

Сравнение свойств рецептур пленочных покрытий на основе Kollicoat® Smartseal при использовании в коутере GEA ConsiGma®

Ivan Bogaerts¹, Leslie van Eckhout¹, Frederik Detobel¹, Thorsten Agnese², Florian Bang², Nils Rottmann²

¹ GEA Process Engineering nv, Keerbaan 70, 2160, Wommelgem, Belgium

² BASF SE, Carl-Bosch-Straße 38, 67056, Ludwigshafen am Rhein, Germany

Ответственный автор: nils.rottman@basf.com



Введение

В настоящее время непрерывное производство является главной тенденцией в фармацевтической промышленности. Основные факторы, которые способствуют распространению концепции непрерывного производства: короткие сроки разработки, технологическая гибкость в сочетании с рентабельностью при разработке и производстве, а также постоянный выпуск высококачественных лекарственных форм [1].

Одним из ключевых элементов непрерывного производства является взаимосвязь отдельных операций, таких как грануляция, таблетирование и нанесение пленочного покрытия. В частности, необходима оптимизация процесса нанесения пленочного покрытия, что позволит использовать чрезвычайно короткие технологические циклы без ущерба для качества покрытия.

Согласно подходу «качество путем разработки» (Quality by Design – QbD) функциональность и однородность покрытия признаны потенциальными критическими параметрами материала (пКПМ). Поэтому они требуют особого внимания, особенно при использовании полимеров, влияющих на высвобождение лекарственного средства, поскольку любое изменение однородности покрытия может привести к отклонению характера высвобождения лекарственного средства (ЛС) [2].

Цель данной работы – исследовать однородность покрытия и оценить ее влияние на высвобождение лекарственного средства

в процессе непрерывного производства. Несколько рецептур на основе Kollicoat® Smartseal были протестированы в коутере GEA ConsiGma® при разных условиях распыления (например, скорость распыления, температура и объем входящего воздуха).

Материалы и методы

В процессе покрытия использовали таблетки, содержащие Ludipress® LCE (совместно переработанные лактоза и повидон) 74,0%, Kollidon® CL-F (кросповидон, тип А) 5,0%, Kollidon® VA 64 (коповидон) 5,0% (все – производства компании BASF), кофеин безводный 0,2 – 0,5 15,5% – компании Siegfried и магния стеарат 0,5% – компании Baerlocher.

Маскировку вкуса обеспечивали с помощью двух разных типов Kollicoat® Smartseal: Kollicoat® Smartseal 30 D, являющегося низковязкой водной дисперсией сополимера метилметакрилата (ММА) и диэтиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА), и Kollicoat® Smartseal 100 P, представляющего собой порошок, полученный с использованием метода распылительной сушки. Катионный полимер нерастворим в воде при нейтральных или основных значениях pH, что обеспечивает эффективную маскировку вкуса в слюне. При значениях pH ниже 5,5 (например, в желудке пациента) он легко растворяется, обеспечивая немедленное высвобождение действующего вещества [3].

Таблица 1.
Состав различных рецептур покрытия

Компонент	Количество, %						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Kollicoat® Smartseal 30 D ^{*1}	57,8	42,0		57,8			
Kollicoat® Smartseal 100 P ^{*1}			12,4		10,0	6,3	14,3
Янтарная кислота ^{*2}			0,3				
Понсо 4R HC 70% E124 ^{*3}	0,4	0,4	0,4			0,2	
Бутилгидрокситолуол (БГТ) ^{*4}		0,3	0,3	0,3		0,2	
Трибутил О-ацетилцитрат (АТБЦ) ^{*5}	2,3	1,6	1,6	2,3		0,8	2,1
Тальк ^{*6}		5,0	5,0			2,5	
Ацетон ^{*7}					45,0	45,0	41,8
Изопропанол					45,0	45,0	41,8
Вода	39,5	50,7	80,0	39,6			

^{*1} BASF SE, ^{*2} Bernd Kraft, ^{*3} Fiorio Colori, ^{*4} Lanxess, ^{*5} Jungbuzler,

^{*6} Sigma Aldrich, ^{*7} VWR Chemicals.

