

# Оценка использования рН-зависимого порообразователя в рецептурах пленочных покрытий замедленного высвобождения<sup>1</sup>

T. Cech<sup>1</sup>, Michael G. Herting<sup>2</sup>,  
Susann Just<sup>1</sup>, K. Mäder<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Европейская лаборатория,  
Фармацевтические ингредиенты  
и Сервис, BASF SE, Германия,  
thorsten.cech@basf.com

<sup>2</sup>Глобальный маркетинг активных фармацевтических субстанций, BASF SE, Германия

<sup>3</sup>Фармацевтический факультет  
Университета Мартина-Лютера Галле-Виттенберга, Германия

## Введение

После того как в конце 50-х годов прошлого столетия начали использовать полимеры для кишечнорастворимых покрытий [1], в многочисленных исследованиях стали применять такие функциональные наполнители, как сополимеры (метакриловая кислота и этилакрилат). Также хорошо описаны смеси с другими полимерами, подобными поливинилацетату (ПВА) [2–4].

Сочетание нерастворимых и кишечных полимеров позволяет влиять на скорость высвобождения покрытой лекарственной формы во время ее прохождения через пищеварительный тракт человека. Это позволяет, к примеру, достичь постоянного профиля высвобождения лекарственного вещества. Несмотря на то, что растворимость действующего лекарственного вещества выше в кислой среде желудка, проникновение в покрытие ограничено кишечнорастворимыми порообразователями. В случае повышения значения рН (при поступлении лекарственной формы в кишечник) скорость проникновения в этой

среде увеличивается из-за кишечнорастворимого полимера. Следовательно, уменьшение растворимости активных фармацевтических субстанций (АФС) является сбалансированным [5, 6].

Цель данного исследования – оценка покрытия на основе ПВА, сополимеров (метакриловой кислоты и этилакрилата), которые использовали в качестве рН-зависимого порообразователя. Особая сложность состояла в несовместимости двух полимерных дисперсий и невозможности включения данных полимеров в одну рецептуру. Для получения однородного покрытия, состоящего из двух полимеров в требуемом соотношении, две дисперсии применяли одновременно с помощью технологии псевдооживленного слоя, комбинируя технологии нижнего и верхнего распыления.

## Материалы и методы

### Материалы и рецептуры

Пеллеты состояли из 90 % теофиллина и 10 % каррагинина, предоставленного университетом Heinrich Heine, Дюссельдорф. В качестве покрытия использовали дисперсию ПВА Kollicoat®SR 30D, BASF SE и дисперсию сополимера метакриловой кислоты – этилакрилата Kollicoat®MAE 30DP, BASF SE в комбинации с пластификатором триэтилцитратом (ТЕС, Merck KGaA). Для измерения электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) методом спиновой зонда к исследуемой рецептуре был добавлен 4-Hydroxy-TEMPO (Tempol, ABCR GmbH & Co KG) со степенью очистки 98 %.

### Применение пленочного покрытия

Испытания проводили в GPCG 3.1 (Glatt GmbH). Две дисперсии полимеров распыляли отдельно

Таблица 1. Состав рецептуры

Соотношение MAE:SR		1:9	2:8	3:7	4:6	5:5
Концентрация твердых частиц в дисперсии, %	MAE	4	8	12	16	20
	SR	20	20	20	20	20

Таблица 2. Настройки и параметры процесса

Параметр	Настройка	Среднее значение	Стандартное отклонение
Температура входящего воздуха	40 °C	40,3 °C	0,1 K
Объем входящего воздуха, м³/ч	120	117,3	13,3
Давление воздуха, бар	1,5	1,5	0,0
Скорость распыления (MAE), г/мин	5–6	5,5	0,6
Скорость распыления (SR), г/мин	5–6	5,5	0,7
Температура продукта	–	31,3 °C	1,0 K
Температура исходящего воздуха	–	29,2 °C	1,1 K
Относительная влажность исходящего воздуха, %	–	30,2	4,8
Размер партии, г	1,000	1,0001	0,1

<sup>1</sup> Представлена на III Конференции по инновационной доставке ЛС; 22–25 сентября 2013 года, Пиза, Италия.

из-за их несовместимости. Для этого были установлены нижняя и верхняя форсунки.

Исследование проводили с 5 различными соотношениями полимеров. Соотношение меняли, используя различные концентрации полимеров в распыляемой дисперсии (табл. 1). Этот метод различной концентрации твердых частиц признан более точным по сравнению с альтернативным методом – изменением соотношения полимеров путем регулирования скорости распыления перистальтическими насосами.

