

Обзор функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых лекарственных форм

Валентин Могилюк,
редактор и менеджер
проекта «Ингредиенты
для фармации»



Твердые лекарственные формы (ЛФ) являются самыми распространенными и часто употребляемыми. Разработка таких твердых ЛФ, как таблетки, пеллеты и гранулы, неразрывно связана с функциональными оболочками, среди которых пальму первенства удерживают пленочные покрытия. Функциональные пленочные покрытия позволяют решать технологические, фармакотерапевтические и коммерческие задачи: обеспечение защиты от влаги, света и механического воздействия; читаемость логотипа; оптимизация процесса упаковки и транспортировки; предупреждение химической

и физической несовместимости компонентов; маскировка вкуса; быстрое, замедленное, pH-зависимое, импульсное высвобождение; привлекательный, узнаваемый и отличающийся от конкурентов внешний вид. И этот перечень можно продолжать. Практически все выводимые сегодня на фармрынок из имеющих оболочки пероральных продуктов покрыты пленкой. Процесс нанесения пленочных покрытий является более современным и обеспечивается высоким уровнем автоматизации. Он включает в себя нанесение, как правило, с помощью метода распыления, тонкой полимерной пленки

вокруг ядра (таблетки, пеллеты, гранулы). Жидкость, используемая для формирования покрытия (раствор или суспензия), содержит полимер в подходящей жидкой среде вместе с такими ингредиентами, как пигменты и пластификаторы. Эта жидкость распыляется на перемешиваемые крутящиеся ядра в коатере / котле или в псевдооживленном слое. Размер капли распыляемой жидкости обусловлен природой и пропорциями входящих в состав компонентов, зависящей от этого вязкости жидкости, условиями распыления (скорости подачи жидкости, используемого типа форсунки, давления и т. п.). Проходя путь от сопла форсунки до ядер, в зависимости от условий сушки, капля распыляемой жидкости теряет влагу, изменяет форму и пропорции компонентов, вследствие чего меняются вязкость и ее способность к адгезии. Попадая на поверхность ядра, капля растекается, происходят коалесценция и формирование пленки, а условия сушки позволяют растворителю покинуть тонкую пленку. Типичная суспензия для нанесения покрытия состоит из таких компонентов, как полимер, пластификатор, краситель и растворитель.

Идеальные свойства полимера

Растворимость. Для обычных пленочных покрытий полимер должен иметь хорошую растворимость в водной среде для облегчения высвобождения АФИ из конечной ЛФ. Однако в производстве ЛФ с модифицированным высвобождением также используют нерастворимые в воде полимеры.

Вязкость. Как правило, полимер должен обладать низкой вязкостью при используемой концентрации, что позволяет без особых сложностей распылять жидкость на ядра в современных установках для нанесения покрытий.

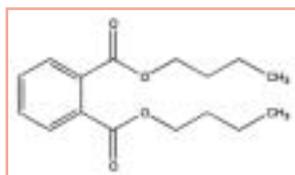
Проницаемость. Пленочные покрытия могут быть использованы для оптимизации срока годности препарата. Некоторые полимеры обладают соответствующими свойствами для эффективной защиты от проникновения паров воды или атмосферных газов. Эти свойства полимеров значительно отличаются в зависимости от их химической структуры.

Механическая прочность. Используемые для нанесения пленочных покрытий полимеры должны обеспечивать пленочному покрытию адекватную механическую прочность, которая позволит ЛФ выдерживать абразивные воздействия при упаковке и обращении, не претерпевая деформации. Недостаточная прочность пленок может стать причиной образования трещин, сколов и других некондиционных состояний покрытия. Также необходимо принять во внимание, что используемый полимер должен соответствовать современным регуляторным и фармакопейным требованиям выбранного рынка.

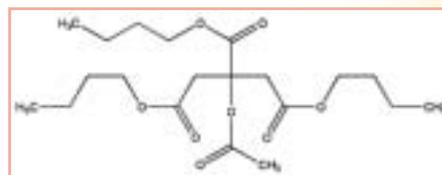
Пластификаторы

Пластификаторы играют огромную роль на протяжении всего процесса нанесения покрытия и существенно влияют на качество оболочки и высвобождение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). В большинстве случаев пластификаторы используются в составе жидкостей для нанесения пленочных покрытий с целью модификации физических свойств полимеров. Одним из таких свойств является их способность к уменьшению хрупкости пленок. Данный эффект достигается за счет расположения пластификаторов на молекулярном уровне между полимерными нитями, что позволяет таким нитям более свободно двигаться относительно друг друга и придает полимерной пленке гибкость. Механизм пленкообразования из дисперсии является сложным процессом и в значительной степени зависит от типа и процентного содержания пластификатора. Температура, ниже которой не формируется не-