В данном исследовании для приготовления жидкого покрытия применяли три основные концепции рецептур:

А. В слабощелочную дисперсию Kollicoat® Smartseal 30 D молочно-белого цвета напрямую добавляли дополнительные вспомогательные вещества (таблица 1).

Б. Для сравнения порошок тип Kollicoat® Smartseal 100 P редиспергировали в воде в условиях необходимой частичной нейтрализации янтарной кислотой перед применением.

В. Органические растворы Kollicoat® Smartseal 100 P были изготовлены с использованием смеси ацетон-изопропанол (в соотношении 1:1).

Содержание твердого вещества во всех рецептурах с Kollicoat® Smartseal составило 20%.

Соответствующие рецептуры для пленочного покрытия наносили на таблетки в коутере ConsiGma® (рис. 1), который может быть неотъемлемой частью линии непрерывного производства, а также использоваться в качестве автономной системы, как в данном исследовании.

В полностью перфорированную камеру для нанесения покрытия загрузили 3 кг таблеток без покрытия. За счет центробежных сил таблетки перемещались к стенке колеса при скорости вращения колеса 115 об/мин. Два «воздушных ножа», расположенных снаружи перфорированного колеса, вызвали каскад, в процессе которого таблетки переместились в состояние свободного падения. Внутри этого каскада рецептуры покрытия были нанесены на таблетки с помощью распылительной форсунки, расположенной в центральной части колеса.

Применяли несколько скоростей распыления – от 45 до 120 г/мин при температуре входящего воздуха от 45 до 70 °C и объеме входящего воздуха от 200 до 250 м³/ч. Были взяты образцы таблеток с уровнями покрытия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мг/см².



Рис. 1. Конструкция коутера ConsiGma®, используемого в данном исследовании

Рецептуры покрытий на водной основе (F1, F2 и F3) содержали 0,4% красителя Понсо 4R HC 70% E124, который использовали в качестве визуального индикатора для определения количества покрытия, нанесенного на таблетку. Этот краситель имеет высокую удельную мощность поглощения в спектрах в УФ- и видимой области, при этом другие компоненты рецептуры не мешали определению красителя. Образцы (n=5) соответствующих таблеток растворили по отдельности в 200 мл 0,08 N раствора HCl. Поскольку покрытие Kollicoat® Smartseal не растворяется в воде, но легко растворяется в кислой среде (<pH 5,5), для приготовления образца был выбран 0,08 N раствор HCl. Эти образцы пропустили через шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм (ПВДФ или ПТФЭ), а затем провели измерения на спектрометре Agilent 8453 UV/VIS, оснащенный кюветой с толщиной слоя 1 см. Сигналы красителя Понсо 4R HC (при длине волны 509 нм) были напрямую связаны с количеством нанесенного покрытия.

Из-за нерастворимости в растворителе краситель Понсо 4R HC не мог быть включен в рецептуры на основе ацетона-изопропанола (F5 и F7). Вместо этого количество нанесенного на эти таблетки покрытия определяли с помощью атомно-абсорбционной спектро-

метрии (AAC) (ICP-OES Agilent 5100 SVDV). При этом учитывали, что Kollicoat® Smartseal 100 P содержит некоторое количество натрия из-за наличия поверхностно-активного вещества натрия лаурилсульфата (SLS), которое используется для стабилизации дисперсии. Определив количество натрия, обусловленное наличием SLS (2,5% в расчете на полимер), легко рассчитали уровень покрытия отдельных таблеток.

