

Исследование влияния концепций рецептур с Kollicoat® Smartseal на маскировку вкуса

Ivan Bogaerts¹, Leslie van Eckhout¹, Frederik Detobel¹, Andrea Beck², Florian Bang², Nils Rottmann²



¹ «ГЕА Процесс Инжиниринг нв», Кеербан 70, 2160, Воммельгем, Бельгия (GEA Process Engineering nv, Keerbaan 70, 2160, Wommelgem, Belgium).

² «БАСФ СЕ», Карл-Бош-Штрассе, Людвигсхафен-на-Рейне, Германия (BASF SE, Carl-Bosch-Straße 38, 67056, Ludwigshafen am Rhein, Germany).

Ответственный автор: nils.rottman@basf.com

Введение

Маскировка вкуса обычно предназначена для устранения горького или неприятного вкуса активного фармацевтического ингредиента, что способствует более высокой комплаентности и приемлемости для пациентов. С этой целью применяют различные методы, наиболее эффективным из которых является нанесение функционального пленочного покрытия на поверхность отдельной твердой пероральной лекарственной формы. Компоненты, имеющие неприятный вкус, отделяются такой функциональной пленкой от языка пациента, что позволяет избежать возникновения неблагоприятных вкусовых ощущений.

Kollicoat® Smartseal – продукт, разработанный для маскировки вкуса. 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) он легко растворяется, обеспечивая немедленное высвобождение действующего вещества [1].

В данном исследовании были использованы три разные стратегии разработки рецептур на основе одного и того же полимера. Рецептуры, содержащие Kollicoat® Smartseal 30 D (водную дисперсию), Kollicoat® Smartseal 100 P (порошок, полученный методом распылительной сушки, повторно диспергированный) и органические растворы Kollicoat®

Smartseal 100 P, наносили на таблетки в коутере GEA ConsiGma®.

Цель данной работы – исследовать влияние концепций рецептур на основе Kollicoat® Smartseal на способность маскировать вкус.

Материалы и методы

В испытаниях 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 ингредиенты производства BASF), кофеин безводный 0,2 – 0,5 15,5% (производства Siegfried) и магния стеарат 0,5% (производства Baerlocher).

Маскировка вкуса обеспечивалась разными типами Kollicoat® Smartseal: Kollicoat® Smartseal 30 D – низковязкой водной дис-

персией сополимера метилметакрилата (ММА) и диэтиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) (рис. 1) и Kollicoat® Smartseal 100 P – порошковым типом того же полимера, полученным методом распылительной сушки.

Слабощелочную дисперсию Kollicoat® Smartseal 30 D молочно-белого цвета изготовили с использованием дополнительных веществ (таблица) и нанесли на таблетки кофеина. В то же время порошок Kollicoat® Smartseal 100 P повторно диспергировали в воде путем добавления органической (янтарной) кислоты перед использованием.

Для всех рецептур на водной основе требовалось добавление пластификатора для снижения минимальной температуры пленкообразования полимера (~57 °C) и уменьшения хрупкости образующейся пленки. При выборе пластификатора следует учитывать, что некоторые из них (например, эфиры лимонной кислоты) склонны к гидролизу в водной щелочной среде и могут приводить к образованию свободной кислоты, нарушая функциональность катионного полимера [2]. В связи с этим и благодаря широкому применению в фармацевтической промышленности для данного исследования в качестве пластификатора был выбран трибутил О-ацетилцитрат (АТБЦ).

Липофильный антиоксидант бутилгидрокситолуол (БГТ) был выбран для стабилизации аминокислотной функциональной группы

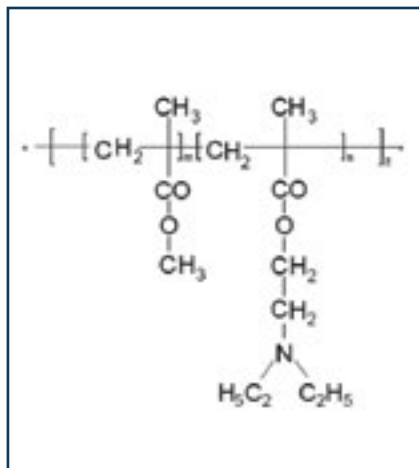


Рис. 1. Структура Kollicoat® Smartseal ММА и ДМАЭМА

полимера и, таким образом, для предотвращения возможного пожелтения пленочного покрытия на таблетках. Кроме того, использовали дополнительные вспомогательные вещества, препятствующие слипанию (тальк), или красители (Понсо 4R HC) (см. таблицу).

