

Исследование влияния содержания триэтилцитрата

на использование и функциональные характеристики

сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата

■ Thorsten Agnese

■ Thorsten Cech

Application Lab Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

Желудочно-резистентные пленкообразующие полимеры являются важным инструментом для разработчиков рецептур. Многочисленные фармацевтические препараты либо чувствительны к кислотному желудочному соку, либо агрессивны по отношению к слизистой оболочке желудка, что требует соответствующей функциональности от полимера. Соплимер метакриловой кислоты и этилакрилата (МАЕ) представляет собой стандартный полимер для фармацевтических применений, надежно обеспечивающий функциональные возможности высвобождения в кишечнике твердых пероральных лекарственных форм.

Введение

Благодаря наличию карбоксильной кислотной группы, которая депротонируется при значении pH > 5,5, полимер растворим в кишечнике, но не растворим в желудочном соке. Под влиянием обеспокоенности в отношении органических растворителей, вызванной состоянием окружающей среды, сегодня МАЕ, как правило, используется в производстве в виде водной дисперсии [1].

Пластификаторы являются крайне важным компонентом для каждой рецептуры с МАЕ. Добавление пластификатора изменяет температуру стеклования и минимальную температуру образования плёнки, которые являются ключевыми параметрами для обработки и функциональных возможностей конечного покрытия. Применение бесцветного покрытия, содержащего только МАЕ и пластификатор, для обеспечения функциональных возможностей является самым простым и безопасным способом обработки/разработки рецептуры с полимером [2].

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния содержания пластификатора на характеристики обработки и растворения пленочных оболочек на основе МАЕ. Триэтилцитрат был выбран в качестве пластификатора из-за его повсеместного признания.

Материалы и методы

В качестве субстрата использовались таблетки размером 0,71–1,4 мм, содержащие кофеин (BASF) в качестве модели активного фармацевтического ингредиента. Дополнительными компонентами были: лактоза (GranuLac® 230, Meggle Pharma), микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH-102, FMC) и сшитый поли(винилпирролидон) (Kollidon® CL-F, BASF), детализация в Таблице 1.

Для гранул в качестве характерных значений были определены площадь поверхности 44,05 см²/г и плотность 1,448 г/л.

Водная дисперсия сополимера полиметакриловой кислоты и этилакрилата 1:1 (Европейская фармакопея: сополимер мета-

криловой кислоты и этилакрилата (1:1); (Kollicoat® MAE 30 DP, BASF) использовалась с содержанием триэтилцитрата 0%, 5%, 10% и 15% (ТЕС, Acros Organics) в качестве пластификатора.

Все рецептуры покрытий нанесли на таблетки в аппарате псевдооживленного слоя GPCG 3 (Glatt) с настройкой нижнего распыления (Wurster). Для каждого испытания использовалась серия размером 1,900 г со значениями параметров, приведенными в Таблице 2.

Таблица 1. Рецептура таблеток, используемых в качестве субстрата

Ингредиенты	Количество
Кофеин	20,0%
Лактоза (GranuLac® 230)	38,5%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH-102)	38,5%
Сшитый поли(винилпирролидон) Kollidon® CL-F	3,0%

Таблица 2. Рецептура для функционального покрытия

Параметр	Настройка
Интервал (Wurster)	20 мм
Температура входящего воздуха	60°C
Количество технологического воздуха	105 м ³ /ч
Скорость распыления	20 г/мин
Давление воздуха распыления	2,0 бар
Температура продукта	39°C