В дополнение к количественной оценке уровня покрытия таблеток (однородность состава) также оценивали однородность нанесенного покрытия (однородность толщины) путем визуального осмотра с использованием микрофотографий, полученных методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

Для испытания на растворение использовали стандартный тестер растворения 2 (с лопастью) по методу USP (Американской Фармакопеи) производства компании ERWEKA, который обеспечивает непрерывное измерение в УФ-области в режиме реального времени (Agilent 8453). Поскольку маскировка вкуса необходима в ротовой полости, в качестве среды растворения использовали фосфатный буфер (pH 6,8) (700 мл $\pm 1\%$, 37°C $\pm 0,5$ °C, n=3). Таким образом, отсутствие детектируемого высвобождения лекарственного средства в течение 30 мин указывает на функциональность покрытия. Буфер HCl (pH 1,1) использовали для тестирования характера немедленного высвобождения в таблетках с замаскированным вкусом (700 мл $\pm 1\%$, 37°C $\pm 0,5$ °C, n=3).

Результаты и обсуждение

Установлено, что оба аналитических метода (оптическая спектроскопия и AAC) подходят для исследования уровня покрытия отдельных таблеток и, следовательно, однородности покрытия конкретной серии (рис. 2). Различия между фактически установленным и целевым уровнями покрытия можно

объяснить определенными потерями при распылении и самой процедурой отбора образцов: образцы отбирали с помощью ручного коллектора в определенные моменты времени. Принимая во внимание исключительно высокую скорость распыления, возможную в коутере ConsiGma®, даже малейшие колебания времени отбора образцов приводили к отклонениям уровня покрытия, нанесенного в то же время. Однако стандартные отклонения от $\pm 0,1$ до $0,4 \text{ г/см}^2$ в пределах диапазона, установленного для испытуемых образцов ($n=5$), были приемлемыми.

Нанесение рецептур на основе Kollicoat® Smartseal в коутере ConsiGma® позволило получить равномерный слой покрытия независимо от испытуемых рецептур или параметров. Как и ожидалось, при более высоких значениях прироста массы наблюдались минимальные значения относительного стандартного отклонения по отношению к нанесенному количеству полимера в конкретной серии (рис. 3). При максимальном испытуемом значении прироста массы 8 мг/см^2 относительное стандартное отклонение составило от 2 до 7%.

Температура входящего воздуха 55°C обусловила более низкие значения стандартного отклонения нанесенного количества полимера при всех значениях прироста массы по сравнению с более высокими температурами (70°C). Однако, чтобы обеспечить наилучшие характеристики нанесенного полимера (особенно при уровне покрытия менее 3 мг/см^2), следует отдать предпочтение температуре около 70°C (рис. 4).

Увеличение объема входящего воздуха практически не повлияло на однородность нанесенного пленочного покрытия. Следовательно, для данных испытаний можно рекомендовать объем входящего воздуха $200 \text{ м}^3/\text{ч}$. Уменьшение количества воздуха, потребляемого в процессе, способствует экономии энергии и финансовых ресурсов, а