Органические растворы Kollicoat® Smartseal 100 P готовили в смеси ацетона и изопропанола (в соотношении 1:1). Поскольку механизмы образования пленки полимера, диспергированного в воде, и растворенного полимера принципиально различаются, следовало проверить необходимость в применении пластификатора и других добавок. Были проведены испытания органических растворов Kollicoat® Smartseal в соответствующих рецептурах (F5 – 7).

Содержание твердого вещества (СТВ) во всех семи рецептурах составляло 20%. Рецептуры на водной основе дополнительно наносили с СТВ 30%.

Соответствующие рецептуры пленочного покрытия наносили на таблетки в коутере ConsiGma® (рис. 2), который может быть как неотъемлемой частью линии непрерывного производства, так и 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. Благодаря уникальной концепции коутера ConsiGma® покрытие наносили на таблетки

Таблица.
Состав различных рецептур покрытий

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} FiorioColori, ^{*4} Lanxess, ^{*5} Jungbuzler, ^{*6} Sigma Aldrich, ^{*7} VWR Chemicals.



Рис. 2. Конструкция коутера ConsiGma®, использованного в данном исследовании

во время фазы свободного падения, позволяя покрывающей жидкости равномерно распределяться по всей поверхности отдельных таблеток. Благодаря этому было достигнуто исключительно однородное покрытие таблеток, даже на критических краях ядер таблеток [3].

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 кофеина с уровнями покрытия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мг/см².

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

Результаты и обсуждение

Рецептуры с Kollicoat® Smartseal как на водной, так и на органической основе можно беспрепятственно использовать в коутере ConsiGma®.

В установке всего с одной распылительной форсункой применение технологических циклов продолжительностью менее 10 мин обеспечило покрытие серии таблеток объемом 3 кг с уровнем покрытия до 8 мг/см². Такие исключительно короткие технологические циклы нанесения покрытия без ущерба для его качества являются обязательным условием для установок непрерывного производства.

Все испытанные рецептуры обеспечили маскировку вкуса в соответствии с заранее определенным критерием стабильности покрытия в течение более 30 мин в фосфатном буфере (pH 6,8). Однако были отмечены различия в характеристиках трех рецептур, особенно в отношении необходимого количества покрытия.

Для обеспечения полной маскировки вкуса в течение более 30 мин при применении рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal 30 D (например, F2) уровень покрытия должен превышать 4 мг/см² (рис. 3).

В то же время при применении редиспергированной рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal 100 P (например, F3) потребовался значительно более высокий уровень покрытия, чтобы соответствовать тому же критерию. Этот эффект был ожидаемым, поскольку Kollicoat® Smartseal 100 P необходимо частично нейтрализовать для повторного диспергирования. Янтарная кислота, используемая с целью частичной нейтрализации, незначительно увеличила гидрофильность и соответственно растворимость катионного полимера из-за образования соли с катионным полимером.