После предварительного нагрева оборудования и пеллет колонку Wurster установили на высоте 3 см выше распылителя. Все испытания проводили при одинаковых параметрах процесса (табл. 2). Для исследования различных уровней покрытия образцы во время процесса отбирали каждые 10–15 мин. После завершения процесса распыления партию высушивали непосредственно в коутере, где наносили покрытие.

#### Испытания растворимости

Использовали стандартный USP Dissolution Apparatus 2 (Paddle) производства ERWEKA (50 об., 37 °C, 0,5 K), оснащенный непрерывным оперативным УФ-измерителем (Agilent 8453). Испытание на растворимость проводили с образцами, имеющими общий вес пеллеты 120 мг ± 1 мг (N = 5) при pH 1,0 (HCl, 1 M, объем 750 мл). Через 120 мин значение pH было изменено до 6,8 путем добавления 250 мл три-натрий фосфатного буферного раствора (0,2 M).

#### ЯМР-спектроскопия

Потенциально сильный сигнал при общем весе образца пеллеты от 300 до 600 мг (что соответствует примерно 60 мг МАЕ) тестировали на протонно-резонансной частоте 400 МГц. В качестве аналитического оборудования использовали MestReC [7].

#### ЭПР-спектроскопия

Анализ проводили с помощью ЭПР-спектростопа с диапазо-

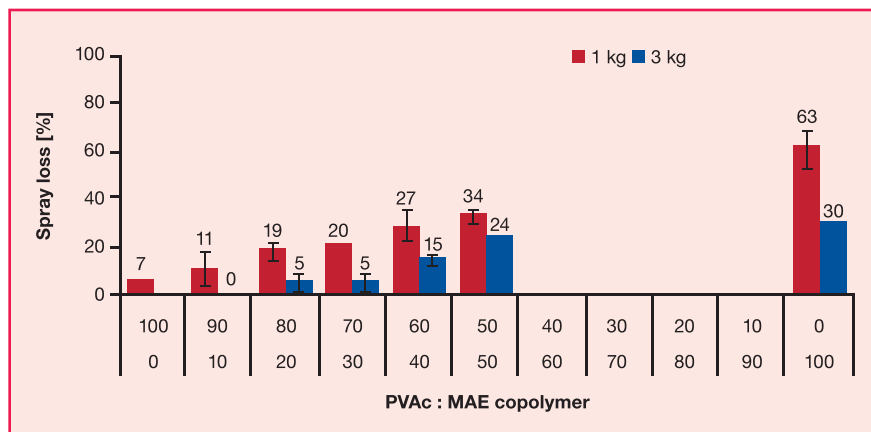


Рис. 1. Сравнение потерь при распылении для различных составов покрытий (соотношения полимеров) и объема партии (1 и 3 кг), указывающее, что верхний распылитель (МАЕ) является основным

ном L (Magnettech). 4-Hydroxy-TEMPO (Tempol) использовали в качестве спинового зонда. Это следящее устройство включили в анализируемый состав наносимого покрытия (подаваемый через нижнюю форсунку).

Tempol может демонстрировать парамагнитный момент. Фракции, мобилизованные молекулами Tempol, можно использовать в качестве количественного показателя степени проникновения воды. Контроль за высвобождением с течением времени с помощью метода спинового зонда дает информацию о поступлении воды в покрытие и является предварительным условием для последующей мобилизации [8–11].

#### Результаты и обсуждение

##### Процесс оптимизации

В дополнение к тому факту, что обе дисперсии склонны к коагуляции при смешивании в жидком состоянии, также должны быть учтены проблемы, связанные с процессом нанесения покрытия. При работе нижнего и верхнего распылителей заметно увеличивается потеря, которая проявляется в виде осаждения полимера в основном на верхнем отверстии колонки Wurster.