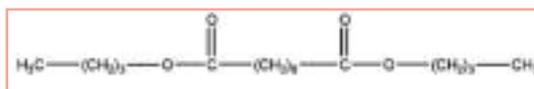
прерывная, способная к сцеплению пленка, называется *минимальной температурой пленкообразования* (T_g). С целью оптимизации T_g , чтобы температура процесса нанесения покрытия была выше T_g , в состав покрытия вводят пластификатор. Для адсорбции пластификатора на полимере и обеспечения его гомогенного распределения в оболочке требуется определенное время. Время между добавлением пластификатора к полимерной дисперсии и нанесением покрытия обычно называется временем пластификации и является критической стадией, влияющей на вариабельность технологического процесса, особенно когда нерастворимый пластификатор эмульгируется в водной дисперсии. Во время пластификации полимерной дисперсии пластификатор распределяется в коллоидных частицах полимера и размягчает их, в результате чего частички деформируются и коалесцируют в пленку во время сушки. Производители полимерных дисперсий зачастую рекомендуют проводить пластификацию в течение относительно короткого времени (30 – 60 мин) без учета типа пластификатора, который может выбрать конечный пользователь. Пластификатор в первую очередь инкорпорируется в аморфные частицы полимера, в то время как воздействие на кристаллическую фракцию требует большего времени. После стадии нанесения оболочки в ряде случаев следует термическая обработка ЛФ, известная как curing (отверждение). Во время этой стадии ЛФ подвергаются температуре выше T_g , что способствует пленкообразованию и равномерному перераспределению пластификатора внутри оболочки.



Дибутилфталат



Ацетилтрибутилцитрат



Дибутилсебкат

Таблица 1. Примеры сочетания полимеров и пластификаторов

Полимер	Пластификатор	Используются в пленочных покрытиях для
Сополимер бутилметакрилата с диметиламиноэтилметакрилатом и метилметакрилатом (1 : 2 : 1) (Eudragit® E grades)	Трибутилцитрат, триацетин, полиэтиленгликоль (PEG) 200; вторичный пластификатор: пропиленгликоль, диэтилфталат, олеиновая кислота	защиты от влаги, маскировки запаха и вкуса
Смесь поливинилового спирта (PVAI) и поливинилпирролидона (PVP)	Глицерин, PEG 200 или 400	защиты от влаги
Водная коллоидная дисперсия поливинилацетата PVAc (Kollicoat SR30D)	Триэтилцитрат	пролонгации высвобождения АФИ
Этилцеллюлоза (ЕС)	Дибутилсебакат	
Смесь гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и ЕС		
Смесь ЕС и Eudragit® L	Дибутилсебакат	доставки АФИ в кишечник
Целлюлозы ацетатфталат (САР), целлюлозы ацетаттримеллитат (САТ), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР), поливинилацетатфталат (PVAR), шеллак	Триацетин, ацетилированные моноглицериды, диэтилфталат	доставки АФИ в кишечник или колон
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (НРМСАС)	Триэтилцитрат, триацетин, ацетилтриэтилцитрат	доставки АФИ в колон
Целлюлозы ацетат (СА)	Дибутилфталат, PEG 600, пропиленгликоль	pH-зависимого высвобождения

Некоторые примеры пластификаторов. Ацетилтрибутилцитрат используют для пластификации полимеров в капсулах, функциональных покрытиях для маскировки вкуса, немедленного высвобождения, высвобождения в кишечнике и пролонгированного высвобождения. Также широкое применение в рецептурах пленочных покрытий получили дибутилфталат, диэтилфталат и диметилфталат. Некоторые исследователи видят потенциальное применение дибутилфталата для систем доставки АФИ в качестве потенциального порообразователя в пленочных оболочках по той причине, что диэтилфталат, как и дибутилсебакат, в качестве пластификатора используется в количестве 10 – 30 % массы полимера.

Влияние пластификатора на адгезию полимеров

Хорошая адгезия между полимером и поверхностью твердого тела является одним из основных требований для пленочных покрытий. Уменьшение адгезии может ухудшить качественные характеристики оболочки, в частности механическую защиту и профиль высвобождения АФИ. На адгезию полимера существенно влияют две силы: сила связей между полимерной пленкой и поверхностью твердого тела и внутреннее напряжение в пленочном покрытии. Сцепление между оболочкой и поверхностью таблетки реализуется преимущественно за счет водородных связей и в меньшей степени вследствие диполь-дипольных и диполь-индуцированных взаимодействий. Дополнительные количества пластификатора в рецептуре оболочки, как правило, снижают внутреннее напряжение в оболочке посредством влияния на модуль эластичности и температуру стеклования пленочного покрытия.

