

Kollicoat® MAE: сравнение трех различных типов с точки зрения процесса приготовления и функциональных характеристик в составе кишечнорастворимых покрытий



Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Силке Геберт²

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

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

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Kollicoat® MAE

Линейка кишечнорастворимых полимерных покрытий BASF

- Готовая к использованию 30% полимерная дисперсия
- Пре- и не пренеитализованные порошковые типы
- Подходит для направленного воздействия на пищеварительный тракт, а также для защиты гастрочувствительных АФИ и слизистой оболочки желудка
- Предназначена для водного и органического покрытия

Наше сервисное предложение

Мы предоставляем глубокую экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм.

Сочетание нашего обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет заказчикам создавать уникальные рецептуры с добавочной стоимостью.

Больше информации представлено на сайте

www.pharma.basf.com

Для запроса образцов свяжитесь с нами по адресу:

pharma.solutions@basf.com

Введение

Различные активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) могут агрессивно влиять на слизистую оболочку желудка или же подвергаться распаду под воздействием

соляной кислоты желудка. Учитывая это, твердые лекарственные формы для перорального применения, содержащие подобные вещества, должны обладать устойчивыми свойствами в

Таблица 1. Состав рецептуры ядра таблетки

Ингредиент	Функция	Фирменное наименование (производитель)	Содержание, %
Пантопразол натрия гидрат	АФИ	(Glenham LifeScience)	12,12
Комбинированная лактоза	Наполнитель	Ludipress® LCE (BASF)	76,88
Коповидон	Сухое связующее вещество	Kollidon® VA 64 Fine (BASF)	5,0
Кросповидон	Дезинтегрант	Kollidon® CL (BASF)	5,0
Магния стеарат	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)	1,0

Таблица 2. Параметры нанесения первичного и внешнего покрытия

Наименование	Первичное покрытие	Внешнее покрытие
Диаметр форсунки, мм	1,2	0,8
Диаметр котла, мм	610	406
Скорость вращения котла, об/мин	7	12
Загрузка, кг	20	2,5
Потребление входящего воздуха, м³/ч	400	300
Температура входящего воздуха, °C	55	55
Производительность форсунки, г/мин	27	10
Давление распыления/образования факела, бар	1,2 / 1,2	1,0 / 1,0
Температура ядер, °C	39	42

отношении желудка для предотвращения проникновения соляной кислоты и высвобождения в нем лекарственного средства. Наиболее часто подобный профиль высвобождения достигается путем нанесения покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата [1].

Существует три различных типа сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (MAE): водная дисперсия, высушенный распылением не нейтрализованный или частично пренеutralизованный (6 моль%) порошок. Последние два типа позволяют готовить рецептуры покрытия на основе органических растворителей. Тем не менее оба порошка в основном применяют путем диспергирования в воде, поскольку составы на водной основе позволяют достичь более высокого содержания сухих веществ.

Цель исследования – сравнить три различных типа полимера с точки зрения приготовления соответствующих водных дисперсий для покрытия, процесса их нанесения и функциональных характеристик.

Материалы и методы

Как известно, ингибиторы протонного насоса вследствие их чувствительности к кислотной среде, нуждаются в покрытии кишечнорастворимыми оболочками. Учитывая это, в качестве модельного АФИ был выбран пантопразол (подверженный деградации под воздействием кислотной среды). Таблетки круглой формы диаметром 9 мм, содержащие 40 мг АФИ (состав указан в табл. 1), были произведены с помощью ротационного таблеточного пресса (XL 100, Korsch).

В целях предотвращения взаимодействия между АФИ и карбоксильными группами функционального полимера (MAE) на таблетки наносили первичное покрытие немедленного высвобождения на основе привитого сополимера поливинилового спирта и макрогола (Kollicoat® IR, BASF). Затем наноси-

