

# Исследование влияния состава ядра таблетки на желудочную резистентность твердой лекарственной формы для перорального применения

T. Agnese<sup>1</sup>, T. Cech<sup>1</sup>, N. Rottmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> BASF SE, Европейская прикладная фармацевтическая лаборатория, 67056, Людвигсхафен, Германия  
Тел.: +49 621 60 99290, эл. почта: thorsten.cech@basf.com

<sup>2</sup> BASF SE, Pharma Ingredients & Services Europe, 67056, Людвигсхафен, Германия

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка состава желудочно-резистентной оболочки может быть связана с определенными трудностями. Существует множество взаимодействий между полимером и действующим веществом или нефункциональными вспомогательными веществами, которые необходимо принимать во внимание [1, 2].

Даже если удастся устранить все несовместимости, характеристики распадаемости ядра таблетки могут повлиять на функциональные особенности оболочки. Данная работа была выполнена с целью изучить влияние состава ядра таблетки на функциональные особенности используемой оболочки на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (МАЕ).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

### Материалы

В качестве желудочно-резистентного пленкообразующего полимера был выбран Kollicoat® MAE 30 DP (BASF SE, Германия) в сочетании с пластификатором триэтилцитратом (ТЕС) (Jungbunzlauer, Германия).

В качестве субпокрытия использовали Kollicoat® IR Carmine (BASF SE, Германия).

В состав ядра таблетки вошли следующие компоненты: Аспирин™ (Selectchemie, Швейцария); кофеин (гран. 0,2 – 0,5), Ludipress® LCE, Kollidon® CL (все BASF SE, Германия); Avicel® PH102, Ac-Di-Sol® (оба FMC BioPolymers, США); Primojel® (DMV-Fonterra Excipients, Нидерланды); Aerosil® 200 (Evonik, Германия); стеариновая кислота (Merck, Германия) и магния стеарат (Baerlocher GmbH, Германия).

### Состав

В ходе данного исследования были испытаны два состава ядер таблеток с двумя разными действующими веществами: с кофеином (табл. 1) и Аспирином™ (табл. 2).

Таблица 1. Состав ядер с кофеином

Вспомогательное вещество	Содержание, %			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Кофеин	15,5	15,5	15,5	15,5
Avicel® PH102	79,0	79,0	-	-
Ludipress® LCE	-	-	79,0	79,0
Ac-Di-Sol®	5,0	-	5,0	-
Kollidon® CL	-	5,0	-	5,0
Магния стеарат	0,5	0,5	0,5	0,5

Таблица 2. Состав ядер с аспирином, %

Вспомогательное вещество	Содержание, %
Аспирин™	65,0
Avicel® PH102	26,0
Primojel®	5,0
Aerosil® 200	1,0
Стеариновая кислота	3,0

В качестве функционального покрытия использовали сополимер МАЕ, содержащий 15 % ТЕС, для ядра с Аспирином™ применяли субпокрытие Kollicoat® IR Carmine, что привело к увеличению массы на 3,5 %.

### Оборудование и методы

#### Процесс нанесения оболочки

В качестве оборудования для нанесения оболочки использовали XL Lab 01 (Manesty). Коутер был снабжен барабаном среднего размера (диаметр – 480 мм). В качестве форсунки использовали распылитель OptiCoat с внутренним диаметром 0,8 мм.

Круглые таблетки диаметром 8 мм (кофеин) и 11 мм (Аспирин™) были покрыты согласно схеме (табл. 3).

Таблица 3. Настройки для испытаний оболочек

Показатель	Субпокрытие	Наружная оболочка
Объем серии, кг	4	4
Скорость барабана, об. / мин	12	12
Температура поступающего воздуха, °С	65	55
Объем поступающего воздуха, м³ / ч	450	450
Скорость распыления, г / мин	13	13
Давление распыления, бар	1,8	1,8
Давление воздуха на форму, бар	1,8	1,8

МАЕ наносили слоями разной толщины.