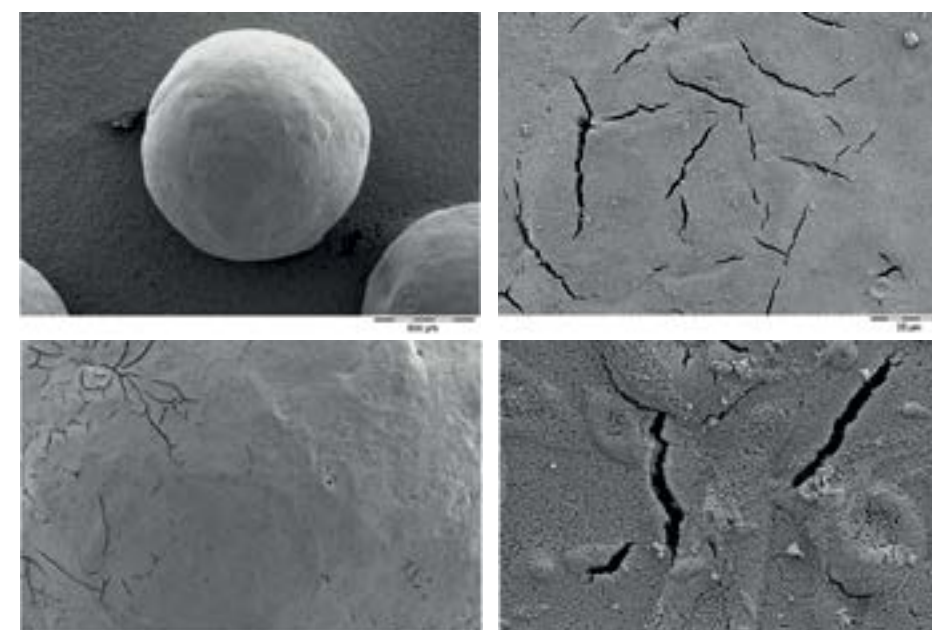


Рисунок 1. Изображения сканирующей электронной микроскопии (разное разрешение) таблеток, покрытых чистым МАЕ без ТЕС (детектор SE, 5 кВ, 12 нм Pt)

Все рецептуры (включая разную толщину покрытия) были протестированы в отношении своей индивидуальной желудочно-резистентной функциональности с использованием стандартного оборудования для определения скорости растворения USP 2 (лопастной) от компании ERWEKA, оснащенного устройством постоянного измерения уровня УФ в режиме реального времени (Agilent 8453). Испытание на растворимость (n=3) проводилось (37°C ± 0,5°K, 50 об/мин)

вначале при значении pH 1,1 (HCl, 0,08 моль/л; объем 880 мл) в течение двух часов. Далее значение pH довели до 6,8 путем добавления 20 мл концентрированной буферной системы фосфата калия.

Результаты и обсуждение

Предварительным условием устойчивости к желудочному соку является образование однородного покрытия. Поскольку использовалась водная дисперсия, необходимо было учитывать минимальную

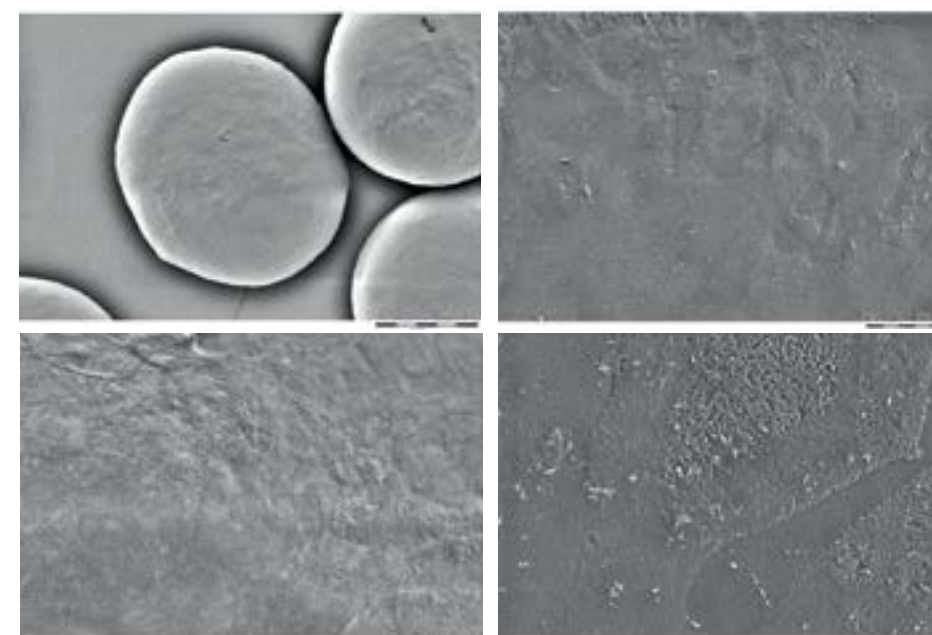


Рисунок 2. Изображения сканирующей электронной микроскопии (разное разрешение) гранул, покрытых МАЕ + 5% ТЕС (детектор SE, 5 кВ, 12 нм Pt)

температуру образования плёнки (MFFT). MFFT в 27°C была определена для чистого МАЕ при отливке дисперсии на блоке Кофлера (Coesfeld MFFT 20). Эта величина значительно ниже температуры стеклования (Tg) полимера (115°C), что указывает на то, что вода действует как пластификатор [3]. При 5% ТЕС, добавленного к дисперсии, MFFT снизилась до 6°C, а затем до еще более низких температур при более высоком содержании пластификатора.