Красители

Пигменты – нерастворимые в воде красители – имеют ряд преимуществ перед растворимыми: химически они более стабильны по отношению к свету, обеспечивают лучшую непрозрачность и покрывающую способность, используются для оптимизации непроницаемости пленки для паров влаги. В качестве классического примера пигментов можно привести титана диоксид и железа оксид.

Растворители

В современных методах нанесения пленочных покрытий все чаще используют воду в качестве основного растворителя. Это можно объяснить следующими причинами: забота об окружающей среде; отсутствие риска влияния на оператора таких опасных факторов, как токсическое воздействие паров, взрыво- и пожароопасность; невзрывозащищенное оборудование и менее дорогие непожароопасные помещения; отсутствие необходимости исследовать ЛФ в отношении остаточных растворителей. В то же время ряд полимеров нерастворимы в воде и растворимы в органических растворителях, а свойства



пленок, получаемых при формировании пленки из раствора полимера и его дисперсии, могут существенно отличаться. Поэтому для нанесения пленочных покрытий до сих пор используют органические растворители.

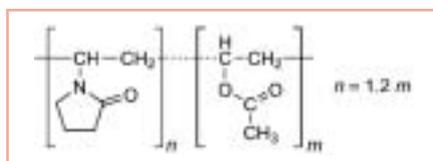
Декоративные пленочные покрытия

Во время проведения теста «растворение» декоративные пленочные покрытия, как правило, растворяются в течение нескольких минут и почти не влияют на скорость высвобождения АФИ из ЛФ. Декоративные пленочные покрытия можно использовать и в качестве физического барьера для химически несовместимых компонентов, например при совмещении в одной капсуле пеллет аскорбиновой кислоты и железа сульфата. Наиболее популярные декоративные пленочные покрытия содержат в рецептуре в качестве полимера гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

Пленочные покрытия для защиты от влаги

Защита твердых ЛФ от паров влаги является частым требованием заказчиков. Речь, как правило, идет о влагочувствительных субстанциях, препаратах на основе лекарственного растительного сырья и экс-

трактах. Очевидно, что уменьшение остаточных количеств влаги в ЛФ, доступа паров влаги и атмосферных газов позитивно влияет на стабильность препарата. На рынке есть готовые смеси для приготовления влагозащитных покрытий. В покрытии Opadry AMB и Opadry II серии F (Colorcon) влагозащитная функция достигается за счет применения поливинилового спирта (PVAI). В ряде исследований было продемонстрировано, что влагозащитная способность оболочек уменьшается в ряду полимеров от PVAI к HPMC и к натрия карбоксиметилцеллюлозе. А в покрытии Aquarius MG (Ashland Inc.), включающем целлюлозный полимер, влагозащитную функцию выполняет природный воск. Известно, что сополимер ПВП и винилацетата – коповидон (Kollidon VA 64, BASF SE; Plasdone S-630, Ashland Inc.) могут добавлять к раствору для нанесения покрытия в целях повышения влагозащитных свойств оболочки.



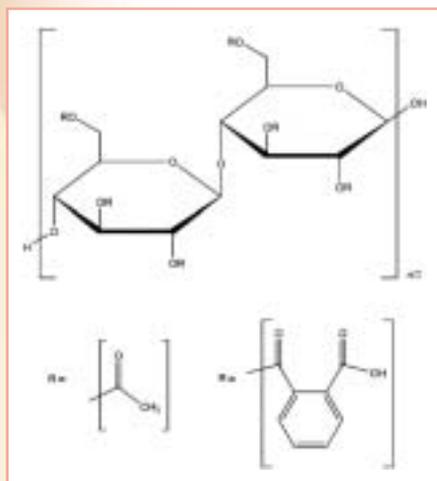
Коповидон

Пленочные кишечнорастворимые покрытия

Покрытия, которые препятствуют высвобождению АФИ в желудке, но распадаются или растворяются в тонкой кишке, как правило, относят к кишечнорастворимым. Они нерастворимы в кислотах и растворимы в щелочах вследствие того, что содержат карбоксил или другие кислотные группы (таблица 2). Кишечно-растворимые пленочные покрытия могут быть использованы в качестве барьерного покрытия перед нанесением сахарной оболочки. Целлюлозы ацетатфталат (CAP) широко используется в качестве кишечнорастворимого покрытия, доступен на рынке в виде белого порошка или нанодисперсии (псевдолатекса), содержащей 30 % сухих веществ (Aquacoat CPD). Такие покрытия можно использовать при длительном контакте с очень кислым желудочным соком, но они растворяются в умеренно кислой или нейтральной среде кишечника. Покрытия на основе CAP наносятся на твердые ЛФ с использованием органических растворителей или водных систем. Для достижения желаемого эффекта CAP-оболочки могут составлять 0,5 – 9 % массы ядра. Добавление пластификатора

