

Исследование влияния различных пластификаторов на свойства покрытий на основе Kollicoat® SR 30 D

Торстен Агнезе, Торстен Цех

Европейская фармацевтическая
прикладная лаборатория BASF SE
(Людвигсхафен, Германия)

Ответственный автор:
thorsten.cech@basf.com

ВВЕДЕНИЕ

Пластификаторы играют решающую роль в процессе нанесения функциональных покрытий, особенно в случае применения дисперсий, содержащих нерастворимые в воде полимеры.

У нерастворимого полимера ПВА, образующего оболочки замедленного высвобождения, такие параметры, как удлинение при разрыве и минимальная температура пленкообразования (МТПО), в значительной степени зависят от типа и количества пластификатора в составе рецептуры покрытия. Поскольку МТПО является сравнительно низкой для ПВА (18 °С), данное свойство не столь важно. При этом значения удлинения играют достаточно важную роль, особенно если покрытые оболочкой частицы прессуют для получения мультипартикулярных таблеток (multiple unit pellet systems – MUPS).

Цель данного исследования – оценить приемлемость использования трех различных пластификаторов: полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000, 1,2-пропиленгликоля (ПГ) и триэтилцитрата (ТЭЦ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Поливинилацетат (Kollicoat® SR 30 D, BASF SE, Германия) использовали в сочетании с такими пластификаторами:

- а)** ПЭГ 6000 (Lutrol® E 6000, BASF);
- б)** ПГ (Propyleneglycolpharma, BASF);
- в)** ТЭЦ (Merck).

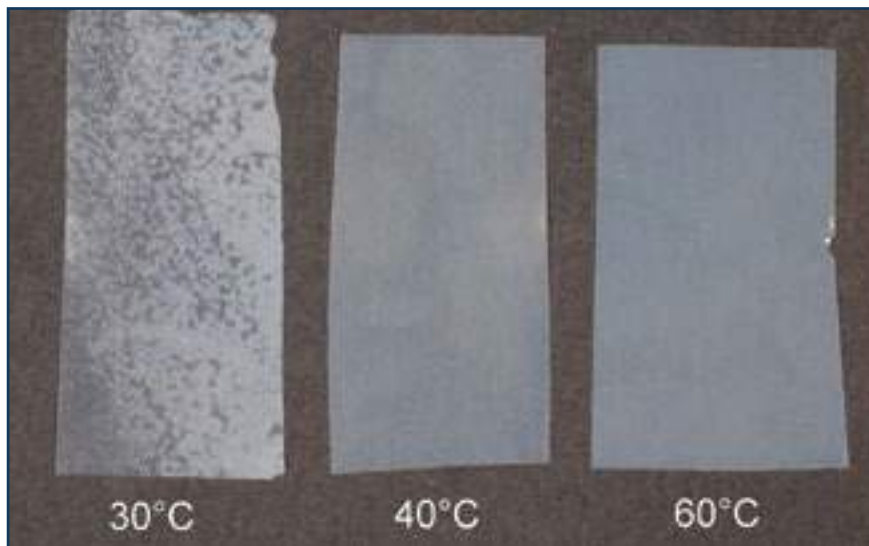


Рис. 1. Изолированные пленки, содержащие ПЭГ 6000, которые получены при различных температурах сушки

Рецептуры

Отдельные рецептуры пленок готовили с добавлением 10 % (масса / масса) пластификатора по отношению к содержанию полимера в дисперсии. Для однородного распределения и внедрения пластификатора в дисперсию ПВА полученный состав размешивали в течение не менее 2 ч.

Приготовление изолированных пленок

Изолированные пленки готовили с использованием соответствующего прибора для их нанесения (Coatmaster, Erichsen Testing Equipment), оснащенного рамкой для нанесения слоев размером до 300 мк. Данный прибор позволяет использовать различные температуры для сушки нанесенных пленок.

Анализ свойств изолированных пленок

Качество пленок оценивали в первую очередь визуально. Для определения их механических свойств использовали анализатор тексту-

ры (TA-XT2iHR, Stable Micro Systems). Испытания проводили при контролируемых условиях температуры 23 °С и относительной влажности 54 % [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ПЭГ 6000

При визуальной оценке пленки была отмечена явная зависимость ее однородности от температуры сушки. Формирование пленки при температуре около 30 °С привело к неравномерному распределению ПЭГ 6000 в ее составе.

Поскольку белые участки пленки (рис. 1) растворимы в воде, можно предположить, что пластификатор в структуре дисперсии ПВА распределился неоднородно.

При более высоких температурах (40 °С или выше) распределение ПЭГ 6000 в составе изолированных пленок зрительно было более однородным.

При подробном изучении данного эффекта обнаружилось, что минимальная температура, позволяющая получить пленки без кристаллических участков, составляет 36 °С.

