

Применение производных целлюлозы в технологии покрытия таблеток

Доктор Андреас Зауер,

Shin-Etsu Дистрибуция компонентов для фармацевтической и пищевой промышленности, ГмбХ, Висбаден (Германия)

andreas.sauer@se-pfmd.com

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – ведущий дистрибутор крупнейших производителей вспомогательных веществ для фармацевтической индустрии. На фармацевтических рынках России и некоторых стран СНГ компания представляет таких лидеров отрасли, как DFE Pharma, Shin-Etsu, Dr. Paul Lohmann, Evonik Industries AG, BENEО GmbH, Imerys, Calmags и многих других производителей. Продукт-лист «ФПК ФармВИЛАР» включает более 30 наименований, среди которых различные сорта лактозы, МКЦ, эфиров целлюлозы, минеральных солей, кремния диоксида коллоидного, изомальта и пр. Знание рынка, его тенденций и потребностей, а также многолетний опыт работы и собственные научные разработки позволяют «ФПК ФармВИЛАР» предлагать лучшие комплексные решения для производств заказчиков, что обеспечивает ей устойчивую позицию передовой компании на рынке вспомогательных субстанций.

Введение

Покрытие таблеток оболочкой является одним из основных способов маскировки неприятного запаха или вкуса лекарственных средств, а также облегчает их проглатывание и позволяет добиться контролируемого высвобождения активного вещества в тонком кишечнике. Благодаря цветному покрытию пациенту или человеку, который за ним ухаживает, легче идентифицировать нужную таблетку. Немаловажно и то, что цветное покрытие является действенным инструментом выделения лекарственного препарата на фармацевтическом рынке среди конкурирующих продуктов.

Изначально широкое распространение получил метод создания дисперсии для покрытия на основе органических растворителей. Этот метод можно использовать с минимальными затратами энергии на выпаривание растворителя, что является важным фактором с учетом ограниченных сушильных мощностей примитивных коатеров. Однако с появлением современных перфорированных дражировочных котлов с улучшенной воздушной сушкой водные пленочные покрытия становятся все более популярными. Использование воды в качестве растворителя является безопасным для окружающей среды и более выгодным с экономической точки зрения, поскольку не требует наличия системы улавливания и регенерации растворителя [1].

Состав пленочной оболочки

Пленочная оболочка представляет собой сплошной полимер, формирующийся вокруг ядра таблетки после достижения минимальной температуры пленкообразования (МТП). Данные полимеры – наиболее важный компонент оболочки таблетки. Они могут быть водорастворимыми, как, например, гипромеллоза, с помощью которой можно создать водорастворимое покрытие, облегчающее проглатывание таблетки, либо устойчивыми в кислой среде, как, к примеру, гипромеллозы ацетат-сукцинат (Shin-Etsu AQOAT®) или гипромеллозы фталат (HPMCP), благодаря которым можно создать кишечнорастворимую оболочку. Для покрытий используют короткоцепочечные полимеры, благодаря чему после попадания в среду растворителя обеспечивается низкая вяз-

Автор



Доктор Андреас Зауер,
Shin-Etsu Производство компонентов для фармацевтической и пищевой промышленности, ГмбХ, Висбаден (Германия)

Перевод подготовила А. Воскобойникова,
ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

кость дисперсии (< 500 мПа•с, лучше – около 100 мПа•с), что необходимо для успешного нанесения оболочки коатером. Пленки из этих полимеров должны быть достаточно прочными и гибкими для успешного нанесения на таблетки с учетом их сложной геометрической формы (например, наличия острых краев).

Кроме того, большинство композиций для покрытия содержат пластификатор, такой как триэтилцитрат (ТЭЦ) или полиэтиленгликоль (ПЭГ), для увеличения гибкости пленки и снижения минимальной температуры полимеризации либо для достижения стойкости красящих агентов или талька в дисперсии для покрытия. Если МТП выше температуры покрытия, то соединение капель в полноценную пленку не произойдет должным образом и функциональность покрытия будет нарушена. Пигменты, такие как железа оксид или титана диоксид, добавляют, чтобы обеспечить окраску пленочной оболочки и, таким образом, улучшить внешний вид таблетки. Большинство полимеров для пленочного покрытия становятся липкими при удалении растворителя, поэтому во избежание склеивания таблеток, в том числе в местах нанесения логотипа, в состав пленочной

оболочки добавляют такие вспомогательные вещества, как тальк и кремния диоксид. Добавление лактозы или микрокристаллической целлюлозы может увеличить адгезию пленочного покрытия к поверхности ядра таблетки и предотвратить такое явление, как «заливка» логотипа.

