

Исследование влияния частичной полимерной нейтрализации на растворение оболочек на основе сополимера метакриловой кислоты с этилакрилатом

Каролина Корелл^{1,3}, Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Моника Хаберехт², Карстен Мадер³

¹Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория BASF SE (Людвигсхафен, Германия).

²BASF SE, Отдел глобального технического маркетинга и управления продукцией (Людвигсхафен, Германия).

³Галле-Виттенбергский университет имени Мартина Лютера (Галле (Заале), Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Многочисленные активные фармацевтические субстанции (АФС) либо агрессивны по отношению к слизистой оболочке желудка, либо чувствительны к кислотности желудочного сока. Учитывая это, твердые лекарственные формы для перорального применения, содержащие подобные вещества, должны обладать гастроустойчивыми свойствами. Наиболее часто данная функциональность достигается нанесением покрытия в виде пленочной оболочки на основе сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата [1].

Существует три различных сорта полимера (Ph. Eur., ЕФ):

- сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом (1 : 1), 30 % дисперсия (например, Kollicoat[®] MAE 30 DP);
- сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом (1 : 1), тип А (например, Kollicoat[®] MAE 100-55);
- сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом (1 : 1), тип В (Kollicoat[®] MAE 100 P).

Рецептуры на основе водной дисперсии Kollicoat[®] MAE 30 DP готовят непосредственно перед применением. Для приготовления водной дисперсии порошка типа А сорта Kollicoat[®] MAE 100-55 необходимо частично нейтрализовать его функциональные группы. Порошок типа В Kollicoat[®] MAE 100 P уже частично нейтрализован (6 моль%) и может быть рассеян в воде. Поэтому порошок типа А нуждается в добавлении щелочно-

го материала (например, NaOH) для приготовления в водной среде.

Цель

Цель данного исследования – изучить влияние частичной нейтрализации на динамику высвобождения активного вещества из твердых пероральных форм с особым акцентом на параметрах растворения при средних значениях pH. Средние значения кислотности устанавливаются в желудке при его наполненном состоянии и обычно колеблются между pH 4,0 и 5,0. Исследовали таблетки, покрытые оболочкой, с различным уровнем предварительной нейтрализации.

Материалы и методы

В исследовании использовали ядра таблеток (круглые диаметром 9 мм, двояковыпуклые, без гравировки) следующего состава (табл. 1): гранулы кофеина 0,2 – 0,5 (Siegfried), Ludipress[®] LCE (BASF), Kollidon[®] VA 64 (BASF), Kollidon[®]

CL-F (BASF) и магния стеарат (Bärlocher). Средняя масса таблеток – 350 мг, прочность при сжатии – около 130 Н.

В ходе первого этапа покрытия ядер была нанесена первичная оболочка на основе Kollicoat[®] IR (BASF), содержащая 2,3 % тимолового синего (параметры указаны в табл. 2). Данный краситель чувствителен к изменениям кислотности, на основании чего его использовали в качестве индикатора проникновения кислоты при последующем испытании функциональности кишечнорастворимой оболочки.

На втором этапе наносили внешнюю оболочку на основе Kollicoat[®] MAE 100-55 (BASF) (параметры указаны в табл. 2), содержащую 15 % триэтилцитрата (на полимерной основе) [2]. Использовали различные уровни предварительной нейтрализации (4, 6, 8 моль% по отношению к карбоксильным группам полимера).

Таблица 1. Состав ядра таблетки

Компонент	Содержание, %	Функция	Фирменное наименование (производитель)
Кофеин	15,5	Активное вещество	Caffeine, gran. 0,2 – 0,5
Лактоза агломерированная	74,0	Наполнитель	Ludipress [®] LCE
Коповидон	5,0	Сухое связывающее вещество	Kollidon [®] VA 64
Кросповидон	5,0	Дезинтегрант	Kollidon [®] CL-F
Магния стеарат	0,5	Лубрикант	MG Siel 1