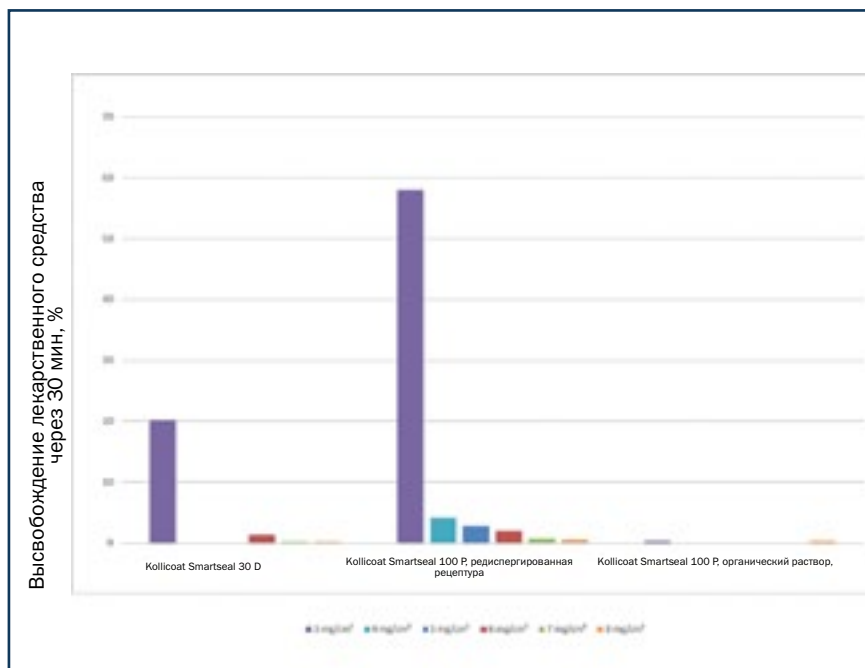


Рис. 3. Количество лекарственного средства, высвободившееся через 30 мин в фосфатном буфере (pH 6,8), в зависимости от концепции рецептуры и уровня покрытия: Kollicoat® Smartseal 30 D (F2), редиспергированная рецептура Kollicoat® Smartseal 100 P на водной основе (F3) и органическая рецептура Kollicoat® Smartseal (F5, среднее значение (n = 3))

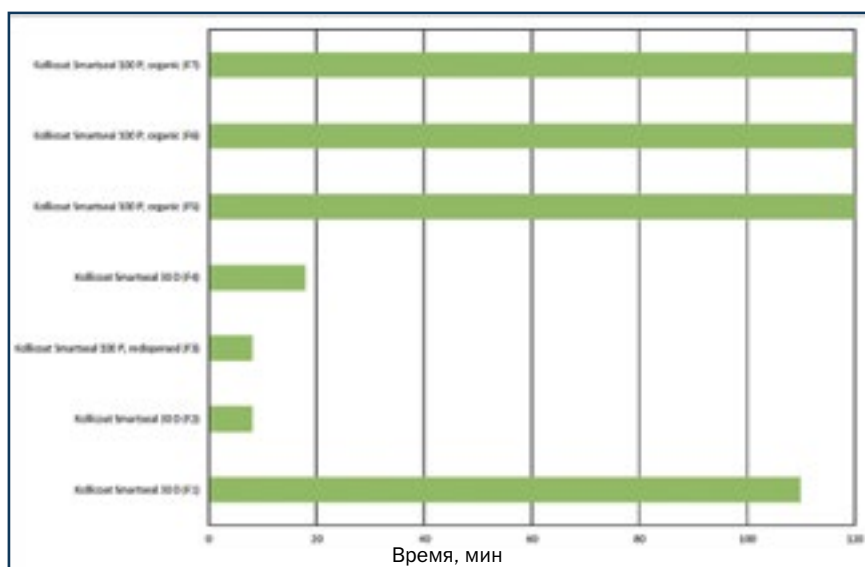


Рис. 4. Задержка высвобождения лекарственного средства как показатель способности маскировать вкус. Результаты получены для таблеток с толщиной покрытия 3 мг/см², испытанных в фосфатном буфере (pH 6,8), среднее значение (n = 3)

Органические растворы на основе Kollicoat® Smartseal 100 P обеспечили маскировку вкуса при уровне покрытия даже ниже 3 мг/см², что превзошло показатели двух других концепций ре-

цептур. Данному варианту можно отдать предпочтение при использовании АФИ, чувствительных к влаге.