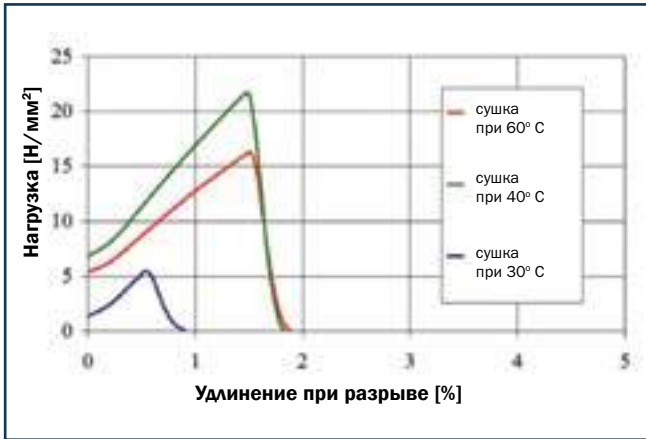


Рис. 2. Удлинение при разрыве изолированных пленок на основе ПЭГ 6000, полученных при различных температурах сушки

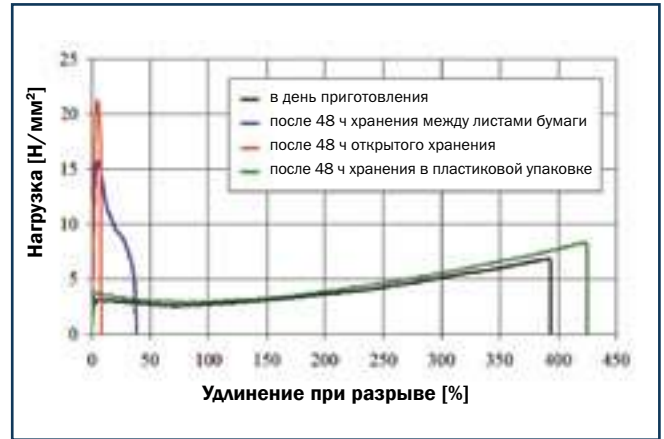


Рис. 3. Удлинение при разрыве изолированных пленок на основе ПГ, полученных при различных температурах

Результаты анализа текстуры также свидетельствовали о неравномерном распределении ПЭГ 6000 в составе пленки. Несмотря на то что значения удлинения при разрыве всех исследуемых пленок были неудовлетворительными, пленки, полученные при разных температурах сушки, все же отличались друг от друга по данному параметру (рис. 2).

Сушка при температуре выше 30 °C приводила к образованию пленок, имеющих более высокую эластичность и пластичность по сравнению с таковыми пленок, полученных при 30 °C.

ПЭГ 6000 самостоятельно выполняет функцию пленкообразователя, но пленки на его основе являются очень хрупкими. Следовательно, добавление данного пластификатора не приводит к повышению эластичности ПВА [3]. С другой стороны, это может оказать влияние на такие свойства, как клейкость или прочность на разрыв.

В связи с незначительными значениями удлинения при разрыве даже при высоких температурах применять ПЭГ 6000 в качестве пластификатора для ПВА нецелесообразно.

ПГ

МТПО пленок ПВА, содержащих 10 % ПГ, составляет 14 °C [1]. Однако полученные изолированные пленки визуально были однородными независимо от температуры их приготовления.

По данным Скалтети и Симс, значительное количество ПГ испаряется во время процесса нанесения пленки [4]. Аналогичный эффект был также обнаружен при измерении свойств эластичности и пластичности изолированных пленок. В первый день приготовления оба указанных свойства были достаточно высокими (рис. 3). При хранении пле-

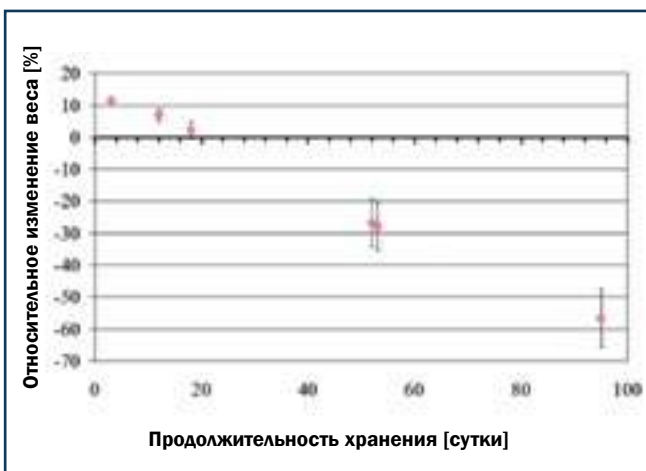


Рис. 4. Потеря ПГ в связи с испарением при температуре 23 °C и относительной влажности 54 %

