

УДК 615.4

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО НАНЕСЕННЯ ПЛІВКОВИХ ПОКРИТТІВ

Дич. В.А., Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. Нині неможливо представити профілактику і терапію більшості захворювань без таблетованих лікарських препаратів. Їх технологія постійно розвивається і удосконалюється. Завдяки введенню спеціальних компонентів (допоміжних речовин) і застосуванню певних технологічних прийомів таблетки з традиційно оральних, таких, що розчиняються переважно в шлунку, тепер можуть бути кишковорозчинними, зі швидкою або, навпаки, пролонгованою дією, що розчиняються в заданому відділі шлунково-кишкового тракту. Для забезпечення цих властивостей широко використовуються плівкові оболонки, що наносяться на поверхню ядер таблеток.

Метою дослідження є доцільність виробництва таблеток вкритих оболонкою на вітчизняному виробництві, створення умов проведення технологічного процесу відповідно до вимог НВП, що пред'являються до виробництва твердих лікарських форм.

Матеріали та методи. Для вирішення поставлених задач використовували фармакопейні методи визначення параметрів та методи контролю якості вихідної сировини, та готових лікарських засобів.

Результати дослідження. Останніми роками значний розвиток отримала технологія одержання таблеток з полімерними плівковими покриттями.

Проведений аналіз показав, що нині в нашій країні і за кордоном проводяться дослідження по розробці нових складів плівкових покриттів для таблеток з метою розширення їх асортименту і поліпшення якості. Провідними фірмами-виробниками плівкотвірних комбінацій є фірма «Colorcon» (США), що випускає системи плівкових покриттів під торговими назвами Surelease, Sureteric, Acryl - eze; фірма «BASF» (Німеччина), що випускає плівкотвірні речовини під торговою назвою Kollidon різних марок CL, VA, SR, на основі ПВП, а також кишковорозчинні покриття - Kollicoat MAE 30DP і Kollicoat MAE 100P; фірма Warner Jenkinson Europe, що поставляє на фармацевтичний ринок системи плівкових покриттів на основі гідратованих форм гідроксипропілметилцелюлози; фірма «Evonik industries» (Німеччина), випускаюча плівкоутворювачі на основі поліметакрилатів різних торгових марок Eudragit L, S, FS, RL, RS, E, NE. Проте залежно від фармакологічної дії, технологічних властивостей таблеток виникає необхідність зміни плівкотвірної композиції, введення до її складу різних допоміжних речовин (пластифікаторів, емульгаторів, пігментів та ін.), що у свою чергу може чинити вплив на профіль вивільнення діючих речовин з таблеток. Окрім цього, на біодоступність таблеток робить вплив і технологія нанесення плівкових покриттів. Тому сучасні дослідження в області розробок складів і технології плівкових покриттів повинні враховувати увесь комплекс технологічних чинників, що впливають на якість покриття, - властивості таблеток-ядер, плівкотвірних композицій і технологію їх нанесення.

У сучасному фармацевтичному виробництві застосовуються наступні методи нанесення плівкових покриттів: нанесення покриттів у барабанах; нанесення покриттів в псевдозрідженому шарі; технологія струминного псевдозрідження.

Процес покриття в апараті псевозрідженого шару - активний гідродинамічний процес, при якому під впливом потоку газу таблетки-ядра, що проходить через нього, інтенсивно переміщуються одна відносно іншої, при цьому відбувається їх взаємодія з розчином для покриття. Таким чином, до таблеток, що покриваються, пред'являються певні вимоги: вони повинні мати двояковипуклу поверхню, високу механічну міцність і міцність на стирання, повинні відповідати НД за показниками якості, мати певний час розпадання і розчинення. Окрім цього, при розробці технології покриття повинні враховуватися і такі показники, як характер поверхні таблеток, що покриваються, їх змочуваність і гігроскопічність.