Однако, образование пленки представляет собой термодинамический процесс. Помимо температуры решающую роль играет время. Требование к температуре продукта во время нанесения покрытия иногда на 10–20 К выше MFFT обеспечивает надлежащее слипание капель латекса [1].

Кроме того, МАЕ, как известно, очень хрупкий материал. Поэтому рецептуры без пластификатора несут неотъемлемый риск образования трещин в покрытии. Оба эффекта – ненадлежащее образование плёнки и трещин – привели к плохой устойчивости к желудочному соку независимо от величины нанесенного слоя (Рисунок 1, Рисунок 3).

В целях улучшения плёнообразования требовался ТЕС. При всего лишь 5% ТЕС в рецептуре заметно улучшилась коалесценция (Рисунок 2), обеспечивая требуемую функциональность покрытия. При толщине покрытия в приблизительно 3 мг/см² не наблюдалось высвобождения кофеина в течение первых 2 часов испытания на растворимость. Такая толщина покрытия соответствует результатам, полученным для таблеток в предыдущих исследованиях [4].

Кроме того, пластификатор улучшил эластичность сформированного покрытия [1, 3]. В предыдущих исследованиях таблеток требовался уровень пластификатора 15% для того, чтобы получить покрытие оболочкой таблетки без каких-либо трещин [2]. В настоящем исследовании 5%, а также 10% ТЕС в покрывающем составе обеспечили оболочки с превосходными характеристиками (Рисунок 4, Рисунок 5).

При увеличении содержания пластификатора до 15%, образовавшееся покрытие стало очень липким и начало скапливаться на внутренней стороне колонки Вюрстера (Рисунок 6).

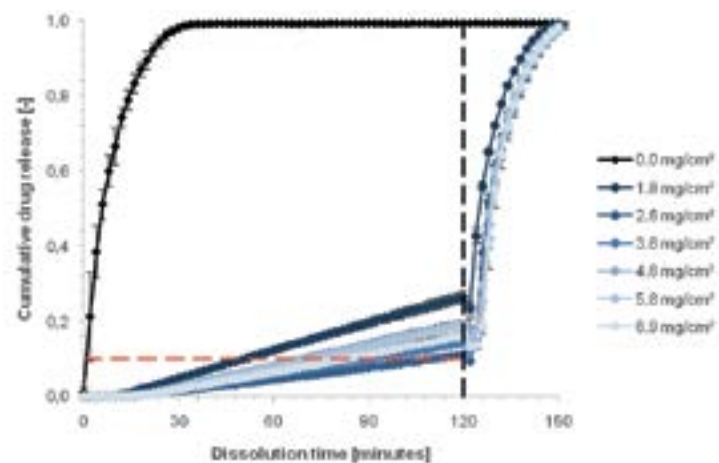


Рисунок 3. Профили растворимости пеллет кофеина в зависимости от толщины покрытия; рецептура: МАЕ без ТЕС

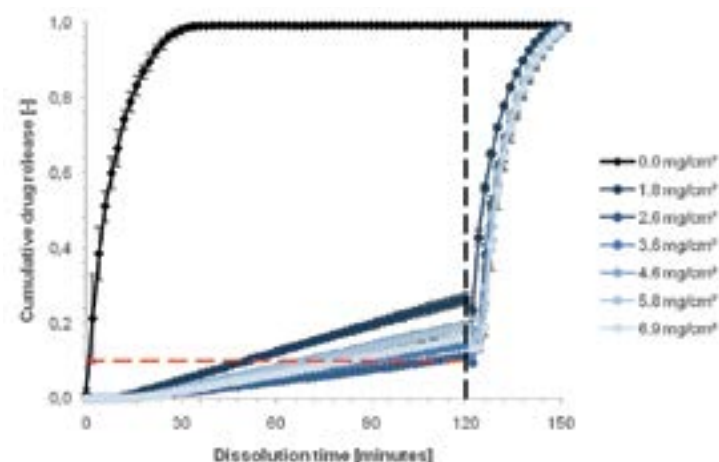


Рисунок 4. Профили растворимости пеллет кофеина в зависимости от толщины покрытия; рецептура: МАЕ + ТЕС (5%)