Обычно таблетки с неприятным вкусом находятся в контакте

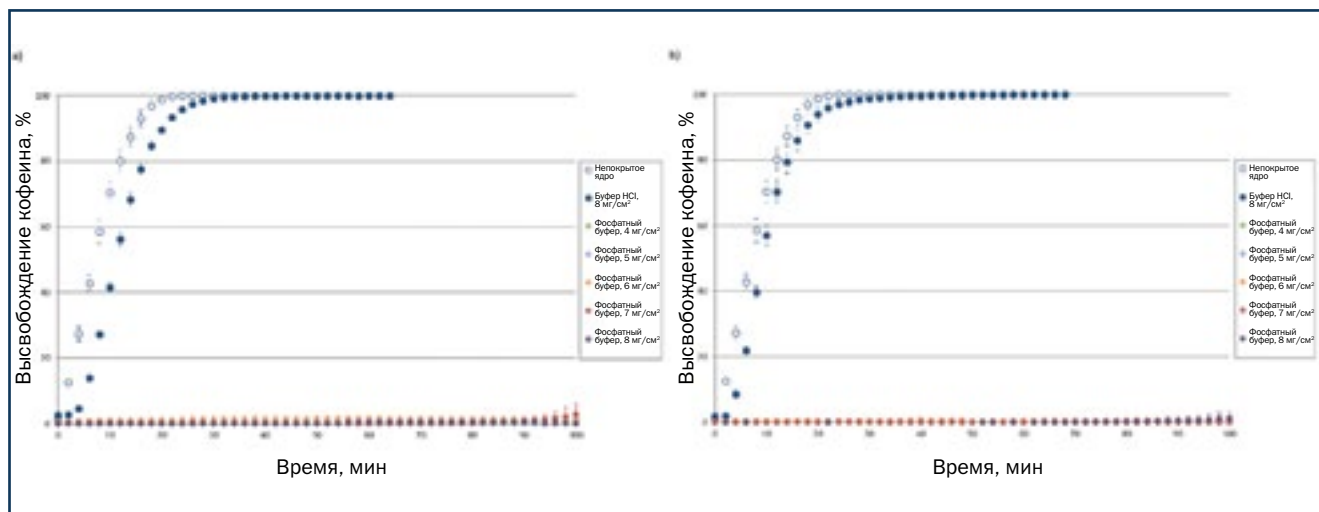


Рис. 5. Профили растворения таблеток с пленочным покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (F2), нанесенным при СТВ а) 20% и б) 30%. Среднее значение ($n = 3$), $\pm$ абс. SD

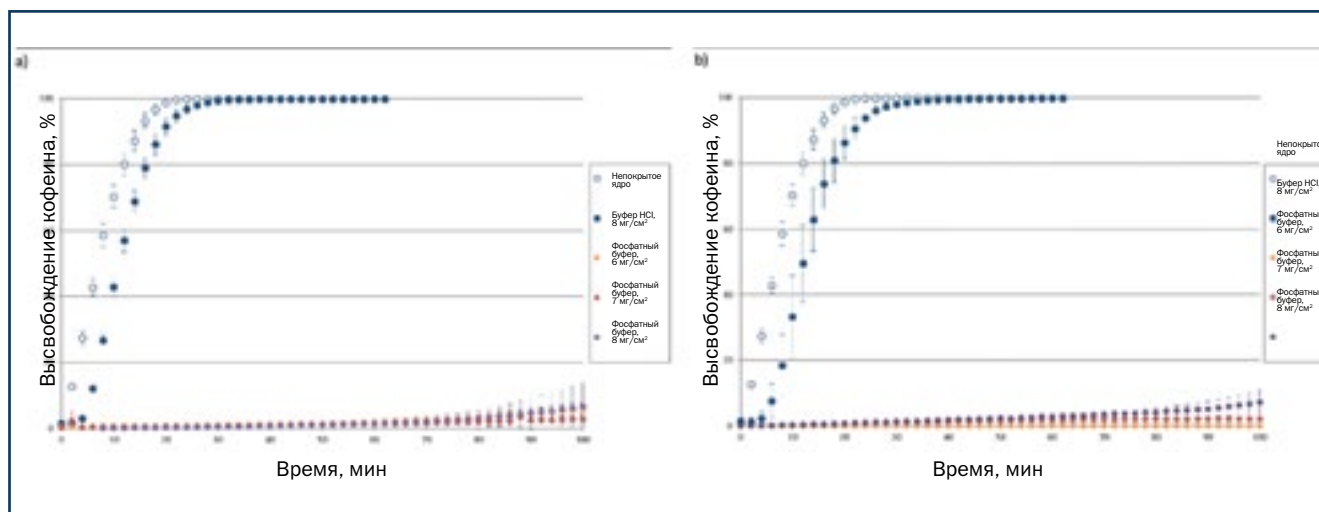


Рис. 6. Профили растворения таблеток с пленочным покрытием Kollicoat® Smartseal 100 P (F3), нанесенным при СТВ а) 20% и б) 30%, среднее значение ($n = 3$), $\pm$ SD