Механізм утворення плівки включає декілька послідовних стадій: 1) утворення крапель плівкотвірного розчину; 2) нанесення крапель покриваючого розчину на поверхню таблеток; 3) зіткнення, змочування і злиття крапель покриваючого розчину на поверхні таблетки; 4) наступне висушування і адгезія плівки. Причому розмір крапель залежить від властивостей розчинів полімерів. Утворення крапель більшого розміру, як правило, відбувається при використанні розчинів полімерів з високою в'язкістю, поверхневим натягненням і щільністю. Роботи дослідників Schaefer і Banks показали, що фізичні властивості покриваючого розчину (щільність, в'язкість, поверхнєве натягнення) можуть робити вплив на усі стадії процесу покриття, особливо на розпилення розчину і розмір крапель, змочування і адгезії крапель на поверхню таблетки. Крім того, існують дослідження, які підтверджують, що вивільнення діючих речовин з таблеток, покритих оболонкою, залежить від деяких властивостей самих плівок (паропроникність і механічна міцність). Поверхнево-активні речовини і високомолекулярні сполуки у складі покриття можуть значною мірою впливати і на властивості самих розчинів для покриття (поверхневий натяг, щільність, в'язкість). Конструкція апарату і технологічний режим покриття може впливати на якість покриття таблеток. Ряд зарубіжних дослідників визначають параметри, покриття, що впливають на якість, в апараті псевдозрідженого шару: температура в шарі таблеток; відносна вологість; тиск стислого повітря; об'єм зріджуючого повітря; швидкість подачі покриваючого агента; розмір часток плівкотвірного розчину; ефекти випару рідини на поверхні таблетки; година сушки; швидкість руху таблеток в шарі. Проте одними з основних пара-метров слід зазначити витрата повітря на псевдозрідження, тиск стислого повітря, що подається на форсунку, витрата покриваючого розчину, температура шару.

Компанія DIOSNA розробила вертикальний відцентровий коутер VCC. На відміну від звичайних установок для нанесення покриттів барабанного типу, коутер VCC має два конуси, встановлених вертикально і розташованих один вище за інше. Нижній конус обертається і таблетки, які будуть покриті, плавно піднімаються до нижнього краю верхнього конуса під дією відцентрової сили. Тут таблетки починають втрачати швидкість і повертаються в нижню точку

конуса, що обертається. По шляху таблетки проходять через робочу зону форсунки з кутом того, що розпиляло 360° , де на них і наноситься покриття. При цьому покриваються усі таблетки, що проходять через цю зону. Циркулюючий рух таблеток повторюється. Цей унікальний потік продукту усуває формування нейтральних або мертвих зон, наявність яких є основним недоліком звичайної барабанної установки. Під час циркуляції таблетки інтенсивно і рівномірно висушуються. Сушка таблеток починається негайно після проходження зони того, що розпиляло потоком повітря, що поступає знизу через перфороване дно камери. Завдяки оптимальному потоку таблеток і тому факту, що матеріал для покриття наноситься часто і невеликими порціями, тривалість сушки в коутере VCC мала і час процесу нанесення покриття може бути зменшений на 50 %, як з покриттями на органічній основі, так і з покриттями на водній основі. В результаті виходять таблетки з рівномірним покриттям за короткий проміжок часу.

Компанія INN O JET розробила установку для нанесення покриття AirCoater, яка дозволяє наносити покриття з високою мірою ефективності. Особливість цієї установки полягає в наявності газорозподільного вузла INN O JET Orbiter декілька незвичайної конструкції. Потік технологічного повітря проходить через отвори газорозподільного вузла, який є кільцями різного діаметру, зібраними в єдину конструкцію з просвітами між ними. Така конструкція вузла забезпечує ефективний, дбайливий і відтворний рух продукту. Нанесення розпиляної рідини здійснюється форсункою, за допомогою якої можна управляти розміром крапель. Те, що розпилення відбувається під кутом 360° , що дозволяє рівномірно наносити покриття. Система фільтрації забезпечує повне повернення дрібних часток в процес, і розподіл продукту на фракції не відбувається.