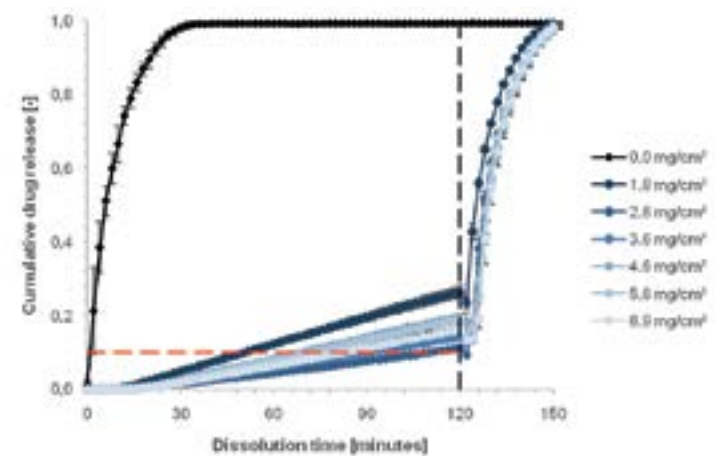


Рисунок 5. Профили растворимости пеллет кофеина в зависимости от толщины покрытия; химический состав: МАЕ + ТЕС (10%)



Рисунок 6. Изображение скопления на внутренней стороне колонки Вюрстера, возникающих при нанесении покрытия МАЕ с ТЕС (15%)

Кроме того, увеличенное количество скоплений можно было обнаружить в насыпном продукте при просеивании покрытых пеллет через сито.

Заключение

Для обеспечения надёжности процесса и устойчивости к желудочному соку в рецептурах с МАЕ требуется пластификатор, такой как ТЕС. Содержание 5–10%, как представляется, подходит для покрытия пеллет, снижая риск агрегации и обеспечивая желаемые свойства растворимости.

Если покрытые пеллеты предназначены для прессования в таблетки, то потребуются более высокие значения эластичности. В этом случае необходимо более высокое содержание пластификатора. Такой подход требует наличия дополнительных противосклеивающих веществ, таких как тальк или глицеролмоностеарат, для предотвращения скопления.

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.; Rottmann, N.; Investigating the benefit of delivering gastric resistant functionality to a tablet via applying a colourless top coat; 8th PBP World Meeting 2012; Istanbul, Turkey.
3. Agnese, Th.; Cech, Th.; Rillmann, T.; Evaluating various hydrophilic plasticisers regarding their effect on the characteristics of a gastric resistant coat based on methacrylic ethyl acrylate copolymer; 39th CRS 2012, Québec City, Canada
4. Agnese, Th.; Cech, Th.; Haberecht, M.; Comparing various plasticisers regarding their effect on methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer; 9th CESPT 2012; Dubrovnik, Croatia

Представлено на:

10-й Всемирной конференции по фармацевтике, биофармации и фармацевтической технологии; 4–7 апреля 2016 года; Глазго, Великобритания

Сотрудники компании BASF помогут Вам решить самые сложные технологические задачи, возникающие при разработке препаратов или в ходе производства, предлагая вспомогательные вещества и активные ингредиенты высочайшего качества и эффективности.

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.



Обеспечиваем необходимую точность – всегда



Если Вам крайне важны временные рамки, ингредиенты из нашего портфеля для препаратов немедленного и модифицированного высвобождения обеспечат необходимую точную механику для параметров Вашей продукции. Наши функциональные решения позволяют гарантировать нужное время и механизм действия для того, чтобы полностью раскрыть потенциал Ваших АФИ. Благодаря безупречному взаимодействию исключительно высокого качества, технического опыта и передовых функциональных возможностей наших вспомогательных веществ, мы можем помочь Вам создать продукты, обречённые на успех и обладающие важнейшими конкурентными преимуществами.

www.pharma.basf.com

ООО «БАСФ» Тел.: +7 (495) 231-72-00 E-mail: info.russia@basf.com

Немедленное и модифицированное высвобождение | Солюбилизация | Мягкие лекарственные формы | Мягкие желатиновые капсулы | Решения для биопрепаратов