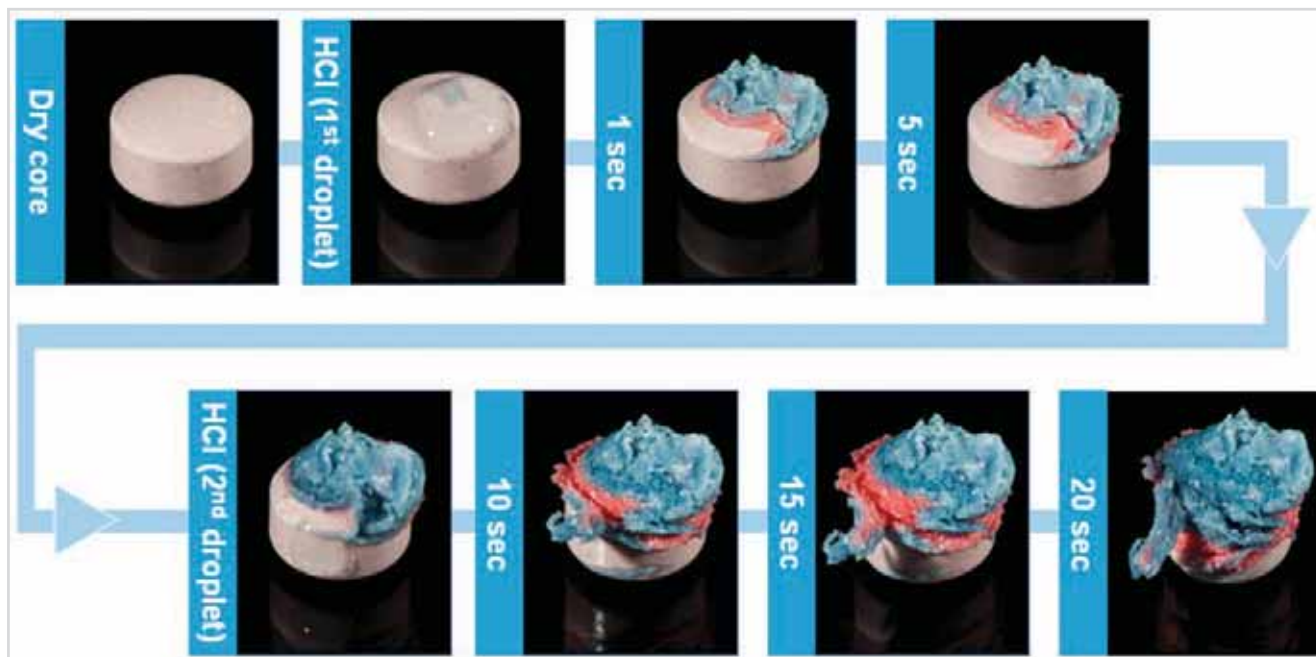


Рис. 1. Распадаемость таблетки, покрытой МАЕ, после нанесения одной капли кислоты

#### Испытание на растворимость

Испытание на растворимость ( $n = 3$ ) проводили в течение первых 2 ч при pH 1,1 (HCl, 0,08 моль/л; объем 880 мл) и температуре 37 °C ( $\pm 1$  К). Лопастная мешалка была установлена на скорости 50 об./мин. Путем добавления 20 мл концентрированного буфера натрия фосфата значение pH доводили до 6,8 в течение дополнительных 60 мин. Высвобождение лекарственного вещества определяли фотометрически с помощью измерения в режиме реального времени.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблетка могла осуществлять немедленное высвобождение, несмотря на то, что была покрыта функциональным полимером, таким как МАЕ (рис. 1). Причиной этого был состав ядра таблетки. Составы, в которые входит большое количество микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) или разрыхлителя, притягивают так много воды за такое короткое время, что функциональная оболочка трескается. Как правило, это приводит к немедленному высвобождению лекарственного вещества. Путем тщательного подбора вспомогательных веществ можно предотвратить возникновение трудностей в ходе испытания на растворимость.

В данном исследовании этот эффект в значительной степени зависел от состава ядра таблетки. Например, МКЦ притягивала гораздо больше воды, чем Ludipress® LCE на основе лактозы. Однако решающую роль также играл и разрыхлитель, входящий в состав (рис. 2 – 5).

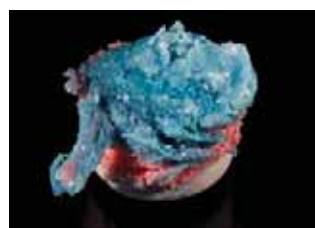


Рис. 2. Ядро состава № 1 после воздействия капли кислоты

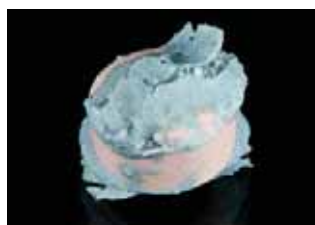


Рис. 3. Ядро состава № 2 после воздействия капли кислоты



Рис. 4. Ядро состава № 3 после воздействия капли кислоты



Рис. 5. Ядро состава № 4 после воздействия капли кислоты

Сходные результаты были получены и при проведении испытания на растворимость. В таблетках с ядром на основе МКЦ функциональность отсутствовала даже при высоких уровнях покрытия (рис. 6). Гораздо эффективнее были показатели ядра на основе лактозы (рис. 7).