Таблица 2. Полимеры, содержащие кислотные группы

Полимер	Растворяется при pH
Целлюлозы ацетатфталат (CAP)	> 6,0
Целлюлозы ацетаттриметилат (CAT)	> 5,5
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP; HP50)	> 5,0
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Eudragit L 30 D)	> 5,5
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L)	> 6,0
Шеллак (кондитерская глазурь)	В кишечнике распадается



Целлюлозы ацетатфталат

улучшает устойчивость к проникновению воды через оболочку, поэтому CAP-оболочки, включающие определенные пластификаторы, более эффективны. CAP совместим со многими пластификаторами, включая ацетилованные моноглицериды, дибутилтарtrat, диэтилфталат, диметилфталат, этилфталилэтилгликолят, глицерин, пропиленгликоль, триацетин, триацетина цитрат, трипропионин. CAP также используют в комбинации с такими полимерами, как ЕС, для разработки рецептур с контролируемым высвобождением. CAP практически нерастворим в воде, спиртах, хлорированных и хлорне содержащих углеводородах, но растворим в кетонах, сложных и простых эфирах, циклических эфирах и в некоторых смесях растворителей. CAP также может быть растворен в некоторых водных буферных растворах при pH ниже 6,0. Целлюлозы ацетат триметилат (CAT) имеет свободные карбоксильные группы на ароматическом кольце и растворяется при pH 5,5 и выше. Пластификатор триацетин, ацетилованные моноглицериды и диэтилфталат рекомендованы для достижения оптимальных результатов при использовании покрытия на водной основе, а лучшие результаты дают аммиачные растворы. Функциональные характеристики HPMCP, в частности при pH, в которых ожидается высвобождение АФИ, зависят от степени замещения трех типов групп-заместителей. Предпочтительными

пластификаторами являются триацетин, ацетилованные моноглицериды и диэтилфталат. Пленочные покрытия акриловых полимеров как группы разнообразных синтетических полимеров, сополимеров аминотакрилата, имеют разнообразные применения. Они могут быть использованы в качестве быстрорастворимых покрытий, а также для маскировки вкуса и запаха. Акриловые полимеры широко представлены брендом Eudragit®. Сополимер метакриловой кислоты содержит свободные карбоксильные группы, может образовывать соли при взаимодействии со щелочами и поэтому его можно применять в качестве кишечнорастворимого покрытия. Сополимер метакриловой кислоты растворим при pH выше 5,5. Дополнительное введение в состав покрытия пластификатора является необходимым условием для этих полимеров. В кишечнорастворимых оболочках на основе шеллака может быть введена адипиновая кислота. При прохождении ЛФ по желудку, где кислая среда, она не влияет на высвобождение АФИ, а попадая в щелочную среду, способствует дезинтеграции шеллака.

Пленочные покрытия для маскировки вкуса

Нанесение пленочных покрытий с целью маскировки вкуса твердых ЛФ предоставляет не только маркетинговые преимущества, но и способствует улучшению комплаенса и, как следствие, повышению эффективности лечения пациента. Как правило, помимо маскировки вкуса к оболочкам предъявляется требование быстрого растворения в желудке во избежание оказания влияния на профиль высвобождения АФИ из ЛФ. Как и в случае с кишечнорастворимыми покрытиями, маскирующие вкус оболочки не претерпевают существенных изменений при попадании в ротовую полость, но растворяются в кислой среде желудка за счет наличия в полимерах основных групп. Так, в водной дисперсии Kollicoat Smartseal 30 D (BASF SE) содержится сополимер метилметакрилата (MMA)

и диэтиламиноэтилметакрилата (DEAEMA), в котором присутствуют основные аминогруппы. Eudragit® RL 30 D (Evonik AG) тоже содержит основные группы, так как является сополимером этилакрилата, MMA, а также эфира метакриловой кислоты с четвертичными аммониевыми группами.