Таблица 2. Параметры процесса нанесения первичного и внешнего пленочных покрытий (коутер с боковой продувкой воздуха)		
Наименование	Параметры процесса покрытия	
	Первичная оболочка	Внешняя оболочка
Оборудование	BOSCH Manesty XL Lab 01	
Форсунка	OptiCoat	
Диаметр отверстия, мм	1,2	0,8
Диаметр барабана, мм	610	406
Скорость вращения, об / мин	6	13
Загрузка, кг	30	2
Потребление входящего воздуха, м ³ / ч	350	350
Температура входящего воздуха, °С	50	50
Температура ядер, °С	35	40
Производительность форсунки, г / мин	30	13
Давление распыления / образования факела, бар	1,2 / 1,2	1 / 1

Высвобождение лекарственного средства определяли в соответствии с методом USP2 (лопастная мешалка) с помощью аппарата ERWEKA и непрерывного УФ онлайн-анализа (Agilent 8453). Начальное исследование растворения проводили при pH 1,1 (HCl, 0,08 моль / л; объем 700 мл) в течение 2 ч, после чего добавляли 15,9 мл концентрированного буферного раствора калия фосфата для достижения уровня кислотности pH 6,8. Дополнительное тестирование растворения проводили с использованием фосфатного и ацетатного буфера (700 мл) при pH 4,0, 4,5 и 5,0. Все тесты осуществляли при скорости вращения лопастной мешалки 50 об / мин и температуре 37 ± 0,5 °С (n = 6).