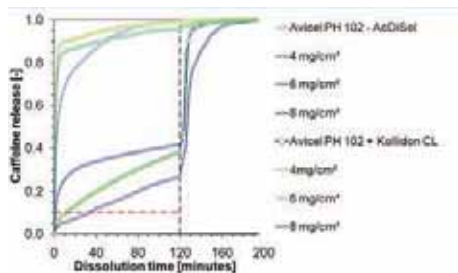


Рис. 6. Профили растворения составов № 1 и № 2

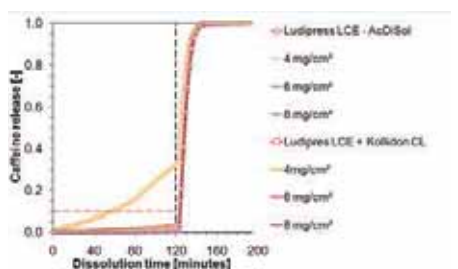


Рис. 7. Профили растворения составов № 3 и № 4

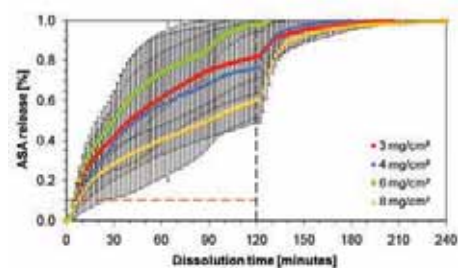


Рис. 8. Профили растворения составов Аспирина™ без использования субпокрытия

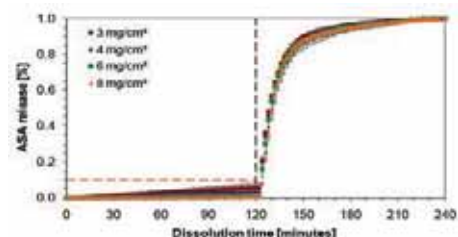


Рис. 9. Профили растворения составов Аспирина™ с использованием субпокрытия

К сожалению, иногда сложно изменить состав ядра. Например, состав с Аспирином™ также продемонстрировал немедленное высвобождение (рис. 8). Однако и без изменения состава ядра желаемый профиль высвобождения удалось получить путем нанесения субпокрытия с немедленным высвобождением (рис. 9). Второй слой оболочки уменьшил скорость проникновения воды в ядро, что позволило слою МАЕ также захватить воду. Вода действовала как дополнительный пластификатор,

что привело к повышению эластичности пленки. В итоге набухание ядра все равно продолжало наблюдаться, но приобретенная эластичность предотвратила образование трещин на функциональной оболочке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав ядра таблетки значительно влияет на функциональные особенности желудочно-резистентной оболочки. Высокое поглощение влаги ядром таблетки приводит к увеличению объема, что, в свою очередь, вызывает образование трещин функциональной оболочки с последующим немедленным высвобождением. Высокий риск связан с использованием таких наполнителей, как МКЦ, которые притягивают большое количество воды. Более целесообразным является использование составов ядер на основе лактозы.

Применение субпокрытия немедленного высвобождения также является оптимальным методом предотвращения раннего высвобождения лекарственного вещества. Оно дает возможность задержать проникновение влаги, позволяя МАЕ притягивать воду, которая действует как дополнительный пластификатор.

## ССЫЛКИ

- [1] V. Bühler; Kollicoat® Grades – Функциональные полимеры в фармацевтической промышленности; BASF SE, январь 2007.
- [2] K. Mäder, K. Bräunig, K. Kolter, K. Meyer; Разработка и стабильность кишечнорастворимых рецептур омепразола на основе полимеров Kollicoat® MAE; 32 CRS; 18 – 22 июня, 2005; Майами (Флорида), США. 8th PBP World Meeting 2012, 19 – 22 марта, 2012, Стамбул, Турция, G- ENP/ET377.

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



**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