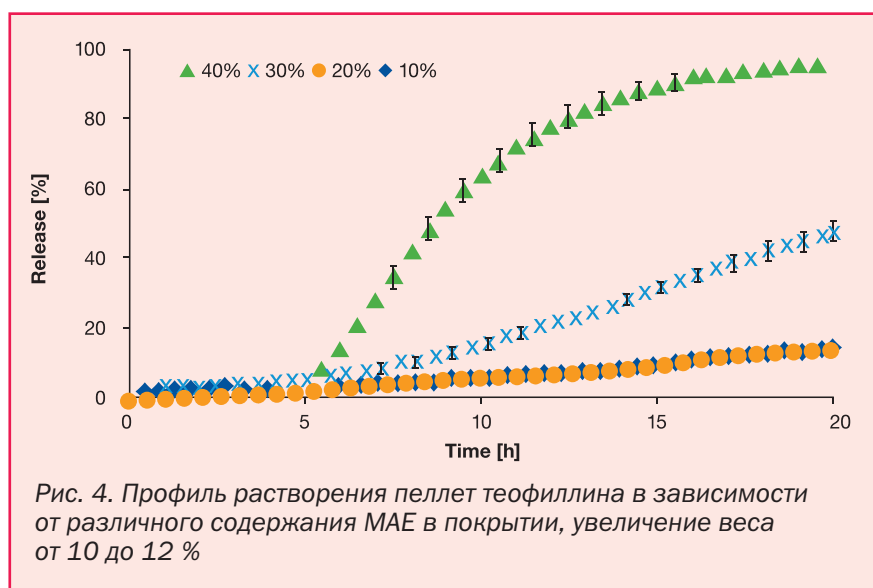
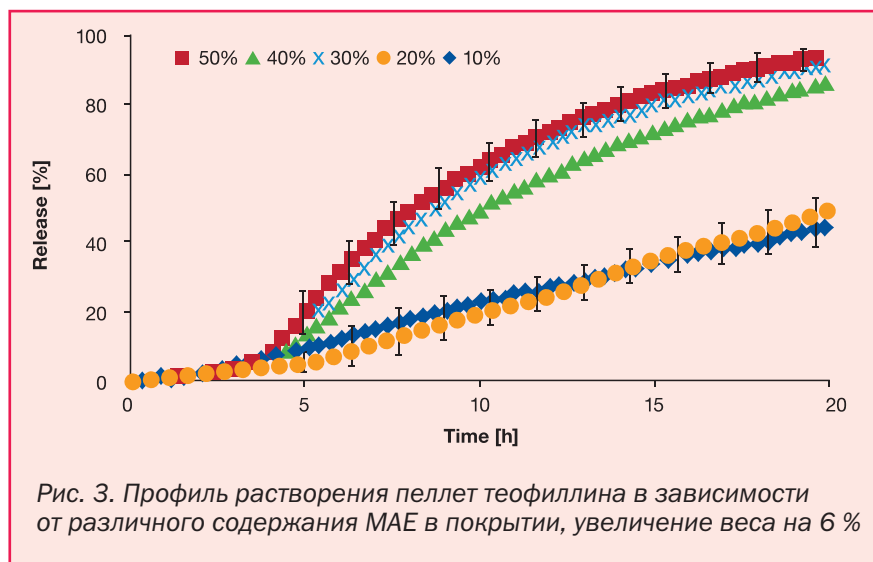
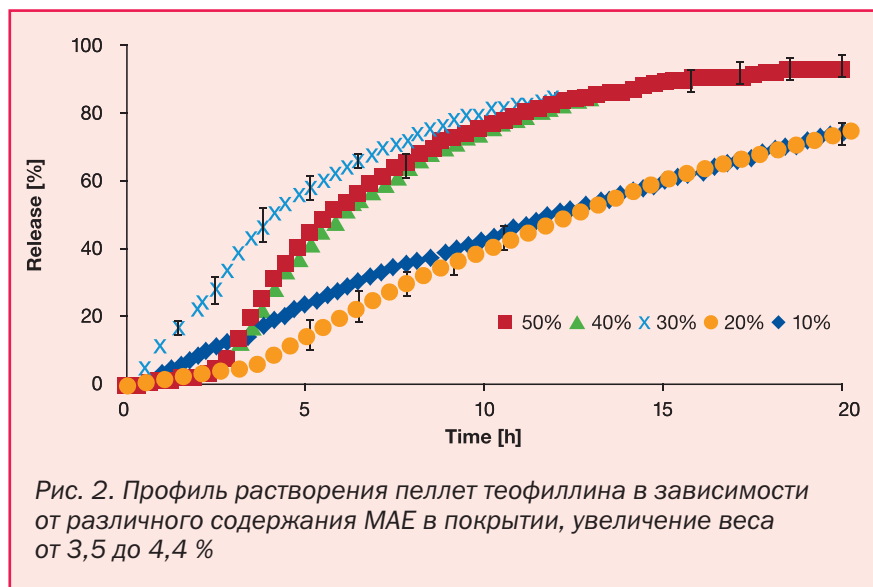
Особенно важным является верхнее распыление, что было подтверждено результатами двух экспериментов, в которых

поли (метакриловую кислоту и этилакрилат) дисперсию (МАЕ) наносили сначала распылением сверху, а затем – снизу. В обоих испытаниях воду распыляли через вторую форсунку для имитации фактического процесса покрытия. В результате при верхнем распылении выявили 76 % потерь, в то время как при нижнем распылении потерь не было. Однако этот процесс можно улучшить при увеличении размера партии от 1 до 3 кг.