Нанесение пленочной оболочки. Оборудование

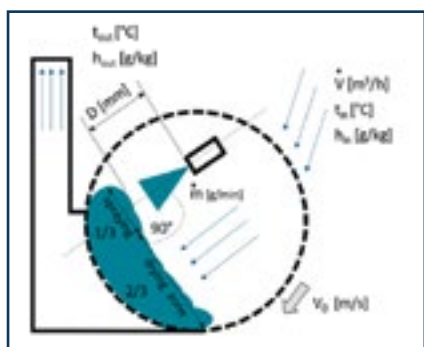


Рис. 1. Схема нанесения оболочки в перфорированном дражировочном котле (изображение предоставлено с разрешения компании Bosch)

Процесс нанесения пленочного покрытия проводят в перфорированном дражировочном котле, где ядра таблеток помещаются во вращающийся барабан (рис. 1) и многократно прокручиваются через зону распыления и сушки. Покрытие в виде дисперсии распыляется на верхнюю треть подвижного слоя таблеток (зона распыления). Затем вращением барабана таблетки попадают в зону сушки. Для достижения высокой однородности покрытия таблетки необходимо хорошее перемешивание. Путем распыления раствора образуются капли, которые прилипают к поверхности таблеток. Размер капель регулируется давлением распыляемого воздуха и вязкостью дисперсии. После высушивания непрерывным нагретым воздушным потоком в аппарате капли образуют полимерную пленку. При этом температура воздуха должна соответствовать минимальной температуре полимеризации для данного полимера. Ядра таблеток находятся в

Таблица 1. Состав для покрытия таблетки с логотипом

| Компонент | % в/в |
|---|-------|
| Тулорур 606 (гипромеллоза 2910,6 мПа*с) | 7,0 |
| Лактоза | 2,1 |
| ТЭЦ | 2,1 |
| Краситель | 0,1 |
| Деионизированная вода | 88,7 |

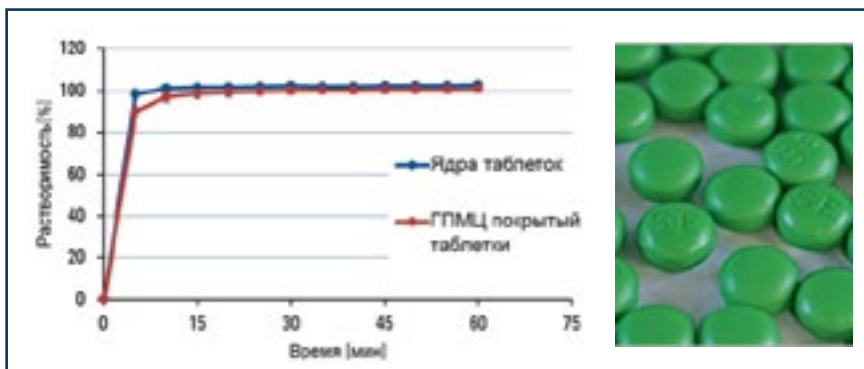


Рис. 2. Слева: профиль растворения с немедленным высвобождением кофеина ($n = 6$, USP аппарат 2, 50 об / мин, 37 °С, 750 мл 0,1 н р-р HCl, $\lambda = 275$ нм). Справа: таблетки с логотипом, покрытые пленкой с Тулорур 606

постоянном движении, поэтому низкая хрупкость и достаточная твердость таблетки являются ключевыми требованиями для успешного процесса нанесения покрытия.

Ниже приведены важные параметры, которые влияют на образование пленочной оболочки таблетки:

- объем воздуха для сушки (v);
- входная температура воздуха (t_{in});
- входная влажность воздуха (h_{in});
- масса дисперсии, расходуемая на формирование оболочки (m) и давление воздуха распылителя (p);
- расстояние от форсунки до таблеток (D);
- скорость вращения барабана (V_0).

Примеры применения

Покрытие таблеток с нанесенным логотипом. В табл. 1 приведен простой состав покрытия на таблетки с логотипом с использованием Тулорур 606 (гипромеллоза 2910,6 мПа*с) в качестве пленкообразующего полимера [2]. Раствор для покрытия был получен путем растворения гипромеллозы и лактозы в воде, нагретой до температуры более 80 °С, и после-

дующего охлаждения до температуры окружающей среды. Кроме того, в раствор были добавлены ТЭЦ и краситель. Полученную дисперсию с вязкостью около 100 мПа*с нанесли на таблетки кофеина размером 8 мм (235 мг, 20 % кофеина, твердость 100Н) в перфорированном дражировочном котле Bosch Solidlab 1 до достижения массы полимера 3 % от общей массы таблетки. Лактоза повышает адгезию пленки к ядру, в результате чего логотип остается хорошо различимым. Твердость таблетки увеличивается за счет полимерной пленки (138 N), не влияя на профиль растворения (рис. 2).

Кишечнорастворимое покрытие

Shin-Etsu AQOAT® HPMCAS – это полимер для создания оболочек, устойчивых в кислой среде, но растворимых в щелочной (высокий pH), что подходит для создания кишечнорастворимых таблеток [3].