Результаты и обсуждение

Для определения уровня покрытия внешней оболочкой на осно-

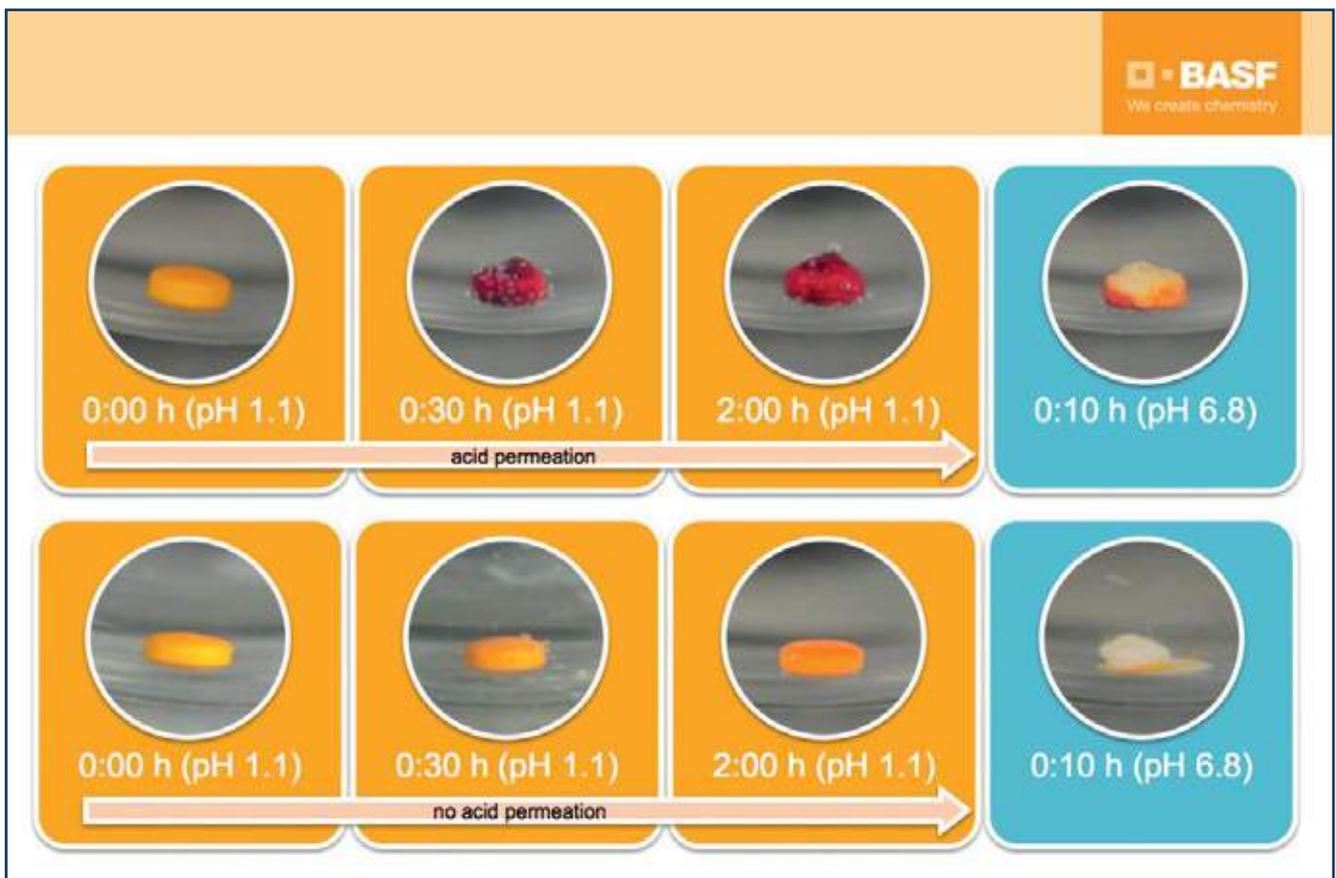


Рис. 1. Проникновение кислоты при уровне покрытия 3 мг / см² (верхний ряд), отсутствие проникновения кислоты при уровне покрытия 6 мг / см² (нижний ряд) и соответствующее влияние на распадаемость после изменения pH (на синем фоне)