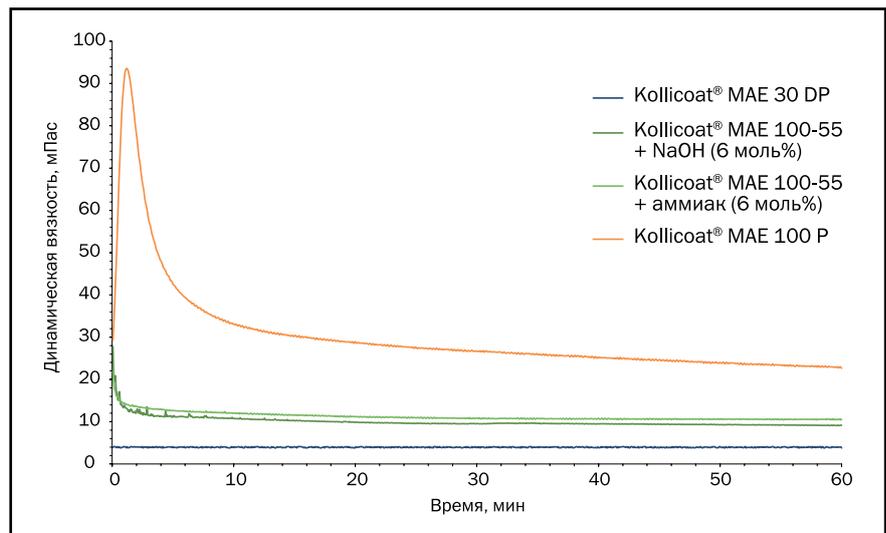
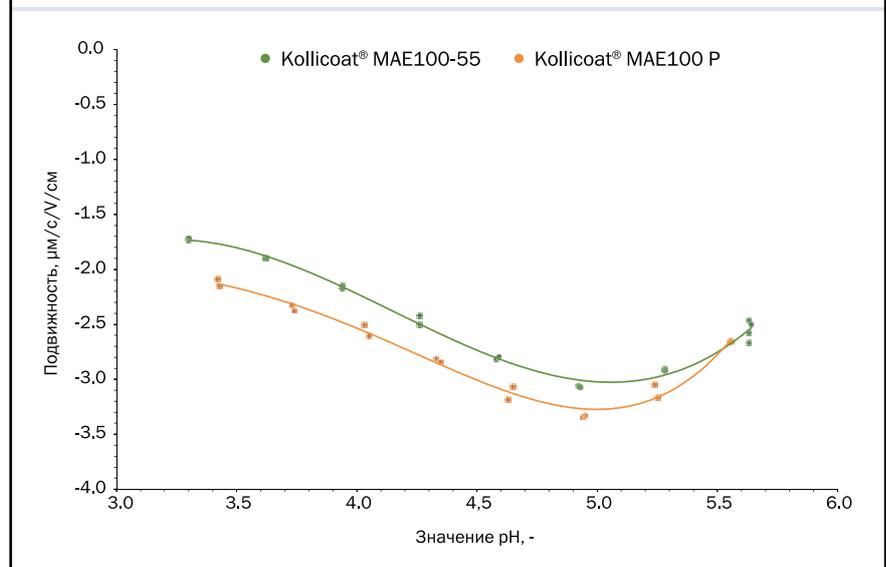
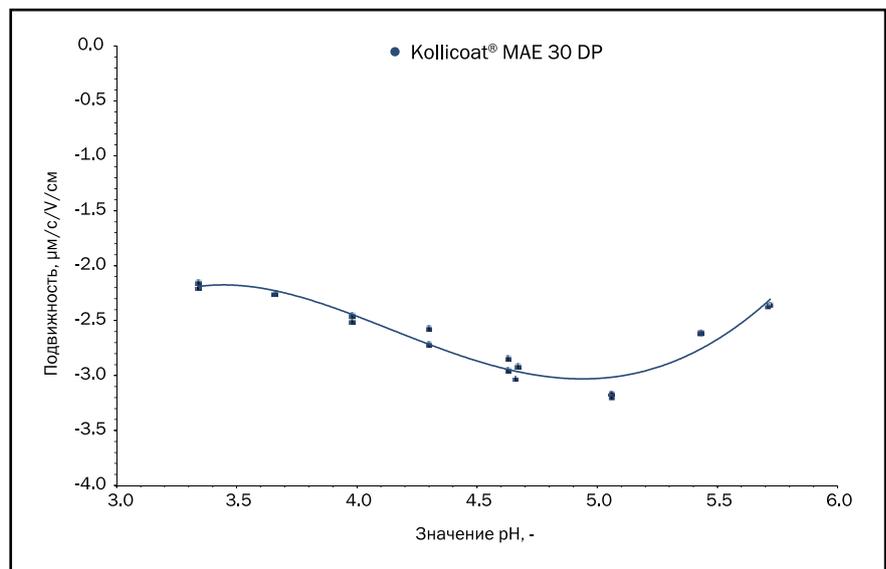


Рис. 1. Значения динамической вязкости во времени



2. Подвижность (зета-потенциал) в зависимости от значений pH

ли внешнее кишечнорастворимое покрытие, содержащее один из трех исследуемых продуктов: 30% дисперсию (1:1) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (Kollicoat® MAE 30 DP, BASF), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) типа А (Kollicoat® MAE 100-55, BASF) и сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) типа В (Kollicoat® MAE 100 P, BASF).