При перемещении покрытой таблетки из желудка в кишечник значение pH среды возрастает и HPMCAS растворяется с последующим высвобождением активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Существуют различные способы на-

несения пленочных оболочек (покрытие с органическим растворителем, водное нейтральное покрытие, покрытие с использованием L-аргинина, а также сухое порошковое покрытие). Состав для получения кишечнорастворимой оболочки на основе водного растворителя приведен в табл. 2 [4]. Данный состав был нанесен на таблетку кофеина размером 8 мм (235 мг, 20 % кофеина, твердость 100Н) в перфорированном дражировочном коле Bosch Solidlab 1 до достижения массы полимера 8 % от общей массы таблетки. Для получения покрытия с использованием L-аргинина соблюдали такую последовательность:

1. В дистиллированную воду добавили натрия лаурилсульфат (SLS) и перемешивали до полного растворения, после чего добавили L-аргинин.
2. В полученном растворе диспергировали Shin-Etsu AQOAT® (HPMCAS AS-MF).
3. Отдельно приготовили дисперсию из талька и пигментов, которую добавили к полученной ранее суспензии с Shin-Etsu AQOAT® (HPMCAS AS-MF).
4. В полученный раствор ввели ТЭЦ.

Профиль изменения растворения в таблетках (рис. 3) показывает, что они устойчивы к кислой среде желудка (pH = 1,2) в течение 120 мин. При моделировании перистальтики кишечника (pH = 6,8) можно проследить процесс растворения HPMCAS и немедленного высвобождения АФИ.

Таблица 2.

Состав для получения кишечнорастворимой оболочки с HPMCAS (вязкость 21 мПа•с) на основе водного растворителя

| Компонент | % в/в |
|---------------------------------|-------|
| Shin-Etsu AQOAT® (HPMCAS AS-MG) | 12 |
| L-аргинин (аминокислота) | 0,33 |
| ТЭЦ | 3,6 |
| SLS | 0,12 |
| Тальк | 3,6 |
| TiO ₂ | 0,5 |
| Железа оксид (III) | 0,5 |
| Деионизированная вода | 79,35 |

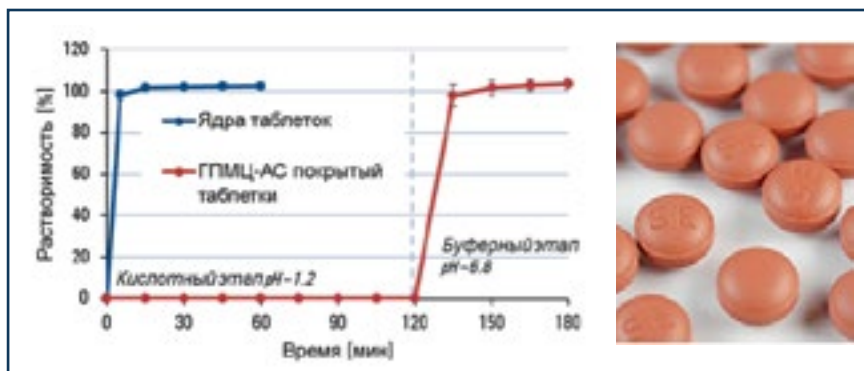


Рис. 3. Слева: профиль растворения с массой полимера около 8 % от общей массы таблетки (n = 6, USP аппарат 2, 50 об / мин 37 °С, кислая среда: 750 мл 0,1 N HCl, λ = 275 нм, буферный раствор: 1000 мл фосфатный буфер pH = 6,8, λ = 280 нм). Справа: HPMCAS кишечнорастворимые таблетки

Заключение

Сегодня фармацевтическая промышленность предлагает различные способы покрытия таблеток оболочками в зависимости от выбора оптимального полимера. Среди них простые водорастворимые пленочные оболочки, современные водные кишечнорастворимые покрытия, а также оболочки,

маскирующие неприятный вкус лекарственного препарата. Компания «ФармВИЛАР» в сотрудничестве с производственной компанией Shin-Etsu предлагает современные вспомогательные субстанции для создания покрытий с использованием различных технологий в зависимости от потребностей клиента. □

Список использованных источников:

- [1] Mehta A.M. Обработка и оборудование для водорастворимых покрытий. Водорастворимые полимерные покрытия для дозированных лекарственных форм. Felton L.A., Ed; CRC Press, Boca Raton, 2017. – стр. 67-103.
- [2] Техническая информация Shin-Etsu P-013, 2014.
- [3] Obara S., Quadir A., Kokubo H. Применение НРМС и НРМСАС к водному пленочному покрытию фармацевтических лекарственных форм. Водорастворимые полимерные покрытия для дозированных лекарственных форм. Felton L.A., Ed; CRC Press, Boca Raton, 2017; p. 247-284.
- [4] Техническая информация Shin-Etsu A-049, 2016.



Контактная информация:

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел. / факс: +7 (499) 372–13–23
www.pharmvilar.ru