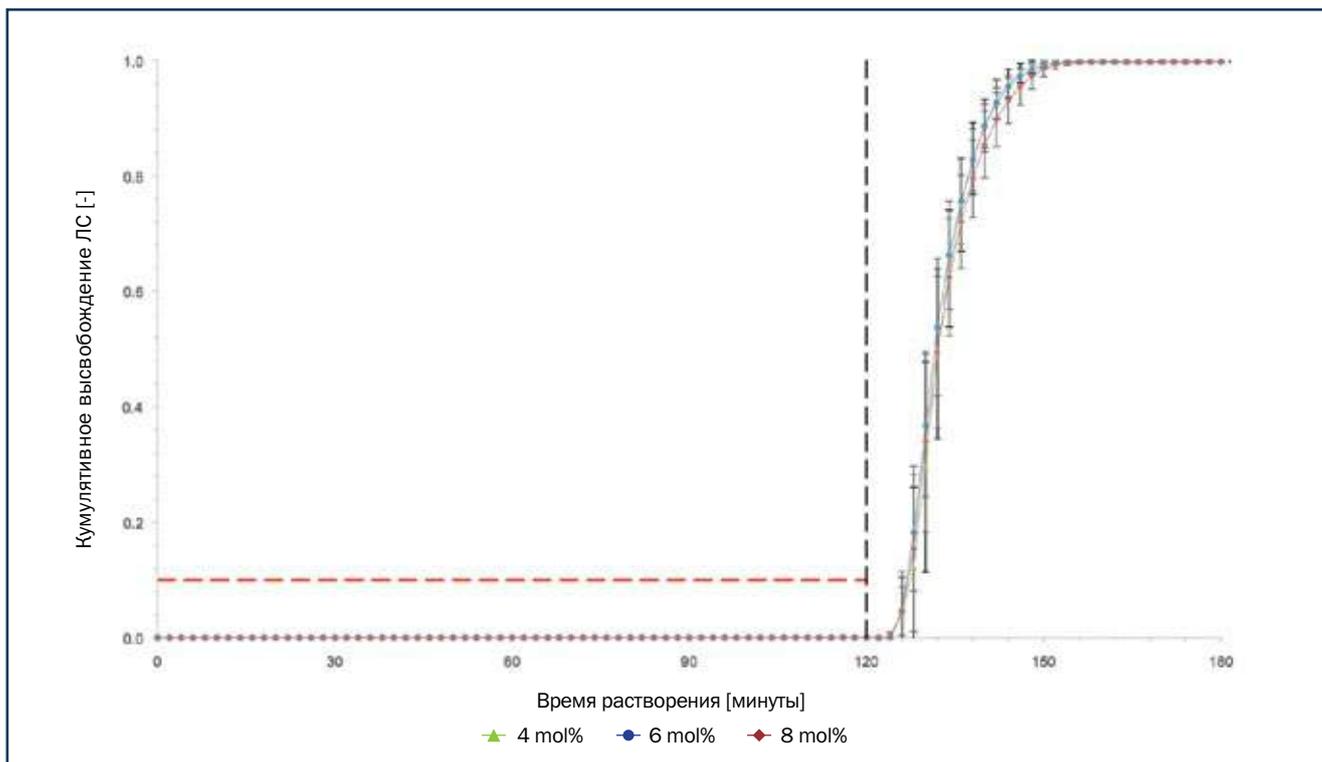


Рис. 2. Профиль высвобождения лекарственного средства при pH 1,1 (HCl) с последующим изменением до pH 6,8 (фосфатный буфер) после 2 ч тестирования. Моль% подразумевает степень нейтрализации карбоксильных групп в структуре Kollicoat® MAE 100-55

ве Kollicoat® MAE 100-55, необходимого для достижения гастростойчивости, использовали индикатор кислотности (краситель) (рис. 1). Несмотря на то, что высвобождение лекарственного средства было предотвращено при сравнительно низком уровне покрытия (3 мг / см²), кислота могла проникнуть сквозь внешнее покрытие с последующим появлением красной окраски первичной оболочки. Для полного предотвращения проникновения кислоты необходимый уровень покрытия должен был составлять не менее 6 мг / см².

Степень частичной нейтрализации полимера Kollicoat® MAE 100-55 не оказала никакого влияния на характеристики растворения в стандартных условиях при pH 1,1 / pH 6,8 (рис. 2).

При средних значениях pH функциональность полимера зависела от степени предварительной нейтрализации и типа буферного раствора, используемого для

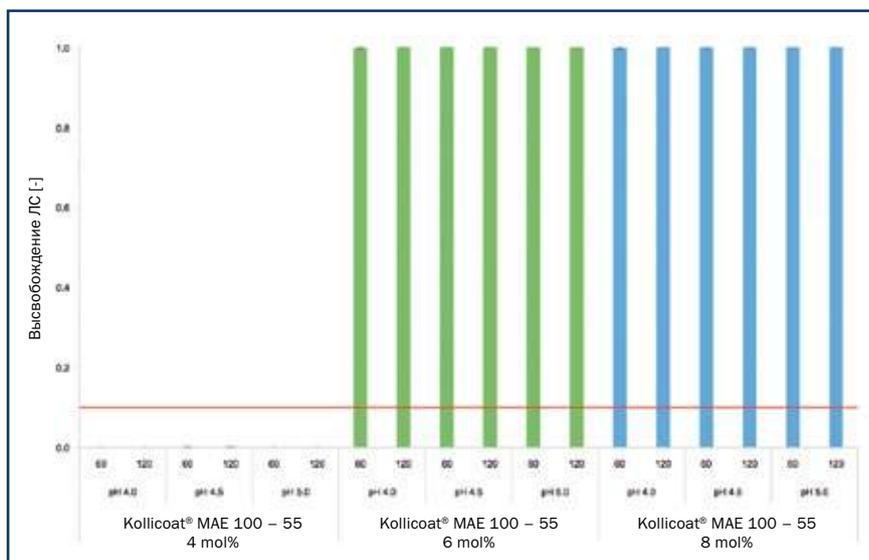


Рис. 3. Уровень высвобождения активного вещества в фосфатном буфере в зависимости от времени (60 / 120 мин), значения pH (4,0, 4,5, 5,0) и степени предварительной нейтрализации (4, 6, 8 моль%) [средние значения, ± CO, n = 6]

тестирования растворения. Высвобождение активного вещества не наблюдалось при всех средних значениях pH в присутствии фосфатного буфера (рис. 3) и предварительной нейтрализа-

ции полимера, равной 4 моль%. В то же время значения 6 и 8 моль% привели к 100% высвобождению активного вещества в первые 60 мин тестирования раствора даже при значении pH 4,0.