Даже с оптимизированным процессом нанесения покрытия установленные соотношения полимеров однозначно не могут быть достигнуты. Таким образом, ЯМР-анализ был проведен для определения точного состава покрытия [4]. Это важно для того, чтобы данные о растворении смогли охарактеризовать рецептуру покрытия.

##### Оценка оптимального уровня покрытия

Оптимальный уровень покрытия должен обеспечивать задержку, а также замедление высвобождения лекарственного вещества, которое должно соответствовать среднему значению времени прохождения лекарственной формы в пищеварительном тракте человека. С экономической точки зрения, высокий уровень покрытия (который мог бы обусловить задержку высвобождения лекарственного вещества) приведет вместе с



тем к огромному потреблению полимеров, увеличению длительности процесса и, следовательно, к его удорожанию. Лекарственные формы с низким уровнем покрытия экономичнее, но при этом они в большей степени склонны к повреждениям, которые повлекут неотъемлемые риски ускорения высвобождения. Для оценки обоих аспектов рассматривали увеличение веса / уровень покрытия: 4 % / 1,2 мг/см<sup>2</sup> (рис. 2), 6 % / 1,8 мг/см<sup>2</sup> (рис. 3) и 11 % / 3,3 мг/см<sup>2</sup> (рис. 4).

В соответствии с общими рекомендациями кишечнорастворимые покрытия используют с уровнем от 3 до 5 мг/см<sup>2</sup>. Значение МАЕ, применяемое в данных испытаниях, было существенно ниже рекомендованных. Поэтому, как и следовало ожидать, устойчивости в желудке не было.

Для пеллет с увеличением веса на 6 % (см. рис. 3) установили, что 100 % высвобождение лекарственного вещества в соответствующем диапазоне происходит в течение 20 ч. Это соответствовало цели пролонгации высвобождения по всему пищеварительному тракту. Кроме того, уровень покрытия оказался приемлемым в отношении экономичности и безопасности продукции. Для пеллет, поверхность которых полностью покрыта полимером, по мере увеличения веса на 6 % с высокой вероятностью исчезает риск ускоренного высвобождения.

**Характеристики высвобождения лекарственного вещества**

Прежде всего каждый полимер был нанесен на пеллеты теофиллина в качестве единственного пленкообразователя. Полученные профили растворения были графически нанесены на следующие диаграммы для сравнения.

**Замедленное высвобождение**

Согласно USP 31 для лекарственных форм замедленного высвобождения действуют следующие требования: в тесте на

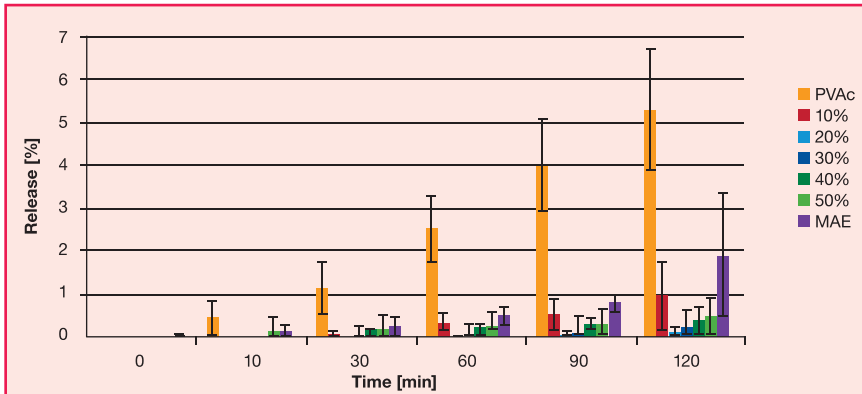


Рис. 5. Высвобождение лекарственного вещества в кислой среде относительно времени и содержания МАЕ (партия 3 кг, N ≥ 5)