Покрывания для достижения импульсного высвобождения

Системы с импульсным высвобождением обеспечивают быстрое высвобождение вещества после запрограммированного временного лага. Такие системы могут оказаться полезными для доставки антигенов и пептидных гормонов. Высвобождение из систем с импульсным высвобождением проектируется как функция от механизма разрушения частицы (минитаблетки, пеллеты). Примером такой системы может служить *разрывающаяся система* (rupture system), например пеллета, состоящая из таких слоев: инертное сахарное ядро; слой, содержащий АФИ; слой, содержащий супердезинтегрант (например, натрия кроскармеллозу, как Ac-Di-Sol); полимерную оболочку, например, на основе полимера ЕС (Aquacoat ECD, Ethocel, Surelease). ЕС-оболочка, будучи нерастворимой, из-за имеющихся микропор медленно пропускает внутрь пеллеты воду. Проникшая внутрь вода абсорбируется натрия кроскармеллозой, которая при этом набухает и создает внутри пеллеты давление. Если давление превышает определенный уровень, то оболочка не выдерживает и разрывается, что обеспечивает импульсное высвобождение АФИ. Чтобы добиться необходимого временного лага во время разработки системы, необходимо подобрать пропорцию функционального слоя натрия кроскармеллозы и слоя ЕС. Натрия кроскармеллоза легко диспергируется в воде с образованием коллоидного раствора и геля при любой температуре, но практически нерастворима в ацетоне, этаноле (95%), эфире и толуоле. Поэтому для нанесения на ядро используют растворитель, в котором натрия кроскармеллоза не растворяется.

Пленочные покрытия для достижения пролонгированного высвобождения

Для достижения пролонгированного высвобождения АФИ могут быть использованы различные материалы в качестве пленочного покрытия, которые в этом случае выполняют функцию мембраны. Их можно условно разделить на два типа: проницаемые и полупроницаемые. Проницаемые мембраны позволяют как пищеварительному соку проникать внутрь ЛФ для растворения АФИ, так и растворенному АФИ проникнуть через мембрану в пищеварительный тракт. Полупроницаемые мембраны, в отличие от проницаемых, позволяют пищеварительному соку проникать только внутрь ЛФ и растворять АФИ.

Проницаемые мембраны. В соответствии с законом Фика, к факторам, определяющим высвобождение АФИ из проницаемой мембраны, можно отнести: толщину мембраны, градиент концентрации АФИ, растворимость АФИ, коэффициент диффузии молекул АФИ через мембрану, поверхность площади ЛФ и частичек АФИ. К материалам проницаемых мембран относятся: воски, цетиловый спирт, акриловые полимеры, ЕС и др. Для нанесения проницаемых мембран зачастую используют водные дисперсии, например Aquacoat, Eudragit RS 30 D, Eudragit RL 30 D, Eudragit NE 30 D. Сополимеры метакриловой кислоты как Eudragit RL и Eudragit RS нерастворимы, но проницаемы для пищеварительного сока.

Полупроницаемые мембраны. В осмотических насосах полупроницаемые мембраны позволяют воде проникать в таблетку, что вызывает набухание выдавливающего слоя и, как следствие, высвобождение растворенного АФИ вместе с компонентами выдавливаемого слоя через специальное микроотверстие. Для такой системы доставки подходят АФИ, относящиеся к первому и второму классам биофармацевтической системы классификации, если кандидаты не подвергаются существенному воздействию эффекта первого прохождения через печень. К вспомогательным веществам, используемым для полупроницаемых мембран, мо-



Осмотический насос [рисунок с сайта pharmaandfood.dow.com компании Dow]

гут относиться поливиниловый спирт (PVAI), целлюлозы ацетат (CA) и ЕС. Пленочные оболочки CA в сочетании с другими материалами также могут быть использованы для достижения пролонгированного высвобождения АФИ без необходимости просверливать отверстие в оболочке таблетки. Растворимость CA в значительной степени зависит от количества ацетил-групп. Как правило, CA растворим в водно-ацетоновых смесях различных пропорций, дихлорметан-этаноловых смесях, диметилформамиде и диоксане.

В качестве дополнительного компонента нерастворимого пленочного покрытия для монолитных гидрофильных матричных таблеток может быть использована адипиновая кислота. Ее применение может оказывать влияние на pH геля матричных таблеток и обеспечивать нечувствительность кинетики высвобождения АФИ от значений pH различных отделов пищеварительного тракта.

В приведенном обзоре представлены краткие сведения о перечне функциональных пленочных покрытий и освещены связанные с ними научные и технологические изыскания. Приведенный в публикации перечень применений функциональных пленочных покрытий, торговых марок и компаний-производителей далеко не полон, а идею каждого абзаца можно раскрывать серией статей. Тема функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых ЛФ очень обширна и представляет большой как прикладной, так и научный интерес.