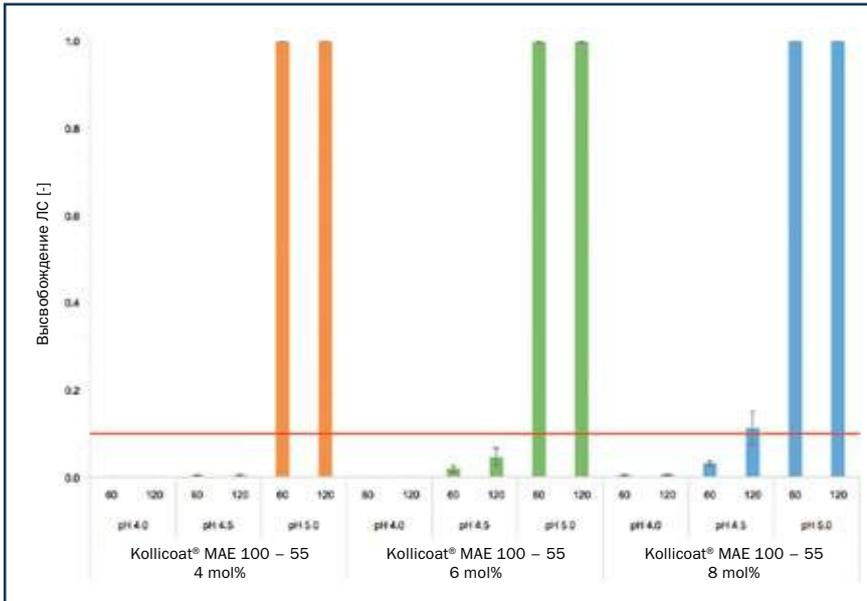


Рис. 4. Уровень высвобождения активного вещества в ацетатном буфере в зависимости от времени (60 / 120 мин), значения pH (4,0, 4,5, 5,0) и степени предварительной нейтрализации (4, 6, 8 моль%) [средние значения, ± CO, n = 6]

Интересно отметить, что в присутствии ацетатного буфера были получены другие результаты (рис. 4). Несмотря на тенденцию к улучшенной функциональности внешней оболочки при частичной нейтрализации 4 моль% (особенно при pH 4,5), результаты были сходными. Тем не менее рекомендовано использовать минимально возможный уровень предварительной нейтрализации, необходимый для последующей дисперсии, во избежание чрезмерного влияния на открывающие значения pH полимера.

Заключение

Все исследованные рецептуры проявили одинаковые тенденции в отношении высвобождения активного вещества при условиях тестирования pH 1,1 в течение 2 ч с последующим повышением уровня pH до 6,8.

Тестирование при средних значениях pH показало иную картину. Наиболее надежная гастроустойчивая функциональность (особенно в фосфатном буфере) была достигнута путем использования сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата с предварительной нейтрализацией, равной 4 моль%. По мере повышения уровня предварительной нейтрализации наблюдается значительное снижение открывающего значения pH полимера, что свидетельствует о возрастании риска нежелательного влияния со стороны пищевых продуктов.

Для получения оптимальных результатов при приготовлении водной дисперсии сополимера типа А метакриловой кислоты и этилакрилата (1 : 1) рекомендовано использовать минимальный уровень предварительной нейтрализации (4 моль%).

Представлено:

На 11-м Международном конгрессе фармацевтики, биофармацевтики и фармацевтической технологии (11th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology), который состоялся 19 – 22 марта 2018 г. в Гранаде (Испания).

Pharma Solutions Sales Europe I E-ENE/PT531 □

Сотрудники компании BASF помогут заказчикам в решении самых сложных технологических задач, возникающих 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 СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: 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

Список использованных источников:

1. Nollenberger K., Albers J. Poly(meth)acrylate-based coatings, Intern. J. Pharm, 457 (2), 461 – 469 (2013).
2. Agnese Th., Cech Th. Comparing various plasticisers regarding their effect on methacrylic acid / ethyl acrylate copolymer; 9th CESPT 2012; Dubrovnik, Croatia.