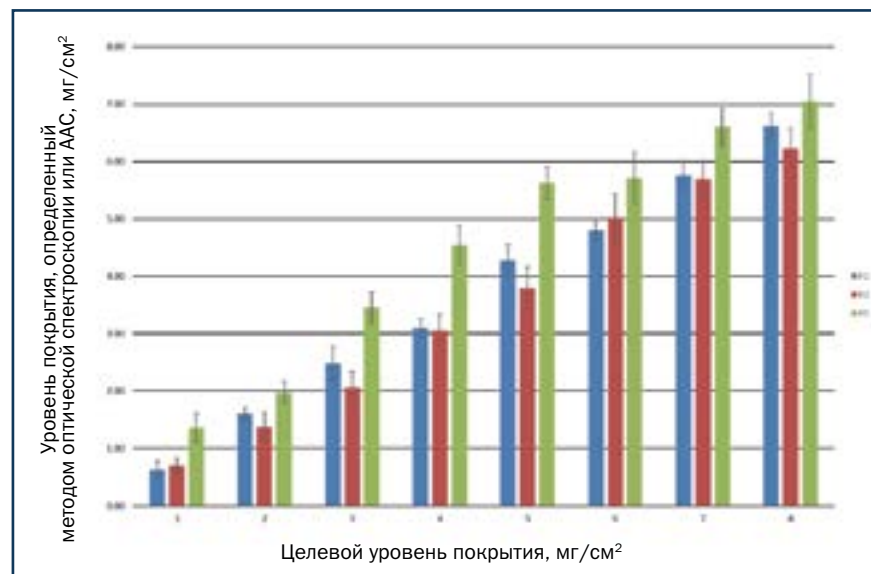


Рис. 2. Сравнение фактического уровня покрытия при применении диспергированной (F2), редиспергированной (F3) и органической (F5) рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal с заданным значением, определенным с помощью фотометрических (F2, F3) или спектроскопических (F5) измерений (среднее значение ($n=5$), $\pm$ абс. СО)

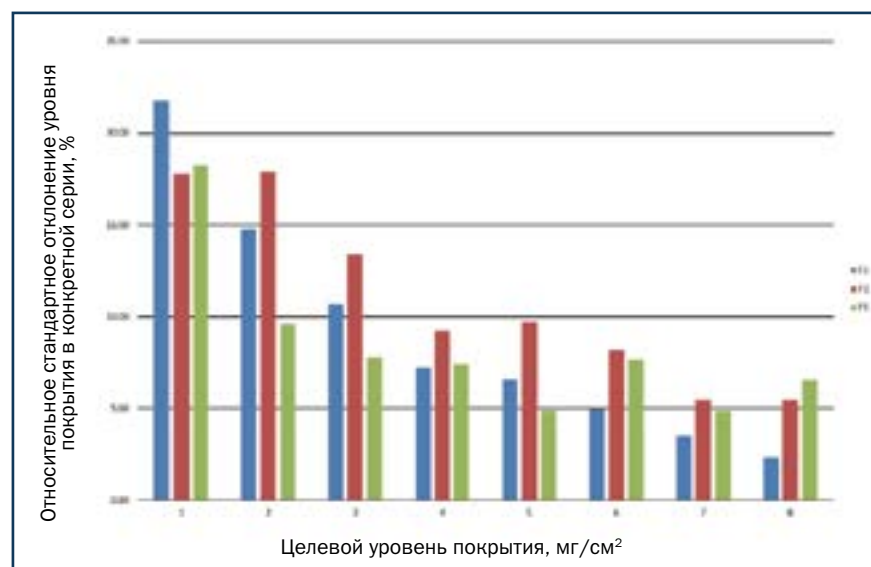


Рис. 3. Сравнение относительного стандартного отклонения (отн. СО) нанесенного количества покрытия от целевого уровня покрытия диспергированной (F2), редиспергированной (F3) и органической (F5) рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal

также снижает воздействие на окружающую среду.

Снижение скорости распыления также не привело к повышению однородности нанесенного покрытия в конкретной серии. Поскольку непрерывный процесс нанесения покрытия требует коротких технологических циклов, возможна бо-

лее высокая скорость распыления без ущерба для функциональности пленочного покрытия.

Однородность покрытия отдельных таблеток и даже покрытия на критических краях можно подтвердить с помощью снимков, полученных методом сканирующей электронной микроскопии. В верхней