Все составы были приготовлены в форме водных дисперсий с содержанием сухого вещества 20% и добавлением триэтилцитрата (ТЭЦ) в качестве пластификатора в концентрации 10% (по отношению к полимеру) [2].

Все процессы покрытия осуществляли в коутере с боковой продувкой (XL Lab01, BOSCH Manesty), оснащенном одной форсункой OptiCoat (дополнительные сведения приведены в табл. 2).

Результаты и обсуждение

Рассеивание в жидкой среде нерастворимых в воде частиц приводит к образованию вязкотекучих систем, поэтому необходимо учитывать погрешность, возникающую при оценке динамической вязкости посредством стандартного ротационного реологического измерения. Тем не менее данный метод был пригоден для изучения различий между процессами приготовления трех продуктов Kollicoat® MAE.

Водную дисперсию непосредственно разбавляли и смешивали с пластификатором ТЭЦ. Для рассеивания в водной среде порошка, полученного с помощью метода распылительной сушки, необходима его частичная нейтрализация (от 4 до 6 моль% по отношению к карбоксильным группам). Для этого можно использовать натрия гидроксид или аммиак. Частично пренеutralизованный порошок можно непосредственно рассеивать без добавления каких-либо дополнительных веществ. В то же время при приготовлении частично пренеutralизованного материала

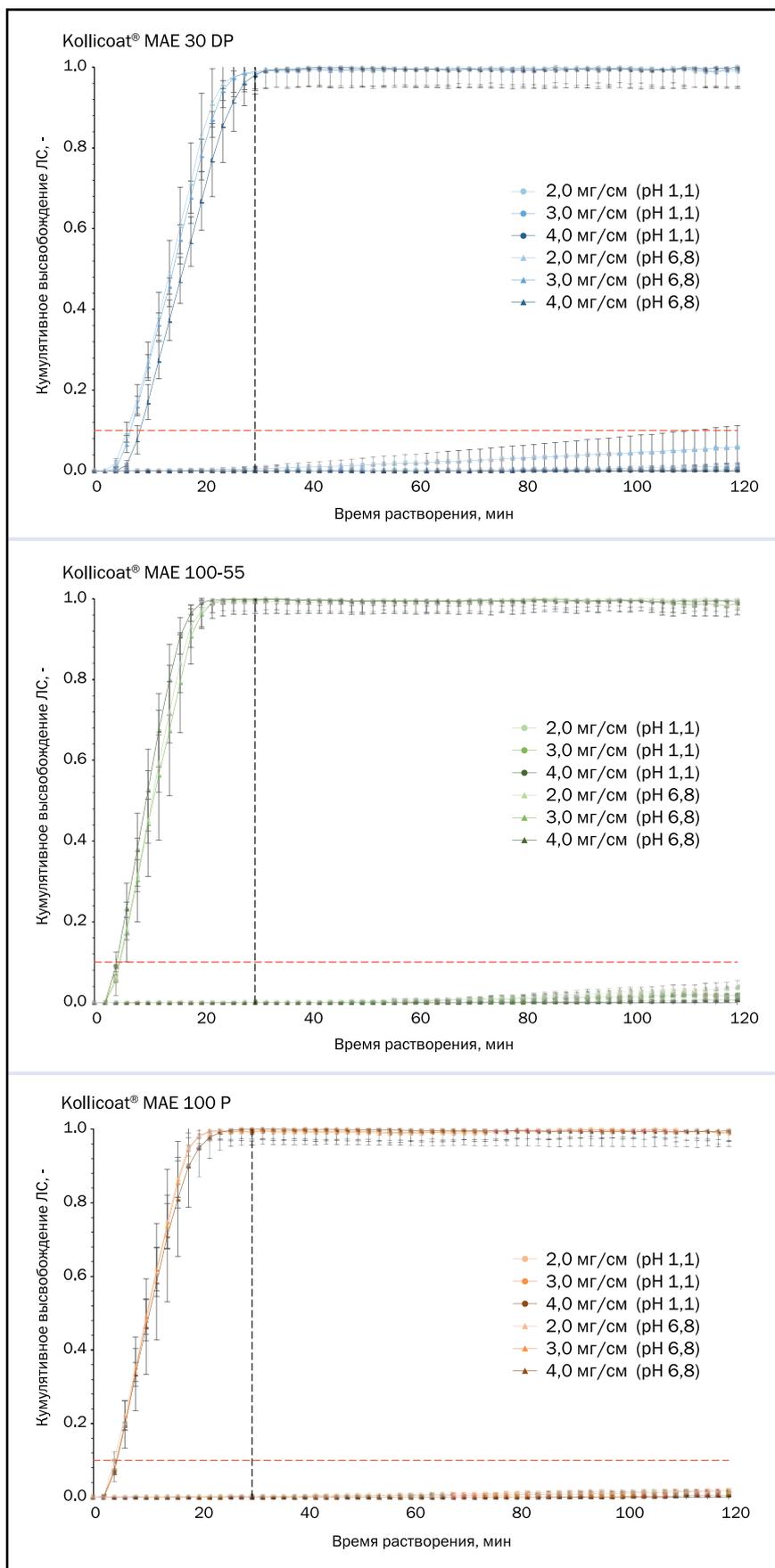


Рис. 3. Испытание растворения в различных средах (pH 1,1, pH 6,8)