Основними компонентами у більшості готових лікарських форм з плівковим покриттям являються полімери, пластифікатори, барвники і розчинники (чи рідка фаза).

Полімери. Ідеальними властивостями для полімеру є розчинність в широкому діапазоні розчинників для варіантності складу готової лікарської форми, можливість створення покриття, що має відповідні механічні властивості, і відповідна розчинність в шлунково-кишкових рідинах - така, щоб не зменшувати біодоступність лікарських речовин. Найбільш відповідні полімери для плівкових покриттів це ефіри целюлози, особливо гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), за допомогою яких отримують небагато липкі покриття, і метилцелюлоза (МЦ), хоча цей полімер може уповільнювати розчинення лікарської речовини.

Альтернативою ефірам целюлози являються акрилові сополімери (такі як метакрилові і метилметакрилові сополімери) і вінілові полімери (наприклад, полівініловий спирт).

Полімери можуть використовуватися як окремо, так і в суміші для досягнення оптимального профілю вивільнення лікарської речовини. Проте при використанні сумішей полімерів необхідно визначити оптимальне співвідношення їх концентрацій. Наприклад, суміш нерозчинного у воді полімеру етилцелюлози і розчинного у воді гідроксипропілметилцеллюлози може

бути використана для контрольованого вивільнення лікарської речовини. Дослідження показали, що при вмісті ГПМЦ в суміші менше 24 % профіль вивільнення залежить від швидкості проникнення води в покриття, що у свою чергу стає визначальним чинником при виборі співвідношення концентрацій полімерів в суміші.

Більшість із вживаних полімерів доступні в широкому спектрі молекулярних мас, що є одним з основних чинників при виборі технології нанесення покриття. Молекулярна маса може зробити значний вплив на властивості покриттів, такі як в'язкість, механічна міцність, еластичність плівки.

Пластифікатори. Пластифікатор є рідиною або твердою речовиною з високою температурою кипіння. При взаємодії пластифікатора з полімером може знижуватися мінімальна температура плівкоутворення.

Для формування якісної плівки пластифікатор повинен мати високу сумісність з полімером і постійно зберігатися в покритті, особливо якщо основним завданням покриття є стійкість лікарської форми при зберіганні.

У науковій літературі приведена безліч прикладів впливу концентрації пластифікатора на фізико-хімічні властивості плівкового покриття і на вивільнення лікарської речовини з покритих продуктів. Наприклад, високий вміст пластифікатора може знижувати вивільнення метопролола з мікросфер, покритих Eudragit RS, і покращувати стабільність вивільнення теofilіну з покритих мікросфер при зберіганні. Більше того, доведено, що на швидкість вивільнення лікарської речовини чинить вплив тип пластифікатора. Наприклад, вивільнення пропранолола з мікросфер, покритих сумішшю етилцелюлози і Eudragit L100, - 55, відбувається швидше при використанні гідрофільного пластифікатора триетилцитрату, чим при використанні гідрофобного дибутилсебацінату.

Висновки. Нанесення покриттів є важливою технологічною операцією у виробництві твердих лікарських форм. Завдання багатьох фармацевтичних компаній -- розробка і пошук нових речовин для нанесення покриттів і застосування інноваційних технологій і устаткування для їх нанесення.

Список літератури

1. Державна фармакопея України, випуск I. – Харків: 2001. – 532 с.
2. Державна Фармакопея України. - [2-е вид.] - Х. : РІРЕГ, - 2015. - 1556 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. Для студ. вищ. навч. фарм. закл. / авт. –уклад.: І.М. Перцев, В.Д. Рибачук.; за ред. І.М.Перцева.- Х.:Золоті сторінки, 2010.- 600 с.
4. Належні практики у фармації: практикум для студентів вищих мед. і фарм. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація» / Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, С. Б. Білоус, К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 367 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 444 – 453 с.
6. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. Ради та автор передмови В. П. Черних. - 2-ге вид., переробл. і допов. - К.: МОРІОН, 2010. - 1632 с.