября 2012 г., г. Дубровник (Хорватия).

Сотрудники компании BASF могут вам решить самые сложные технологические задачи, возникающие при разработке препаратов или в ходе производства, предлагая вспомогательные вещества и активные ингредиенты высочайшего качества и эффективности. ■

Рис. 11. Водопоглощение таблеток кофеина, покрытых оболочкой из MAE (разная толщина покрытия), содержащей 15 % разных пластификаторов (среднее, n = 10)

Используемые сокращения:

TAC – триацетин; ATBC – ацетилтрибутилцитрат; ATEC – ацетилтриэтилцитрат; PEG – полиэтиленгликоль (ПЭГ); TBC – трибутилцитрат; TEC – триэтилцитрат; PG – пропиленгликоль.

Литература

1. Agnese, T.; Cech, T.; Rillmann, T.; Evaluating various hydrophilic plasticisers regarding their effect on the characteristics of a gastric resistant coat based on methacrylic ethyl acrylate copolymer; 39th CRS Annual Meeting; July 15–18, 2012; Quebec City, Canada.
2. Agnese, T.; Cech, T.; Rottmann, N.; Investigating the benefit of delivering gastric resistant functionality to a tablet via applying a colourless top-coat; 8th PBP World Meeting; 2012; Istanbul, Turkey.
3. DIN 53 455; Tensile strength at yield.
4. Bühler, V.; Kollicolcoat® Grades – Functional Polymers for the Pharmaceutical Industry; BASF SE, January 2007.
5. Agnese, T., Cech, T.; Herting, M. G.; Mistry, M.; Investigating the influence of various plasticizers on the properties of isolated films of polyvinyl acetate; 37th CRS, 2010, Portland (Oregon), U.S.A.
6. Breikreutz, J.; Leakage of enteric (Eudragit® L)-coated dosage forms on simulated gastric juice in presence of poly(ethylene glycol); Journal of Controlled Release 67 (2000) 79 – 88.



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и других странах СНГ просим обращаться:
Тел.: +7 (495) 231-72-00,
info.russia@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»
Украина, 04112, г. Киев,
ул. Дегтяревская, 62
Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77
www.aurora-pharma.com