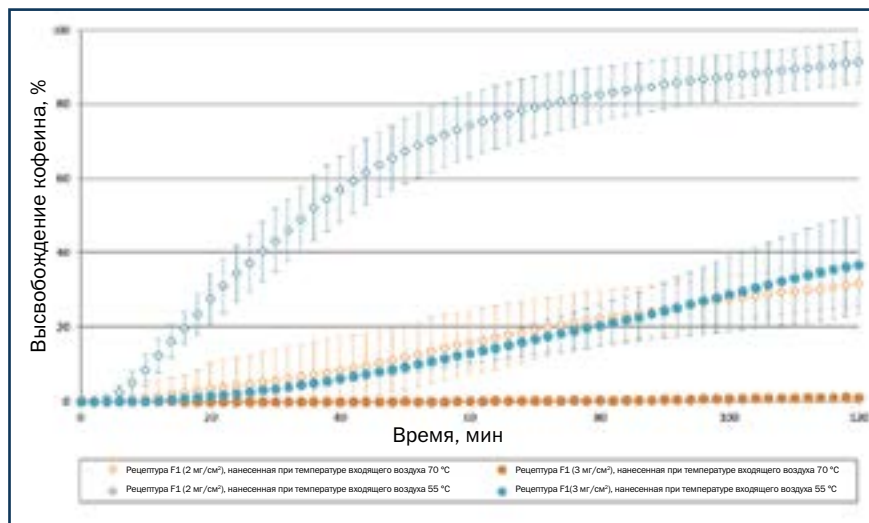


Рис. 4. Профили растворения таблеток с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (F1), нанесенным при различных значениях температуры входящего воздуха (среднее значение ($n=3$), $\pm$ абс. СО)

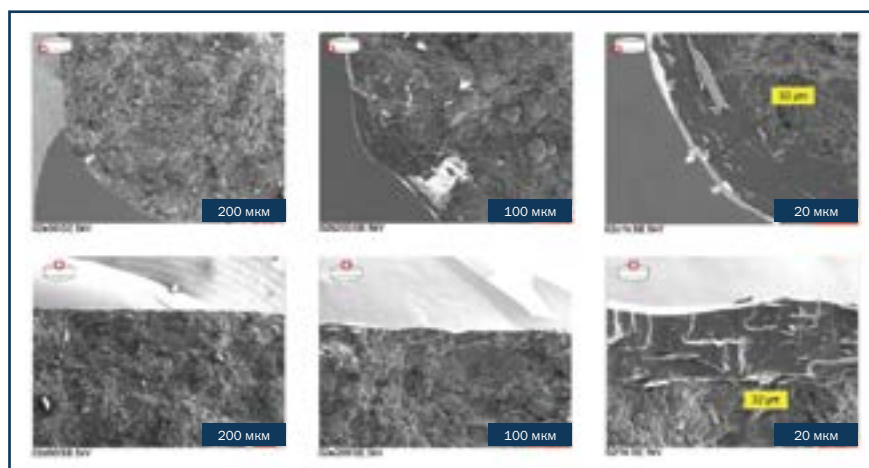


Рис. 5. Поперечное сечение таблеток с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (F2) 3 мг/см², нанесенным в коутере GEA ConsiGma®

точке выпуклой части и по краям значения толщины были аналогичными (рис. 5). Однородность пленки наблюдалась уже при низких уровнях покрытия независимо от применяемой рецептуры. Благодаря

уникальной конструкции коутера ConsiGma® таблетки перемещаются в состоянии свободного падения (каскад), что позволяет покрывающим жидкостям равномерно распределяться по поверхности.

Заключение

Применение всех рецептур на основе Kollicoat® Smartseal в коутере ConsiGma® позволило обеспечить надежность процессов с точки зрения однородности и функциональности покрытия.

Ни изменение скорости распыления, ни количества входящего воздуха не оказало существенного влияния на однородность покрытия в исследованных диапазонах.

Более низкие значения стандартного отклонения были достигнуты при более низких температурах процесса нанесения покрытия. Однако для достижения наилучших характеристик функционального покрытия требовалась в меру высокая температура. ■



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: pharma-solutions-rus@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 info@tc-aurora.com

Список литературы:

1. Meg Snyder. The Benefits of Continuous Manufacturing; *Pharmaceutical Processing World*, December 28, 2016.
2. Agnese T., Cech T., Guth F. Developing a photometric method to determine the amount of film-coating material applied onto individual tablet cores; 3rd PharmSciFair; June 13 – 17, 2011; Prague, Czech Republic.
3. Kolter K., Guth F., Angel M. Physicochemical characteristics of a new aqueous polymer; AAPS Annual Meeting and Exposition, November 14 – 18, 2010, New Orleans, Louisiana, U.S.A.