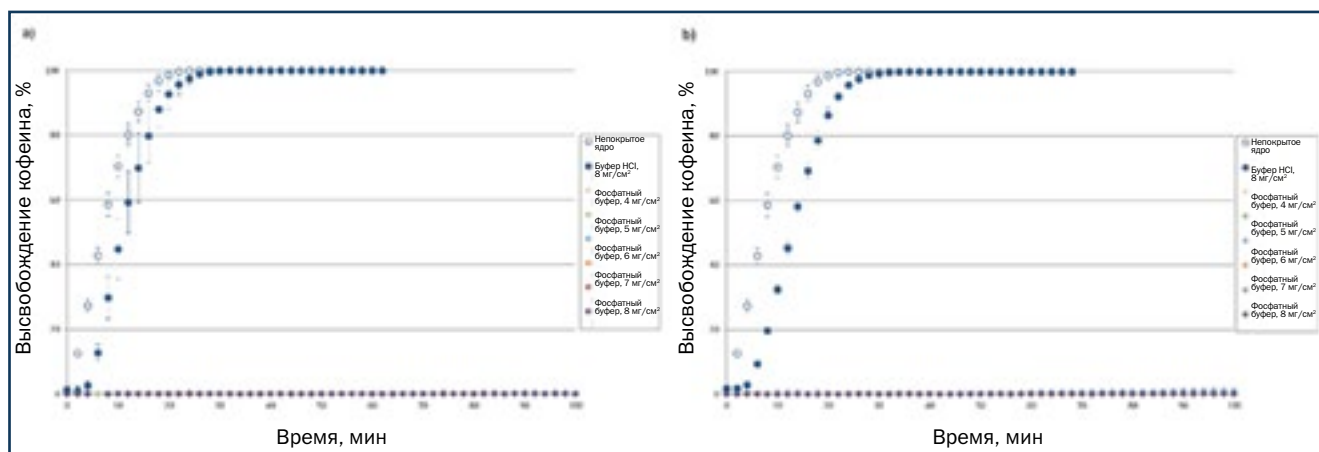


Рис. 7. Профили растворения таблеток, покрытых органическим раствором Kollicoat® Smartseal 100 P а) без пластификатора (F5) и б) с пластификатором (F7), среднее значение ($n = 3$), $\pm$ SD

с языком всего несколько секунд до проглатывания. Это означает, что маскировка вкуса возможна на практике, хотя через 30 мин наблюдается некоторое высвобождение действующего вещества. При нанесении покрытия толщиной всего 3 мг/см² все испытанные рецептуры были стабильны в течение не менее 8 мин (обнаружено <1% действующего вещества) (рис. 4).

Обе рецептуры на водной основе наносили с содержанием твердого вещества (СТВ) 20% и 30%, что позволило сравнить два типа рецептур с разным СТВ. При сравнении каждой рецептуры на водной основе разница в функциональности между СТВ 20% и 30% практически отсутствовала (рис. 5 и 6). Соответственно процесс можно было дополнительно оптимизировать, выбирая более высокое СТВ.

При сравнении профилей растворения рецептур на органической основе с пластификатором и без него различий не выявлено (рис. 7). Потенциальные различия могут возникнуть во время испытаний на стабильность соответствующих рецептур, которые не были включены в данное исследование.

Заключение

При применении органических растворов Kollicoat® Smartseal 100 Р полная маскировка вкуса была достигнута при толщине покрытия менее 3 мг/см². Следовательно, органические рецептуры покрытия можно рекомендовать в том случае, когда требуется минимальный уровень покрытия без ущерба для способности маскировать вкус. Если органическое покрытие не является подходящим вариантом (например, из соображений безопасности или из-за особенностей оборудования), водная дисперсия Kollicoat® Smartseal 30 D является разумной альтернативой, которая обеспечивает ту же функциональность при несколько более высокой толщине покрытия. Применение частично нейтрализованной редиспергированной смеси Kollicoat® Smartseal 100 Р требует значительно более высокой толщины покрытия, чтобы обеспечить такие же характеристики маскировки вкуса, что и у дисперсии или органического раствора. В зависимости от необходимого времени задержки высвобождения в слюне и количества нанесенного покрытия также может

быть рассмотрено применение водных рецептур на основе порошка.

Влияния СТВ на способность к маскировке вкуса не отмечено. СТВ может составлять 30%, что позволит обеспечить наиболее экономный процесс. ■



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. 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.
2. Bang F., Broicher C., Cech T., Haberecht M., Rillmann T. Evaluating the different characteristics of plasticisers used in cationic polymerbased film-coating applications; 3rd Conference on Innovation in Drug Delivery, September 22 – 25, 2013, Pisa, Italy.
3. Bogaerts Iv., Van Eckhout L., Detobel F., Bang F., Rottmann N. Comparing the performance of several Kollicoat® Smartseal based film-coating formulations, processed in a GEA ConsiGma® coater; 8 – 11 February 2021 12th PBP World Meeting; Vienna, Austria.