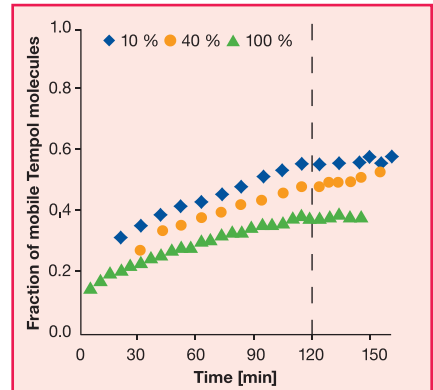


Рис. 7. Увеличение подвижности спинного зонда (метки) при pH 2,0 с различным содержанием МАЕ

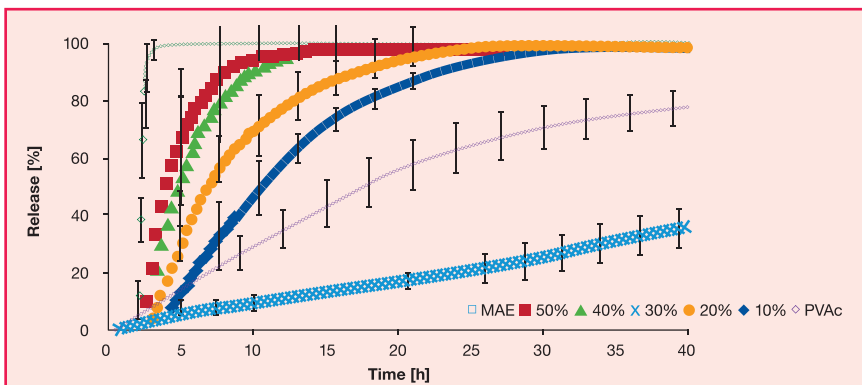


Рис. 6. Профиль высвобождения партии весом 3 кг с различным содержанием образователя пор (n = 3)

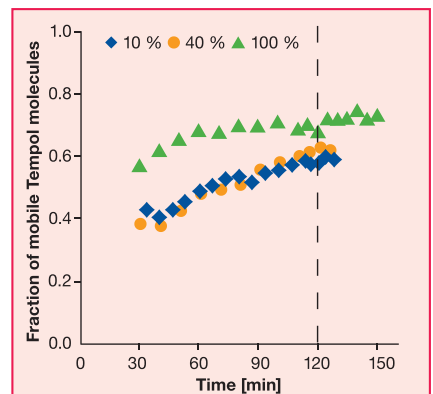


Рис. 8. Повышение активности спинного зонда при pH 6,8 и различным содержании МАЕ в покрытии пеллет

растворение высвобождение лекарственного вещества при индивидуальном анализе лекарственной формы не должно превышать 10 % в течение 120 мин нахождения в кислой среде. Это требование может быть выполнено для каждой тестируемой рецептуры покрытия пеллет независимо от соотношения применяемых полимеров (рис. 5). В исследуемых полимерных смесях не было обнаружено существенных различий в высвобождении теofilлина, однако можно было заметить тенденцию к ускорению высвобождения ЛС при снижении содержания МАЕ.

#### Пролонгированное высвобождение

В соответствии с общей тенденцией увеличение количества

МАЕ в составе покрытия приводит к более быстрому высвобождению лекарственного вещества. Оказалось, что содержание МАЕ между 10 и 20 % было решающим, в то время как при наблюдении за ними отмечено замедление скорости высвобождения лекарственного вещества (рис. 6).

#### Исследование водопоглощения с помощью ЭПР-спектроскопии

Были исследованы три образца с различным содержанием МАЕ. Увеличение подвижности вещества Tempol было заметно в течение 2 ч во время тестирования при значении pH 2,0 (рис. 7). Кривые построили к растущей показательной функции с относительной погрешностью 0,02.

В течение первых минут сигнал установили на начальном значении, что можно объяснить мобилизацией молекул Tempol, находящихся в наружном слое покрытия. Тем не менее для получения достоверных результатов следует учитывать стадию покоя длительностью от 15 до 25 мин. Это связано со временем, необходимым для достижения равномерного состояния однородности смачиваемых пеллет, что требуется для получения постоянного сигнала [4]. Интересно отметить, что хотя оба полимера при значении pH от 2,0 являются нерастворимыми в воде, различия в поглощении воды могут определяться, что указывает на более высо-