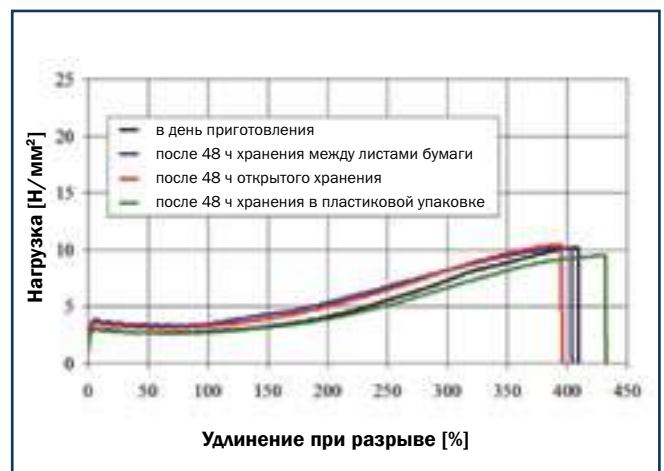


Рис. 5. Удлинение при разрыве изолированных пленок на основе ТЭЦ, полученных при различных температурах сушки

нок в открытом виде в течение 48 ч в контролируемых условиях (при температуре 23 °С и относительной влажности 54 %) значения удлинения при разрыве существенно изменялись: пленки становились более хрупкими. В то же время в образцах, содержащихся в закрытой среде, не обнаружено никаких изменений.

По результатам более подробных исследований данного явления было установлено, что интенсивность указанного эффекта зависит от способа приготовления и толщины пленки. Так, при нанесении пленок с помощью распылительной форсунки уменьшение удлинения при разрыве в течение периода хранения было менее значительным. В любом случае через 65 ч хранения значения удлинения уменьшались более чем на 20 %.

Для доказательства того, что испарение пластификатора является причиной изменения свойств пленки, тканевый фильтр, увлажненный ПГ, оставляли при температуре 23 °С и относительной влажности 54 %. После достижения сорбционного равновесия отмечено значительное уменьшение массы образца (рис. 4), что указывает на процесс испарения ПГ при данных условиях хранения.

С учетом технологии процесса ПГ может быть использован в качестве пластификатора для ПВА. Однако потенциальный риск изменения свойств удлинения при разрыве требует пристального внимания в течение периода испытания на стабильность.

ТЭЦ

ТЭЦ оказывает значительное влияние на МТПО поливинилацетата [1]. Наличие 10 % пластификатора снижает МТПО до 1 °С. Кроме того, установлено, что аналогично ПГ однородные пленки на основе ТЭЦ можно получить при любой температуре сушки. Значения удлинения при разрыве также были достаточно высокими (рис. 5).

Данные значения удлинения остаются высокими даже при открытом хранении пленок. Это указывает на то, что ТЭЦ в сравнении с ПГ менее подвержен процессам испарения и миграции. Учитывая это, ТЭЦ можно считать идеальным пластификатором для ПВА. Он позволяет достичь очень низкой температуры пленкообразования и делает возможным получение пленок с отличными свойствами удлинения при разрыве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наилучшие результаты с точки зрения пластифицирующего эффекта и стабильности при хранении были достигнуты с помощью пластификатора (ТЭЦ), поэтому данный ингредиент рекомендован в качестве пластификатора для водных дисперсий ПВА (Kollicoat® SR 30 D).

По данным предыдущих исследований установлено, что функциональные свойства триацетина (ТА) аналогичны ТЭЦ за исключением клейкости (ТА менее липкий, чем ТЭЦ) [3]. Таким образом, ТА можно использовать вместо ТЭЦ в приблизительно равных количествах.

Kollicoat® SR 30 D

Полимерное покрытие для pH-независимых рецептур с замедленным высвобождением

- Низковязкая водная дисперсия поливинилацетата
- Высокая связывающая способность и отличные пленкообразующие свойства
- Высокая устойчивость к механическому воздействию
- Обеспечивает умеренную маскировку вкуса во многих лекарственных формах ■



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 литературы:

1. Kolter K., Ruchatz F. Kollicoat® SR 30 D – A new sustained release Excipient; CRS Annual Meeting and Exposition; 1999; Boston; U.S.A.
2. DIN53455; Tensile strength at yield.
3. Kolter K., Ruchatz F. Influence of plasticizers on the physico-chemical properties of Kollicoat® SR 30 D-films; AAPS Annual Meeting and Exposition; 1999; Louisiana; U.S.A.
4. Skultety P.F., Sims S.M. Evaluation of the loss of propylene glycol during aqueous film coating; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1987; Vol. 13; No.12; P. 2209-2219.