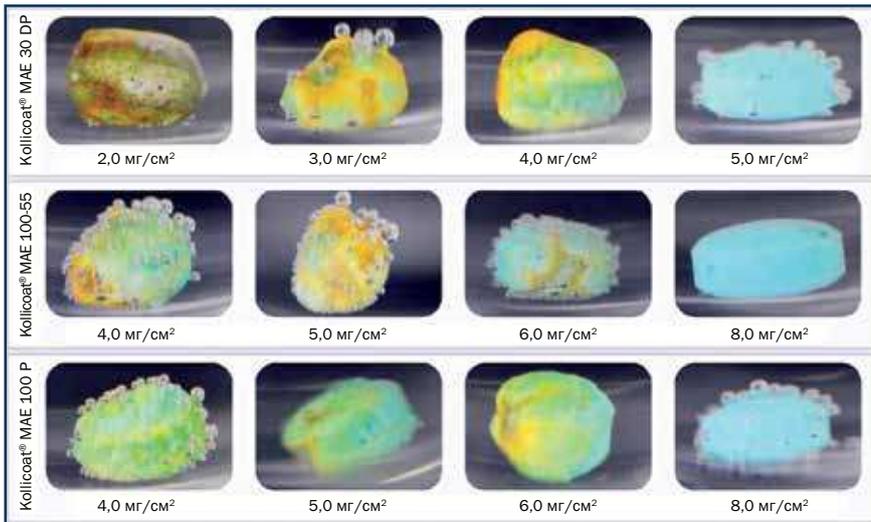


Рис. 4. Таблетки после 2 ч испытания растворения (рН 1,1) – синяя окраска: первичная оболочка, желтая окраска: подверженный распаду АФИ

отмечено начальное возрастание динамической вязкости с последующей стабилизацией значения в тех же пределах, что и у двух других продуктов (рис. 1).

Полученные значения электрофоретической подвижности (или зета-потенциала) трех дисперсий были идентичными, что позволило сделать вывод о весьма схожей стабильности по отношению к напряжению сдвига, наличию вспомогательных веществ или изменениям значений рН (рис. 2).

Общее время приготовления всех трех дисперсий было примерно одинаковым. Даже с учетом необходимости диспергирования порошков в воде ограничивающим фактором являлось рекомендуемое время добавления пластификатора, равное, как правило, 2 ч. Технологические характеристики трех рецептур были одинаковыми. Уровень по-

крытия, равный 3 мг/см², позволил изолировать ядро таблетки, предотвратив высвобождение АФИ в течение 2-часового испытания растворения в искусственном желудочном соке. Однако частичная пренеutralизация карбоксильных групп улучшила растворимость полимера, ускорив растворение при рН 6,8 (рис. 3).

Более высокие уровни покрытия были необходимы для выполнения дополнительного требования: предотвратить поглощение кислоты в течение периода нахождения ядра в искусственном желудочном соке. Для рецептуры на основе водной дисперсии был достаточен уровень покрытия, равный 5 мг/см², в то время как более высокая проницаемость частично нейтрализованных продуктов привела к необходимости повышения уровня покрытия соответствующей оболочкой до 8 мг/см² (рис. 4).

Заключение

Различные физико-химические свойства трех типов сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата оказали определенное влияние на процесс приготовления дисперсий. При этом технологические свойства всех трех водных дисперсий были весьма схожими. Уровень покрытия, равный 3 мг/см², нужен для предотвращения высвобождения АФИ во время испытания растворения в искусственном желудочном соке. Однако для предотвращения поглощения ядром кислотного раствора в течение того же периода необходим дополнительный уровень покрытия.

Частичная пренеutralизация порошковых типов (необходимая для диспергирования в водной среде) улучшила растворимость полимера, в результате чего были ускорены как высвобождение АФИ при рН 6,8, так и проникновение кислоты. Для предотвращения поглощения кислоты было необходимо 8 мг/см² покрытия вместо 5 мг/см². ■

Список литературы:

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.



По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону

+7 (495) 231-72-00,
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