### Ссылки:

1. Hoffman A. S. (2008) The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *Journal of controlled release* 132, p. 153–163.
2. Dashevsky A., Kolter K., Bodmeier R. (2004) pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat® SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat® MAE 30 DP. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58, p. 45–49
3. Hede P. D. et al. (2008) Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/ agglomeration purposes: A review. *Chemical Engineering Science* 63, p. 3821–3824.
4. Lecomte F. et al. (2003) Blends of enteric and GIT-soluble polymers used for film-coating: physicochemical characterization and drug release patterns, in: *Journal of controlled release* 89, p. 457–471.
5. Siepmann F. et al. (2007) Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release* 125, p. 1–15.
6. Lecomte F. et al. (2005) pH-sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: Elucidation of the underlying mass transport mechanism *Pharmaceutical Research* Vol. 22, No. 7, p. 1129–1141.
7. Strübing S. et al. (2007) Monitoring of dissolution induced changes in film coat composition by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy and SEM *Journal of controlled release* 119, p. 190–196.
8. Ensslin S. et al. (2009) Modulating pH-independent release from coated pellets: Effect of coating composition on solubilisation processes and drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
9. Ensslin S. et al. (2008) New insight into modified release pellets – Internal structure and drug release mechanism. *Journal of Controlled Release* 128, p. 149–156.
10. Mäder K. (2005) Preface: Non-invasive spectroscopic and imaging techniques in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, p. 1083–1084.
11. Carini M. et al. (2006). Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy: A Versatile and Powerful Tool in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis* 2 (2), p. 141–159.

кую проницаемость ПВА по сравнению с МАЕ.

Также с учетом результатов теста на растворение можно проследить тенденцию к ухудшению проницаемости по мере повышения содержания МАЕ. Этот вывод был подтвержден данными ЭПР-спектроскопии. Через 2 ч после смачивания пеллет (рН 2,0) 39 % ± 2 % от добавленного количества Tempol оказалось в слое МАЕ, в то время как 56 % ± 2 % от спиновое зонда были обнаружены в покрытии, содержащем 10 % МАЕ. При содержании МАЕ 40 % значение составляло 48 % ± 2 % и при этом вполне логично оказалось между двумя упомянутыми значениями.

Для контраста проницаемость инвертировали при значении рН 6,8 (рис. 8). Через 2 ч 62 % ± 2 % молекул Tempol оказались в слое МАЕ по сравне-

нию с 57 % ± 2 % в покрытии с 10 % МАЕ. Тем не менее в покрытии с 10 % и 40 % МАЕ обнаружили минимальное различие. Это означает, что покрытие, состоящее из МАЕ, имеет только 32 % иммобилизованных молекул Tempol, оставшихся через 2 ч тестирования, хотя легко растворяющихся при рН > 5,5. Полное растворение полимера должно привести к освобождению всего количества спиновое зонда. Можно предположить, что, несмотря на хорошую стабильность и отсутствие радикалов, он определенным образом взаимодействует с полимером, что приводит к потере его парамагнитных характеристик.

### Заключение

Применение двух несовместимых дисперсий возможно при использовании параллельно двух распылителей сверху и

снизу в коутере с псевдооживленным слоем. Тем не менее даже после процесса оптимизации наблюдались некоторые характерные потери при распылении дисперсии верхней форсункой. Это необходимо учитывать, чтобы знать окончательный состав нанесенного покрытия.

Задержка и замедление высвобождения лекарственного вещества могут быть достигнуты при объединении функциональных возможностей двух полимеров. Таким образом, кишечнорастворимый полимер выступает в качестве рН-зависимого порообразователя. При изменении соотношения двух полимеров в покрытии скорость высвобождения и характеристики растворения соответственно могут измениться.

### Благодарность

Выражаем особую благодарность г-ну Мецу и его коллегам из Института фармацевтической технологии, Университет Мартина Лютера Галле-Виттенберга, за проведение анализа образцов с помощью методов ЯМР и ЭПР. ■



### Контактная информация:

#### Представительство «БАСФ» в России и СНГ

РФ, 119017, г. Москва, Кадашевская наб., 14/3.  
Тел.: +7 (495) 231-71-09,  
факс: +7 (495) 231-71-08.  
irina.potanina@basf.com  
www.pharma-ingredients.basf.com  
www.basf.ru

#### Дистрибьютор на территории Украины ООО «ТК Аврора»

Украина, 04112, г. Киев, ул. Дегтяревская, 62  
Тел.: +380 (44) 594-87-77,  
факс: +380 (44) 594-88-77.  
sales@tc-aurora.com  
www.excipients.com.ua

